

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE



AIGA GRANDĀNE

**1,2-BENZOKSATIĪN-2,2-DIOKSĪDA ATVASINĀJUMI
UN TO HETEROCIKLISKIE ANALOGI KĀ SELEKTĪVI
OGĻSKĀBES ANHIDRĀŽU INHIBITORI**

PROMOCIJAS DARBS

Zinātniskais vadītājs:

Dr. chem., vadošais pētnieks Raivis Žalubovskis

RĪGA

2015

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā no 2012. līdz 2015. gadam ar iepriekš veiktām iestrādnēm, kā arī no 2013. gada 1. oktobra līdz 2014. gada 28. februārim Florences Universitātē, Ķīmijas fakultātē (Itālija, Florence).

Darbs sastāv no ievada, 3 nodaļām, secinājumiem un literatūras saraksta.

Darba forma: disertācija ķīmijas nozarē, organiskās ķīmijas apakšnozarē.

Darba zinātniskais vadītājs: Dr. chem., vadošais pētnieks Raivis Žalubovskis

Darba recenzenti:

- 1) Dr. hab. chem., prof. Andris Zicmanis, Latvijas Universitāte;
- 2) Dr. chem., vadošā pētniece Aiva Plotniece, Latvijas Organiskās sintēzes institūts;
- 3) Dr. chem., prof. Ērika Bizdēna, Rīgas Tehniskā universitāte.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē 2016. gada 11. februārī, Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē, Jelgavas ielā 1.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

SATURS

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	5
IEVADS.....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšanas metodes	12
1.1.1. Iegūšana no sulfonskābēm un to atvasinājumiem.....	12
1.1.2. SO ₃ izmantošana 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu sintēzēs	18
1.1.3. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšana no hromoniem.....	21
1.1.4. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšana radikāļu reakcijās.....	25
1.1.5. Pirolīze	29
1.1.6. Oksidēšana	30
1.1.7. Pārejas metālu katalīze.....	31
1.2. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu ķīmiskās īpašības	41
1.3. Mērķenzīmi – ogļskābes anhidrāzes (CA).....	45
1.3.1. Ogļskābes anhidrāzes.....	45
1.3.2. α-ogļskābes anhidrāžu iedalījums un fizioloģiskās funkcijas.....	45
1.3.3. α-ogļskābes anhidrāžu struktūra	47
1.3.4. α-ogļskābes anhidrāžu katalītiskais cikls.....	48
1.3.5. Ogļskābes anhidrāžu inhibēšanas mehānismi un inhibitori.....	49
1.4. Biozostēri	57
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.....	59
2.1. Retrosintētiskā analīze	59
2.2. Mezilātu iegūšana	60
2.4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu modificēšana	66
2.5. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda arilatvasinājumu sintēze	68
2.7. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze	73
2.8. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze	75
2.9. Tetrazolu sintēze un C-H aktivācija.....	78
2.10. 7-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi	83
2.11. 8-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi	88
2.12. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogi - tiēno[2,3- <i>e</i>][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdi.....	89
2.13. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogi - [1,2]oksatiīn[6,5- <i>b</i>]piridīn-2,2-dioksīdi.....	98
2.14. Ogļskābes anhidrāžu inhibēšana – bioloģiskie rezultāti	103
2.14.1. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi	104
2.14.2. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumi.....	105
2.14.3. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumi	107
2.14.4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-triazolilatvasinājumi.....	108
2.14.5. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-tetrazolilatvasinājumi.....	112
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA.....	114
3.1. Izejvielu sintēze	115
3.2. Mezilātu sintēze	115
3.3. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu sintēze	119
3.4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu atvasināšana. Suzuki reakcija.....	131
3.5. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumu sintēze	143

3.6 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze	147
3.7. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu triazolu sintēze	154
3.8. 5-neaizvietotu tetrazolu sintēze.....	158
3.9. Tetrazolu sintēze C-H aktivācijas reakcijā	162
3.10. 7-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi	165
3.11. 8-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi	174
3.12. Tiēno[2,3- <i>e</i>][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi	180
3.13. Tiēno[2,3- <i>e</i>][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumi.....	184
3.14. Tiēno[2,3- <i>e</i>][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumi.....	188
3.15. [1,2]oksatiīn[6,5- <i>b</i>]piridīn-2,2-dioksīda atvasinājumi	192
SECINĀJUMI.....	195
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	196
PATEICĪBAS	213

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Ac – acetil
AEŠH – augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija
AIBN – azabisizobutironitrils
AIMS – augstas izšķirtspējas masspektrometrija
Ar – aril
Asn – asparagīns
atm. – atmosfēra
atšķ. – atšķaidīts
AZT – 1-[(2*R*,4*S*,5*S*)-4-azido-5-(hidroksimetil)oksolān-2-il]-5-metilpirimidīn-2,4-dions; zidovudīns
b/ū – bezūdens
BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfīno)-1,1'-binaftils
Bn – benzil
Boc – *tert*-butiloksikarbonil
Bu – butil
CA – ogļskābes anhidrāze
Cp* – pentametilciklopentadienil
Cy – cikloheksil
Δ – vārišana
DABCO – 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktāns
DBN – 1,5-diazabiciko[4.3.0]non-5-ēns
DBU – 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ēns
DCE – 1,2-dihlorekāns
DDQ – 2,3-dihlor-5,6-diciāno-1,4-benzohinons
DIPEA – diizopropiletilamīns
DMAc – *N,N*-dimetilacetamīds
DMF – *N,N*-dimetilformamīds
dppm – 1,1-bis(difenilfosfīno)metāns
E – enzīms
ee – enantioselektivitāte
ekv. – ekvivalents
Et – etil
FePcS – dzelzs (III) tetrasulfoftalocianīns
GH-MS – gāzu hromatogrāfija – masspektrometrija
Gln – glutamīns
Glu – glutamīnskābe
Gly – glicīns
His – histidīns
ist. temp. – istabas temperatūra
kat. – tatalizators
K_i – inhibēšanas konstante
KMR – kodolmagnētiskā rezonanse
LDA – litija diizopropilamīds
Leu – leicīns
m – meta
m-CPBA – *meta*-hlorperbenzoscābe
Me – metil

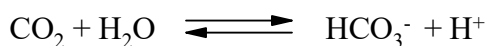
Mes – mezitil
MPS – merkaptopropionskābe
Ms – mezil; metilsulfonil
n – normāls
NaAsc – nātrija askorbāts
NaHMDS – nātrija bis(trimetilsilil)amīds
NBS – *N*-bromsukcīnimīds
NCS – *N*-hlorsukcīnimīds
NMP – *N*-metil-2-pirolidons
NOESY – kodolu Overhauzera efekta spektroskopija
o – orto
p – para
PDB – proteīnu datu bāze
PE – petrolēteris
PFS – polifosforskābe
Ph – fenil
Phe – fenilalanīns
PIDA – (diacetoksijod)benzols
PIFA – [bis(trifluoracetoksi)jod]benzols
PivOH – pivalskābe
Pro – prolīns
Py – pīridīns
Ser – serīns
st. – stunda
ŠH-MS – šķidrums hromatogrāfija – masspektrometrija
^t – terc, treš
TBAB – tetrabutilamonija bromīds
TBD – 1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-ēns
Tf – triflil; trifluormetilsulfonil
TFA – trifluoetiķskābe
TFP – tris(2-furil)fosfīns
THF – tetrahidrofurāns
Thr – treonīns
TMG – 1,1,3,3-tetrametilguanidīns
TMP – 2,2,6,6-tetrametilpiperidīns
TMS – trimetilsilil
Trp – triptofāns
Ts – tozil; *para*-toluolsulfonil
Tyr – tirozīns
Val – valīns

IEVADS

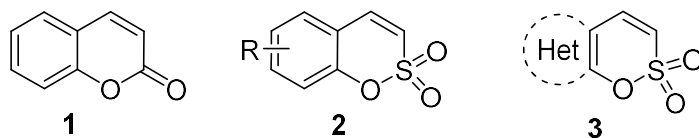
Pēc statistikas datiem Latvijā onkoloģiskās slimības kā nāves cēloņi ieņem otro vietu aiz sirds un asinsvadu slimībām. Latvijā 2013. gadā vidēji no 100 000 iedzīvotājiem 296,1 cilvēkam iestājās ļaundabīga audzēja izraisīta nāve [1], tāpēc ir ļoti svarīgi nepārtraukti attīstīt un pilnveidot vēža ārstēšanas iespējas.

Par farmakoloģiskajiem mērķiem jaunu pretvēža līdzekļu izstrādē arvien plašāk tiek izvēlēti cinku saturoši enzīmi, jo to darbība ir tieši saistīta ar epiģenētiskās kontroles mehānismiem šūnās, kuru regulēšanas traucējumi ir viens no galvenajiem vēža rašanās cēloņiem. Cinku saturošu enzīmu vidū ogļskābes anhidrāzes (CA) ir izceļamas kā perspektīvākie farmakoloģiskie mērķi jaunu pretvēža līdzekļu izstrādei.

Organismā α -ogļskābes anhidrāzes katalizē apgriezenisku oglekļa dioksīda hidratēšanu, kā arī nodrošina pH regulēšanu šūnās un CO_2 transportu.



No šobrīd zināmajām 15 α -ogļskābes anhidrāžu izoformām, kas sastopamas cilvēka organismā, tikai IX un XII izoforma (CA IX un CA XII) ir paaugstināti ekspresēta hipoksijai pakļautajās vēža šūnās, nodrošinot optimālu pH audzēja šūnu izdzīvošanai un attīstībai, tāpēc, lai apturētu vēža šūnu attīstību un izvairītos no nevēlamajām blaknēm un toksiskajiem efektiem, jānodrošina selektīva CA IX un CA XII izoformu inhibēšana. Literatūrā šobrīd pazīstami tikai daži selektīvi CA IX un CA XII inhibitori – sulfonamīdu un kumarīnu atvasinājumi [2]. Jaunu CA IX un CA XII inhibitoru izstrādī nolēmām balstīt uz kumarīnam (1) radniecīgajiem bioizostērajiem heterocikliem – 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda (2) atvasinājumiem un tā heterocikliskajiem analogiem 3.

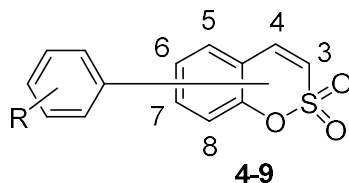


Promocijas darba mērķis: izveidot jaunu kumarīna bioizostēru - 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu un uz tā bāzes radīt jaunus selektīvus CA IX un CA XII inhibitorus, no kuriem nākotnē varētu tikt izstrādāts pretvēža līdzeklis.

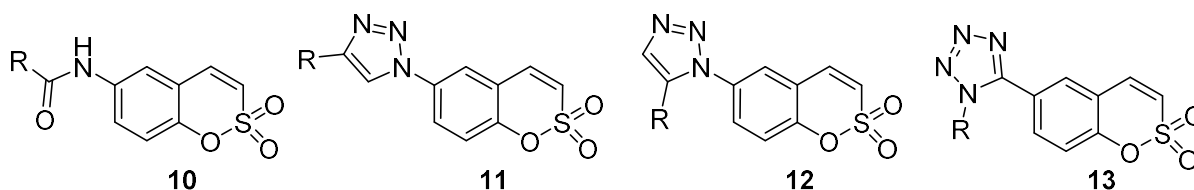
Promocijas darba uzdevumi:

- 1) izstrādāt 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda (2) atvasinājumu iegūšanas metodes;

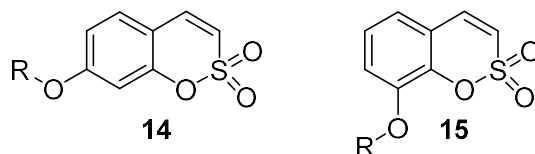
- 2) iegūt 3-, 4-, 5-, 6-, 7- un 8-aizvietotus 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda arilātvasinājumus **4-9**;



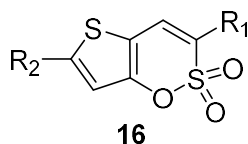
- 3) iegūt 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilamino, 6-triazolil un 6-tetrazolilatvasinājumus **10-13**;



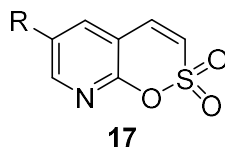
- 4) iegūt 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 7- un 8-aizvietotus ēterus;



- 5) iegūt 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogus - tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdus **16**;



- 6) iegūt 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogus - [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīdus **17**.



Promocijas darba zinātniskā novitāte: ir atrasta jauna, selektīva CA IX un CA XII inhibitoru klase – 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda un CA kokristāls, kā arī savienojumu augstā inhibitorā aktivitāte liecina, ka 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi ir kumarīnu bioizostēri. Izstrādātas sintēzes metodes jaunām, līdz šim literatūrā nezināmām savienojumu klasēm - tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdiem un [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīdiem -, kā arī izpētītas šo savienojumu klašu atvasināšanas iespējas.

Promocijas darba praktiskā nozīme: iegūtie rezultāti paver iespējas nākotnē izstrādāt pretvēža preparātu, kura darbības mehānisms balstās uz selektīvu ļaundabīgajās šūnās esošo CA IX un CA XII inhibēšanu.

Promocijas darba rezultātu aprobācija:

Zinātniskās publikācijas

1. Grandane, A.; Tanc, M.; Zalubovskis, R.; Supuran, C. T. Synthesis of 6-Aryl-Substituted Sulfocoumarins and Investigation of Their Carbonic Anhydrase Inhibitory Action. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1430-1436.
2. Grandane, A.; Tanc, M.; Di Cesare Manelli, L.; Carta, F.; Ghelardini, C.; Zalubovskis, R.; Supuran, C. T. 6-Substituted Sulfocoumarins are Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors with Significant Cytotoxicity against Colorectal Cancer Cells. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3975-3983.
3. Grandane, A.; Tanc, M.; Zalubovskis, R.; Supuran, C. T. 6-Triazolyl-Substituted Sulfocoumarins are Potent, Selective Inhibitors of the Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1256-1260.
4. Grandane, A.; Tanc, M.; Zalubovskis, R.; Supuran, C. T. Synthesis of 6-Tetrazolyl-substituted Sulfocoumarins Acting as Highly Potent and Selective Inhibitors of the Tumor-associated Carbonic Anhydrase Isoforms IX and XII. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1522-1528.
5. Tars, K., Vullo, D., Kazaks, A., Leitans, J., Lends, A., Grandane, A., Zalubovskis, R., Scozzafava, A., Supuran, C. T. Sulfocoumarins (1,2-Benzoxathiine-2,2-dioxides): A Class of Potent and Isoform-Selective Inhibitors of Tumor-Associated Carbonic Anhydrases. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 293-300.
6. Makrecka, M.; Zalubovskis, R.; Vavers, E.; Ivanova, J.; Grandane, A.; Dambrova, M. Glyoxalase 1 and 2 Enzyme Inhibitory Activity of 6-Sulfamoylsaccharin and Coumarin Derivatives. *Lett. Drug. Des. Disc.* **2013**, *10*, 5, 410-414.
7. Grandane, A.; Belyakov, S.; Trapencieris, P.; Zalubovskis, R. Facile Synthesis of Coumarin Bioisosteres - 1,2-Benzoxathiine 2,2-Dioxides. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5541-5546.

8. Grandane, A.; Mishnev, A. F.; Vozny, I. V. Zalubovskis, R. Method for Preparation of 4-Methyl-1,2-benzoxathiine 2,2-Dioxide Derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 974-976.

Konferenču tēzes

1. Grandane, A.; Tanc, M.; Supuran, C. T.; Zalubovskis, R. Sulfocoumarins as Selective Inhibitors of Cancer Associated Carbonic Anhydrases. In *Program and Abstracts*, Frontiers in Medicinal Chemistry, September 14-16, **2015**: P071. Antwerp, Belgium; 163.
2. Grandane, A.; Tanc, M.; Cupuran, C. T.; Zalubovskis, R. Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Inhibitors: Sulfocoumarins and Their Thieno Derivatives. In *Program and Abstracts*, Drug Discovery Conference, August 27-29, **2015**: PP16. Riga, Latvia; 98.
3. Žalubovskis, R.; Grandāne, A.; Ivanova, J.; Domračeva, I.; Tārs. K.; Supuran, C. T. Inhibitors of Carbonic Anhydrases – Challenges of Design and Synthesis. In *Program and Abstracts*, Drug Discovery Conference, August 27-29, **2015**: OP13. Riga, Latvia; 33.
4. Grandane, A.; Zalubovskis, R. Synthesis of Carbonic Anhydrase Inhibitors: Sulfocoumarins and Their Thieno Derivatives. In *Program and Abstracts*, Tetrahedron Symposium 2015 - Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry, June 16-19, **2015**: P3.054. Berlin, Germany.
5. Grandane, A.; Tanc, M.; Cupuran, C. T.; Zalubovskis, R. Sulfocoumarins: Highly Potent and Selective Inhibitors of the Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII. In *Program and Abstracts*, 10th International Carbonic Anhydrase Conference, April 20-22, **2015**: P6. Maastricht, The Netherlands; 53.
6. Žalubovskis, R.; Grandane, A.; Domračeva, I.; Tanc, M., Supuran, C. T. Sulfocoumarins – Synthesis, CA Inhibition and Cytotoxicity. In *Program and Abstracts*, 10th International Carbonic Anhydrase Conference, April 20-22, **2015**: O13. Maastricht, The Netherlands; 21.
7. Grandāne, A.; Žalubovskis, R. Sulfokumarīna tiēnoatvasinājumi. Latvijas Universitātes 73. konference. Organiskās ķīmijas sekcija, **2015**. g. 13. februārī: Rīga, Latvija (mutiskais referāts).

8. Grandane, A.; Zalubovskis, R. Sulfocoumarins as Selective Inhibitors of Cancer Associated Carbonic Anhydrases. *Abstract Book*, 1st EFMC young medicinal chemist symposium, EFMC-YMCS, September 12 (Poster presentations/P25), Lisbon, Portugal, **2014**; 70.
9. Zalubovskis, R.; Grandane, A.; Cauna, I.; Pustenko, A. Bioisosteres of Coumarin as Inhibitors of Carbonic Anhydrases. In *Program and Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum, 6-9 July, **2014**: P107. Vilnius, Lithuania, 2014; 151.
10. Zalubovskis, R.; Grandane, A.; Cauna, I.; Pustenko, A. Bioisosteres of Coumarin as Inhibitors of Carbonic Anhydrases. In *Book of Abstracts. Oral presentations (07)*, 2nd Satellite Meeting on Carbonic Anhydrases, 23-25 October, 2013: Naples, Italy, **2013**; 14.
11. Grandāne, A.; Žalubovskis, R. Nitrogen Heterocycles Containing 1,2-Benzoxathiine 2,2-Dioxides. *Program and Abstract Book*, XVth International Conference Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27th-30th (Poster presentations/PO 083), 2013: Riga, Latvia, **2013**; 140.
12. Cauņa, I.; Grandāne, A.; Žalubovskis, R. Synthesis of 4-Substituted 1,2-Benzoxathiine 2,2-Dioxides. *Program and Abstract Book*, XVth International Conference Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27th-30th (Poster presentations/PO 016), 2013: Riga, Latvia, **2013**; 73.
13. Lends, A.; Grandane, A.; Zalubovskis, R.; Liepinsh E. 1,2-Benzoxathiine 2,2-Dioxides as Inhibitors of CA. *Program and Abstract Book*, XVth International Conference Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27th-30th (Poster presentations/PO 136), 2013: Riga, Latvia, **2013**; 193.
14. Cauņa, I.; Grandāne, A.; Žalubovskis, R. Synthesis of 4-Substituted 1,2-Benzoxathiine 2,2-Dioxides. *Materials of the 8th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*, May 13-14, 2013: Riga, **2013**; 78.
15. Grandāne, A.; Žalubovskis, R. 1,2-Benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu 6-tetrazolilatvasinājumu sintēze. Latvijas Universitātes 71. konference. Organiskās ķīmijas sekcija, **2013**. g. 22. februārī: Rīga, Latvija (mutiskais referāts).

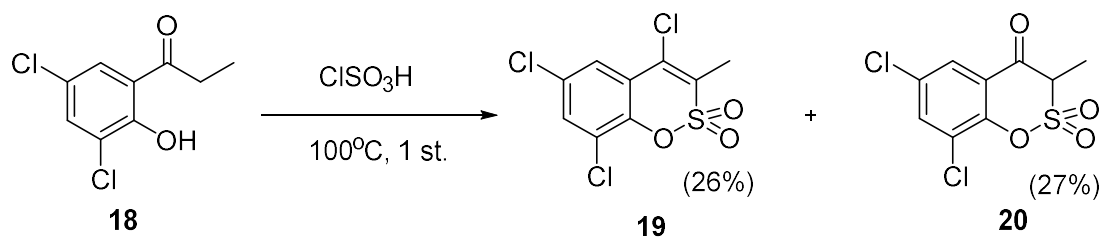
1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšanas metodes

Nodaļā apkopotas literatūrā apskatītās 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu (sultonu) sintēzes metodes no sulfonskābēm un to atvasinājumiem; no SO₃; no hromoniem; brīvo radikāļu izmantošana sultonu sintēzēs; sultonu sintēze pirolīzes un oksidēšanas ceļā, kā arī pārejas metālu katalīze sultonu sintēzēs.

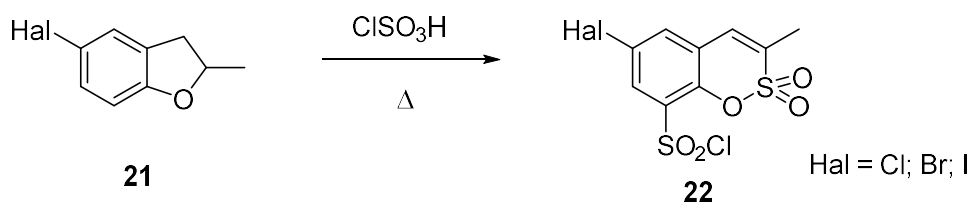
1.1.1. Iegūšana no sulfonskābēm un to atvasinājumiem

Kā viena no senākajām literatūrā pazīstamajām sultonu sintēzes metodēm (1966. g.) ir 3,5-dihlor-2-hidroksipropiofenona (**18**) sildīšana hlorsulfonskābē (1.1. att.). Reakcijā veidojas divu sultonu **19** un **20** maisījums ar attiecīgi 26 un 27 % iznākumiem. Veiksmīgai reakcijas norisei nepieciešama augsta temperatūra, zemākā temperatūrā (75 °C) savienojums **20** veidojas ar ļoti zemu iznākumu, bet produkts **19** neveidojas. Istabas temperatūrā reakcija nenotiek [3].



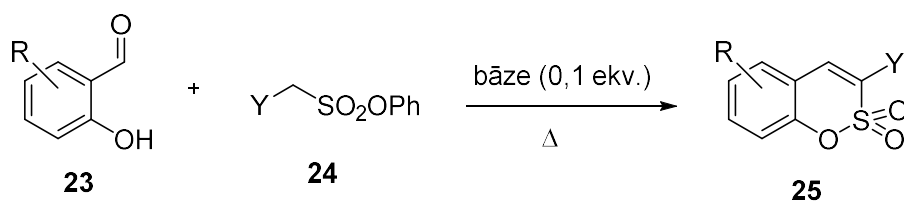
1.1. att. 3,5-dihlor-2-hidroksipropiofenona (**18**) sildīšana hlorsulfonskābē

5-halogēn-2,3-dihidro-2-metilbenzo[b]furānam (**21**) reaģējot ar hlorsulfonskābi, veidojas attiecīgie sultona halogēnatvasinājumi **22** (1.2. att.). Reakcijā hlorsulfonskābe tiek lietota trīs līdz pieckārtīgā pārākumā. Visticamāk reakcijas gaitā notiek savienojuma **21** cikla atvēršanās, tad reakcija ar hlorsulfonskābi, ciklizēšanās, kā arī aromātiskā benzola gredzena reakcija ar hlorsulfonskābi. Hlorsulfonskābi reakcijā var lietot gan kā reaģentu, gan kā šķīdinātāju, taču arī, izmantojot klasiskos šķīdinātājus, piemēram, EtOAc, CH₂Cl₂ un CHCl₃, produktus **22** iespējams iegūt ar labiem iznākumiem. Publicētajā darbā gan atrodams tikai viens piemērs, kur autori ieguvuši 6-brom aizvietotu atvasinājumu **22** ar 97% iznākumu, kā šķīdinātāju izmantojot hloroformu [4].



1.2. att. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda halogēnatvasinājumu **22** iegūšana

Salicilaldehīda atvasinājumiem **23** reaģējot ar sulfonskābju atvasinājumiem **24** bāzes klātienē, tika iegūta rinda sultonu **25** (1.3. att.) [5]. Kā redzams 1.1. tabulas datos, produktu iznākumi svārstās no zema (30 %) (5. rinda) līdz pat kvantitatīvam (11.–12. rinda).



1.3. att. Salicilaldehīdu **23** reakcija ar sulfonskābju atvasinājumiem **24**

1.1. tabula

Salicilaldehīdu ciklizācija ar sulfonskābju atvasinājumiem

Nr.	Produkts 25	R	Y	Apstākļi*	Iznākums, %
1.	a	H	CONHPh	A	35
2.	b	3-NO ₂	CONHPh	B	57
3.	c	H	COPh	B	65
4.	d	5-Br	COPh	C	58
5.	e	5-NO ₂	COPh	B**	30
6.	f	H	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	B	54
7.	g	5-Br	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	C	82
8.	h	5-Cl	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	C	50
9.	i	5-NO ₂	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	C	60
10.	j	H	CO ₂ Ph	A	77
11.	k	5-Br	CO ₂ Ph	A	100
12.	l	5-Cl	CO ₂ Ph	A	98
13.	m	3-NO ₂	CO ₂ Ph	A	40
14.	n	5-NO ₂	CO ₂ Ph	A	93
15.	o	3-OMe	CO ₂ Ph	A	91

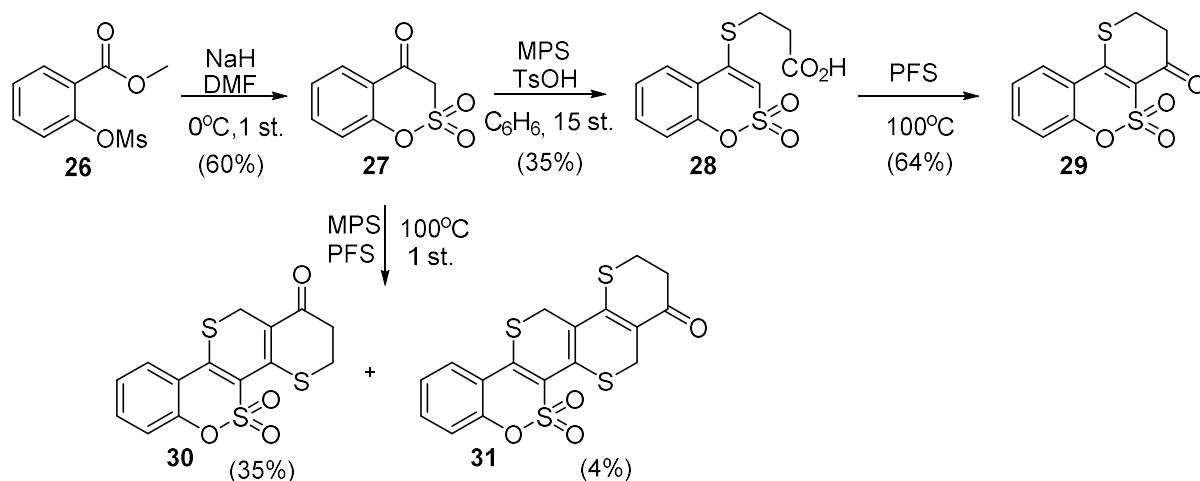
*A) K₂CO₃; acetons; ist. temp.; B) piperidīns; C₆H₆; Δ; C) piridīns; 100 °C

**istabas temperatūra

No 1.1. tabulas datiem ir grūti izdarīt secinājumus par aizvietotāju ietekmi uz iznākumu, jo reakcijās tika lietoti dažādi apstākļi. Autori pārsvarā bija izvēlējušies salicilaldehīdus **23**, kas satur elektronakceptorus aizvietotājus (2., 4.-5., 7.-9., 11.-14. rinda). Salīdzinot 1.1. tabulas 13. un 15. rindu, kur salicilaldehīda 3. vietā ir elektronakceptora nitrogrupa un elektrondonora metoksigrupa, redzams, ka

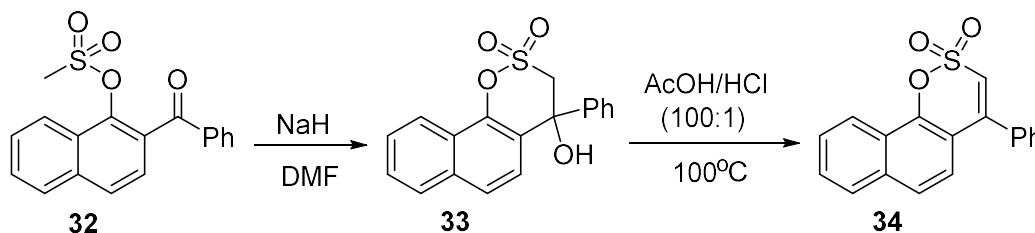
elektrononorā aizvietotāja gadījumā reakcijas iznākums ir ievērojami augstāks (91 % un 40 %). Savukārt, ja elektronakceptorā nitrogrupa ir salicilaldehīda 5. vietā, tad iznākums reakcijā ir 93 % (14. rinda). Tā kā elektronakceptorā nitrogrupa gan 3., gan 5. vietā salicilaldehīda reaģētspēju ietekmē līdzīgi, tad visticamāk zemāko iznākumu varētu skaidrot ar grūtībām produkta izdalīšanas un attīrīšanas gaitā.

Pētot steroidu analoģu sintēzi, ziņots, ka, ciklizējot salicilāta atvasinājumu **26**, ar vidēju iznākumu (60 %) veidojas 1,2-benzoksatiīn-4(3H)-on-2,2-dioksīds (**27**), no kura tālāk var iegūt sultonu **28**, kā arī tā policikliskos atvasinājumus **29-31** (1.4. att.). Savienojumam **27** reaģējot ar merkaptopropionskābi (MPS) tozilskābes klātienē, ar diezgan zemu iznākumu (35 %) veidojas sultons **28**, no kura reakcijā ar polifosforskābi (PFS) veidojas sultona tricikliskais atvasinājums **19**. Savienojuma **27** reakcijā ar MPS polifosforskābes klātienē veidojas trīs produktu maisījums: savienojums **29** (22 %) un sultona policikliskie atvasinājumi **30** un **31** ar 35 % un 4 % iznākumu [6].



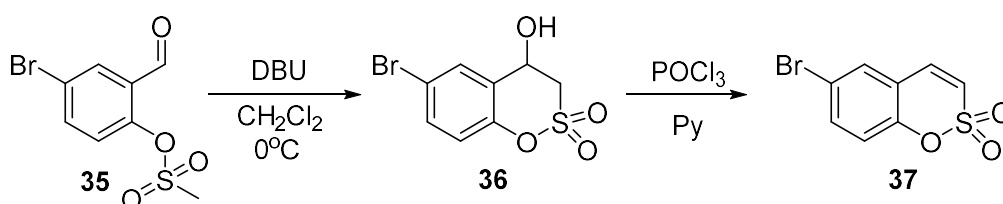
1.4. att. Policiklisku 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšana

No mezilāta **32** bāzes (NaH) klātienē veidojas cikliskais atvasinājums **33** (1.5. att.). Reakcijas iznākums publicētajā darbā diemžēl nav minēts. Savienojums **33**, skābā vidē eliminē ūdeni, ar diezgan augstu iznākumu (67 %) veidojot sultona atvasinājumu **34** [7].



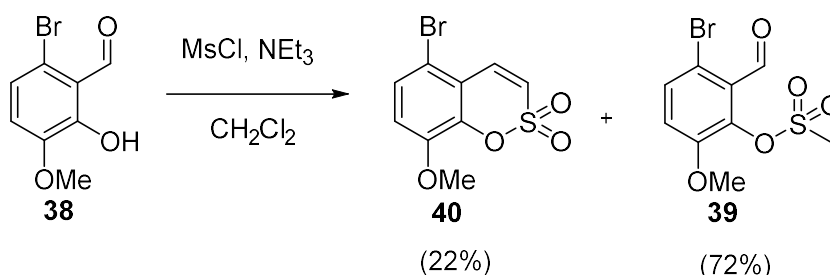
1.5. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšana no mezilātiem

Līdzīga stratēģija izmantota mezilāta **35** ciklizēšanā (1.6. att.). Šajā gadījumā autori izmantoja citu bāzi - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ēnu (DBU). Tālāk, starpproduktā **36** ar fosfora oksihlorīdu eliminējot ūdeni, ar augstu iznākumu (82 %) veidojās 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājums **37** [8]. Šī metode ir pievilcīga 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšanai, jo komerciāli pieejamo salicilaldehīda atvasinājumu klāsts, no kuriem var pagatavot mezilātus, ir plašs. Publicētajā darbā tomēr minēts tikai viens sintēzes piemērs, turklāt kušanas temperatūra ir vienīgais savienojuma **37** raksturlielums.



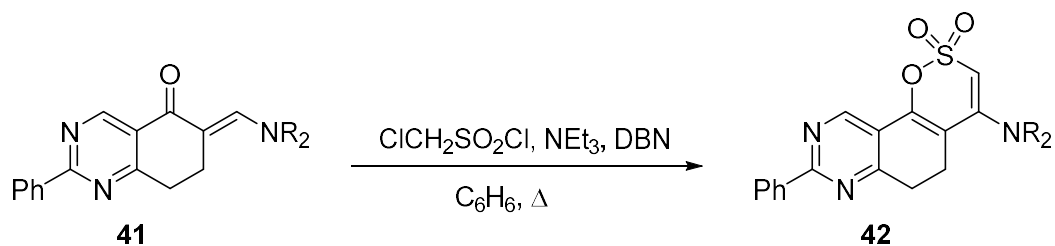
1.6. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda **37** iegūšana no mezilāta

Mezilējot salicilaldehīda atvasinājumu **38** trietilamīna klātienē, veidojas ne tikai mezilāts **39**, kas bija autoru mērķis, bet arī 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds **40**, kuru autori definēja kā piemaisījumu ar 22 % iznākumu (1.7. att.) [9]. Visticamāk mezilāts **39** nelielos daudzumos pastāv līdzsvarā ar ciklisku tautomēro formu, kurā ūdens eliminēšanas veicinājis pārākumā pievienotais mezilhlorīds.



1.7. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda **40** iegūšana no mezilāta

Līdzīga stratēģija izmantota *N,N*-diaizvietoto α -aminometilēnketonu **41** reakcijā ar hlormetilsulfonilhlorīdu. Savienojumam **41** reaģējot ar *in situ* pagatavotu hlorsulfēnu, kas veidojas hlormetilsulfonilhlorīda reakcijā ar trietilamīnu, veidojas neatdalāms ciklopievienošanas produktu maisījums, kurš *in situ* tiek dehidrohlorēts ar 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ēnu (DBN) virstošā benzolā, veidojot produktus **42a-d** (1.8. att., 1.2. tabula). Sultoni iegūti ar labiem (1.-2. rinda) un vidējiem (3.-4. rinda) iznākumiem. Ja slāpekļis satur lielākus aizvietotājus, reakcija norit grūtāk. To apstiprina produkta trūkums difenilaminogrupu saturošās izejvielas **41** gadījumā (5. rinda) [10].



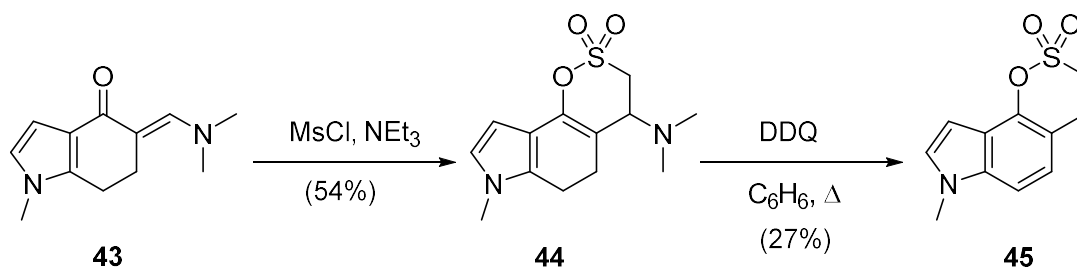
1.8. att. *N,N*-diaizvietoto α -aminometilēnketonu **41** reakcija ar hlormetilsulfonilhlorīdu

1.2. tabula

1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdi 42

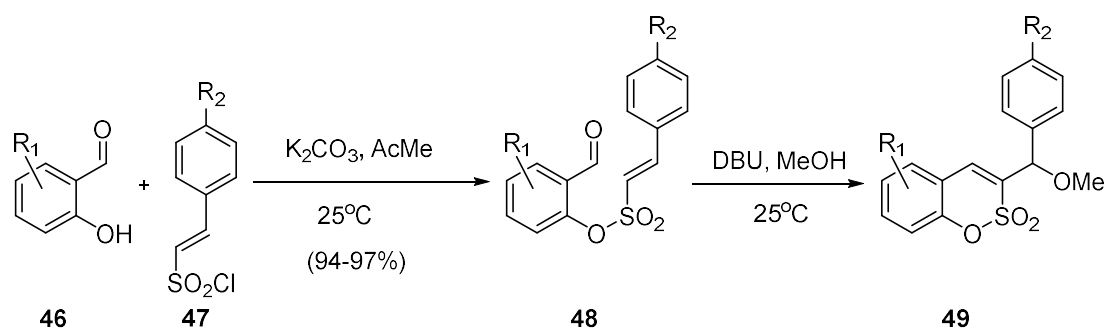
Nr.	Produkts 42	NR ₂	Iznākums, %
1.	a	N(CH ₃) ₂	70
2.	b	N(C ₂ H ₅) ₂	72
3.	c	1-piperidinil	57
4.	d	N(CH ₃)C ₆ H ₅	40
5.	e	N(C ₆ H ₅) ₂	0

N,N-diaizvietoto α -aminometilēnketonu pārvēršanai par sultoniem ciklopievienošanas reakcijā var izmantot arī mezilhlorīdu, kurš ar trietilamīnu *in situ* veido sulfēnu (H₂C=SO₂). Sulfēna reakcijā ar savienojumu **43** ar vidēju iznākumu (54 %) veidojas ciklisks savienojums **44**, kuru tālāk oksidējot ar 2,3-dihlor-5,6-diciāno-1,4-benzohinonu (DDQ), ar zemu iznākumu (27 %) iegūst sultonu **45** (1.9. att.) [11].



1.9. att. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājuma **45** iegūšana

1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdus iespējams iegūt arī Beilisa-Hilmana (*Baylis-Hillman*) reakcijā. Piemēram, salicilaldehīdu **46** reakcijā ar vinilsulfonilhlorīdiem **47** bāzes klātienē ar ļoti augstiem iznākumiem (94-97 %) veidojas starpprodukti **48**, no kuriem DBU katalizētā Beilisa-Hilmana reakcijā metanolā veidojas 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdi **49** (1.10. att.). Beilisa-Hilmana reakcijas produkti un to iznākumi apkopoti 1.3. tabulā. Autori reakcijās kā bāzi izmantoja DBU, taču arī ar K₂CO₃ un NaOMe veiksmīgi var iegūt reakcijas produktus **49** [12].



1.10. att. 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdu sintēze Beilisa-Hilmana reakcijā

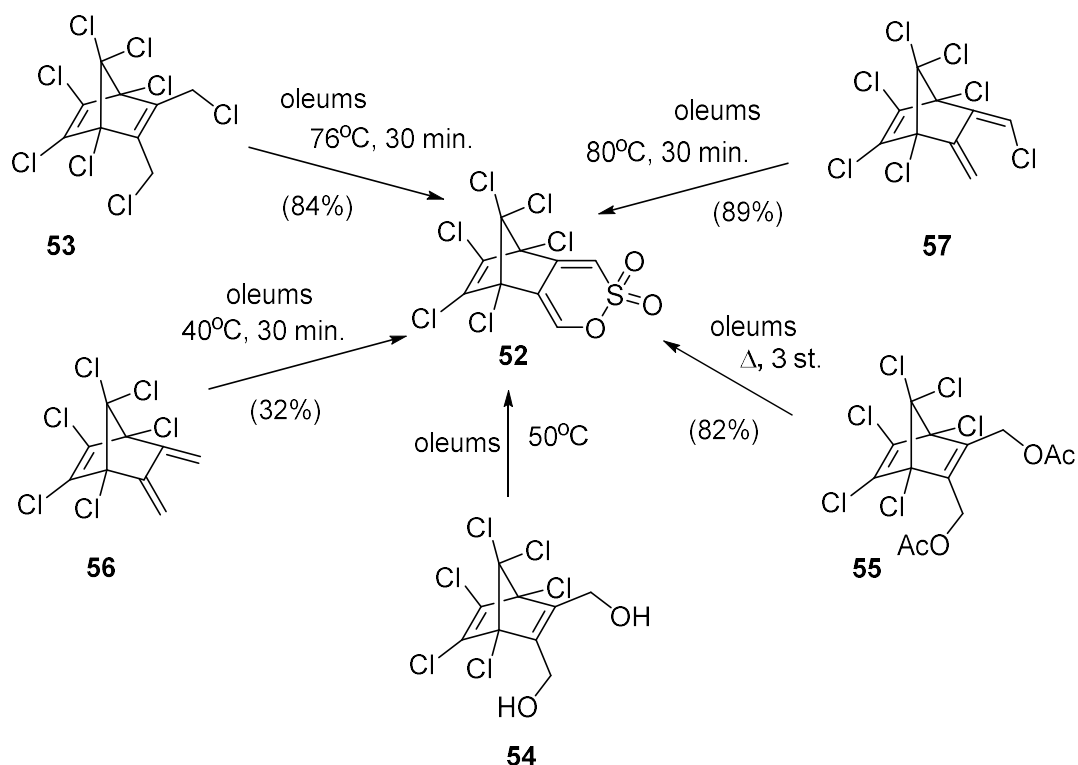
1.3. tabula

Beilisa-Hilmana reakcijas produkti un to iznākumi

Nr.	Produkts 49	R ₁	R ₂	Laiks, st.	Iznākums, %
1.	a	H	H	24	53
2.	b	6-OMe	H	36	48
3.	c	4-Br	H	28	55
4.	d	H	Me	58	40
5.	e	4-Br	Me	72	36
6.	f	H	Br	12	65
7.	g	6-OMe	Br	30	56
8.	h	4-Br	Br	24	54
9.	i	H	Cl	22	60
10.	j	6-OMe	Cl	48	54
11.	k	4-Br	Cl	72	44
12.	l	4-NO ₂	H	72	15

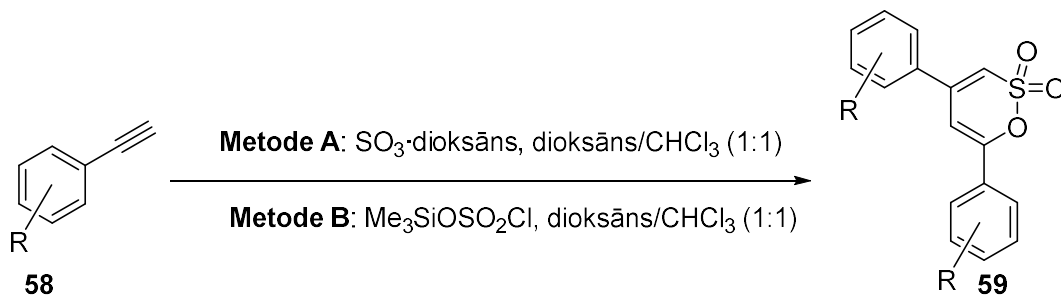
Kā redzams 1.3. tabulas datos, reakcijas iespējams veikt ar salīdzināmiem iznākumiem gan elektrondonorus, gan elektronakceptorus aizvietotājus saturošu salicilaldehīdu gadījumā (1.-11. rinda). Ievērojami zemāks iznākums ir reakcijā, kur aldehīds **46** 4. vietā satur spēcīgu elektronakceptoru nitrogrupu, kas ievērojami samazina elektronu blīvumu savienojuma **48** karbonilgrupā, tādējādi apgrūtinot produkta veidošanos (12. rinda).

Neparasta 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdu iegūšanas metode ir retro-Ritera (*Ritter*) reakcija, kur no sulfonskābes atvasinājuma **50** un etiķskābes anhidrīda paaugstinātā temperatūrā veidojas 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda cikls **51** (1.11. att.). Savienojums **51** reakcijas maisījumā tika identificēts kā viens no pieciem produktiem, un tā daudzums maisījumā bija 71 %. Autori diemžēl nebija norādījuši iznākumu izdalītajam produktam. Reakcijā vispirms notiek savienojuma **50** sulfonskābes acilēšana, veidojoties jauktajam anhidrīdam **50a**, kurā tālāk tiek acilēta amīdgrupa, veidojot savienojumu **50b**. *N*-aizvietots imidāts **50b** stājas retro-Ritera reakcijā, sākumā veidojot karbkatjona starpsavienojumu **50c**, kurš eliminē protonu un veido alkēnu



1.12. att. Hlorētu 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšana

Alkīnu **58** reakcijās ar SO_3 vai trimetilsililhlorosulfonātu ar vidējiem un zemiem iznākumiem veidojas 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda atvasinājumi **59** (1.13. att.). Abu metožu reakciju apstākļi, iegūtie produkti un to iznākumi apkopoti 1.4. tabulā [15].



1.13. att. 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdu iegūšana no alkīniem

1.4. tabula

Sultonu **59** sintēzes apstākļi un iznākumi

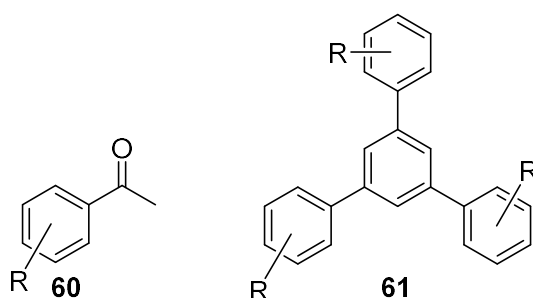
Nr.	Produkts 59	R	Metode A			Metode B		
			t, °C	Laiks, st.	Iznākums, %	t, °C	Laiks, st.	Iznākums, %
1.	a	H	Δ	3,5	40	25	24	34
2.	b	<i>p</i> -Me	Δ	4,5	38	25	48	47
3.	c	<i>p</i> -Cl	Δ	4,5	38	25	24	38
4.	d	<i>m</i> -Cl	25	60	40	25	60	14
5.	e	<i>p</i> -MeO	0-25	7,5	8	25	66	45*
6.	f	<i>o</i> -MeO	-	-	-	25	66	28

7.	g	<i>p</i> -Ph	Δ	4	13	Δ	4	38**
8.	h	<i>p</i> -NO ₂	0, 25, Δ	22	0	0, 25, Δ	22	0

*Šķīdinātājs: CHCl₃/dioksāns/CH₂Cl₂ 1:3:3

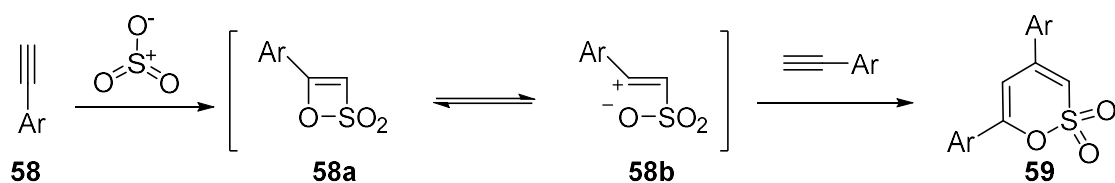
** Šķīdinātājs: dioksāns/CH₂Cl₂ 1:1

Ja R=H, alkīna **58** reakcijā ar SO₃ (metode A) ievērojami īsākā laikā sasniegts nedaudz augstāks iznākums nekā ar trimetilsililhlorosulfonātu (metode B), taču iznākumi ir līdzīgi (1. rinda). Produkts **59b** (R = *p*-Me) ar augstāku iznākumu veidojies reakcijā ar trimetilsililhlorosulfonātu, taču reakcija noris lēni – 48 stundas (2. rinda). Ja R = *p*-Cl, pēc abām metodēm produkta **59c** iznākumi ir identiski (3. rinda). Savukārt, ja R = *m*-Cl (4. rinda), tad ar SO₃ sasniegts ievērojami augstāks iznākums (metode A: 40 %; metode B: 14 %), abos gadījumos reakcija noris ļoti lēnu – 60 stundas. Ar tādiem elektrondonoriem aizvietotājiem kā *o*- un *p*-MeO alkīna un SO₃ reakcijā produkts veidojas ar ļoti zemu iznākumu (8 %, savienojums **59e**) vai neveidojas nemaz (savienojums **59f**). Autori to skaidro ar elektrondonorus aizvietotājus saturošo izejvielu paaugstināto reaģētspēju, acīmredzot pārsvarā veidojas blakusprodukti. Jāpiebilst, ka pēc metodes B produktus iespējams iegūt (5.-6. rinda). Arī ar *para*-vietā esošu fenilgrupu ievērojami augstāks iznākums sasniegts alkīna reakcijā ar trimetilsililhlorosulfonātu (7. rinda). Ja alkīns satur tādu spēcīgu elektronakceptoru kā nitrogrupu *para*-vietā, produkts **59h** neveidojas ne pēc A, ne pēc B metodes (8. rinda). Jāpiebilst, ka autori reakcijās kā blakusproduktus bija identificējuši acetofenonus **60** (5 %) un 1,3,5-triarilbenzolu **61** (5-10 %), veidojās arī citi blakusprodukti, taču tie netika identificēti (1.14. att.).



1.14. att. Blakusprodukti alkīnu **58** reakcijās ar SO₃ vai trimetilsililhlorosulfonātu

Pēc autoru piedāvātā reakcijas mehānisma vispirms alkīns **58** stājas [2+2] ciklopievienošanās tipa reakcijā ar SO₃, veidojot ļoti reaģētspējīgu β-sultonu, kas pastāv cikliskā **58a** un cviterjonu **58b** formā (1.15. att.). Pēc otra alkīna ekvivalenta pievienošanās veidojas produkts **59** [15].

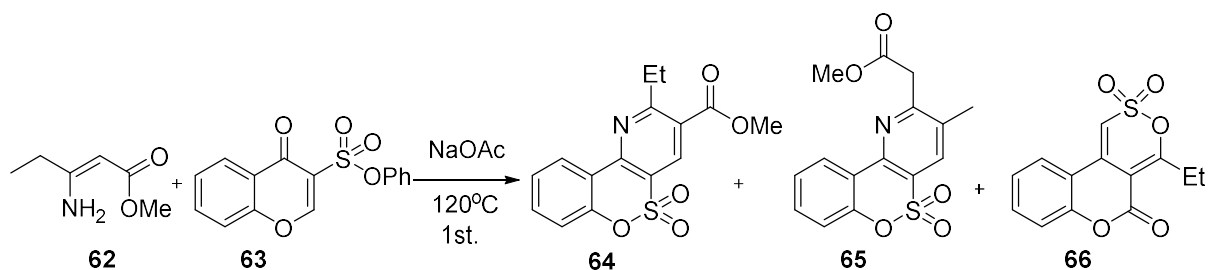


1.15. att. 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda cikla veidošanās mehānisms

Secinājumi. SO₃ izmantošana sultonu sintēzēs piemērota šauram substrātu klāstam. Alkīnu reakcijās ar SO₃ produktu iznākumi ir no vidējiem līdz zemiem. Spēcīgas elektronakceptorās grupas saturoši alkīni nav piemēroti reakcijās.

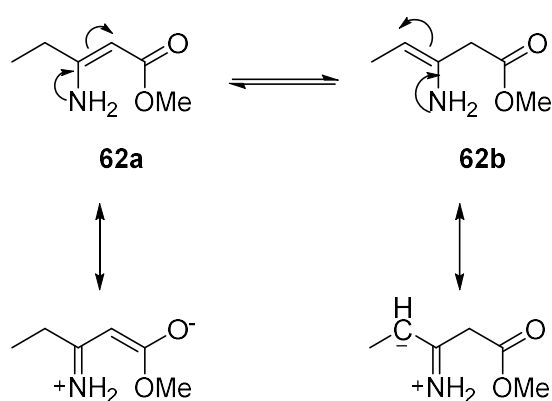
1.1.3. 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdu iegūšana no hromoniem

1,2-oksatiin-2,2-dioksīdi iegūstami arī no hromoniem, tiem mijiedarbojoties ar enamīniem, kā rezultātā notiek iekšmolekulāra pārgrupēšanās. Enamīna **62** reakcijā ar fenil-4-hromon-3-sulfonātu (**63**) bāzes klātienē veidojas trīs 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda atvasinājumu – **64**, **65** un **66** – maisījums attiecībā 1:1:1 (1.16. att.) [16].



1.16. att. 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdi iegūšana no hromoniem

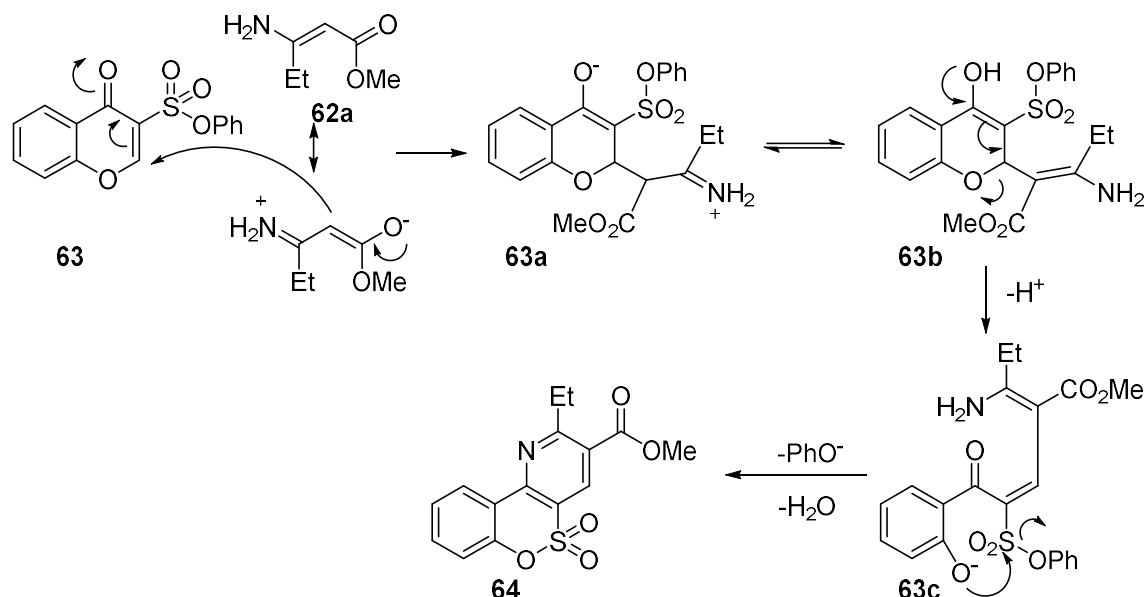
Autori dažādu reģioizomēru veidošanos pamato ar enamīna divām līdzsvara struktūrām: **62a** un **62b** (1.17. att.).



1.17. att. Enamīna **62** līdzsvara struktūras

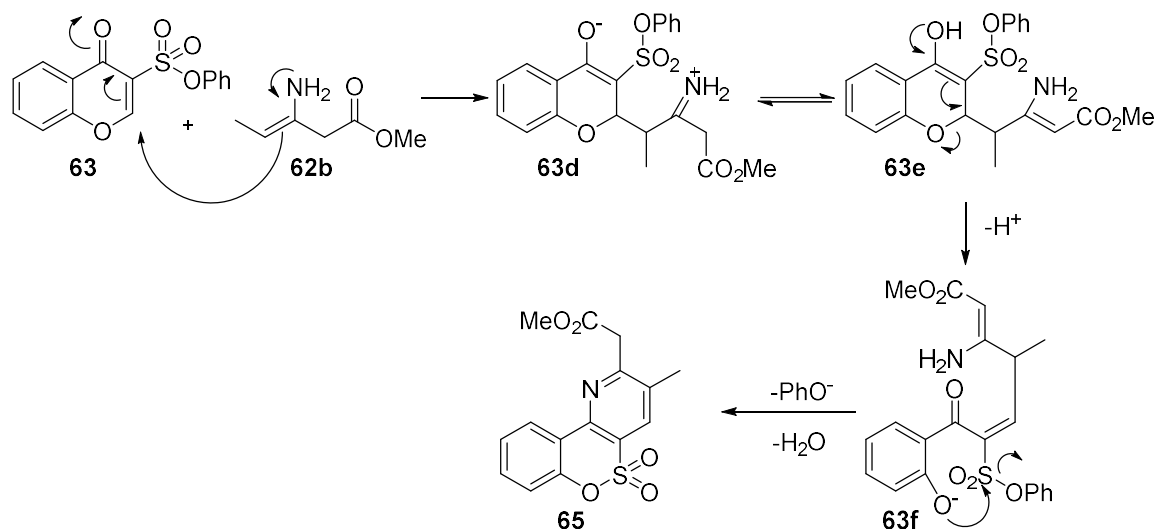
Enamīna tautomērās formas **62a** reakcijā ar hromonu veidojas Maikla (*Michael*) pievienošanās starpprodukts **63a**, kas pastāv līdzsvarā ar enamīna formu **63b** (1.18. att.). Tālāk starpsavienojumā **63b** notiek cikla atvēršanās, trūkstot C-O saitei, kā rezultātā veidojas starpprodukts **63c**. Tālākajā iekšmolekulārajā ciklizēšanā

veidojas jauna S-O saite, bet enamīna un ketona kondensācijas reakcijā rodas triciklisks 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājums **64**.



1.18. att. Savienojuma **64** veidošanās mehānisms

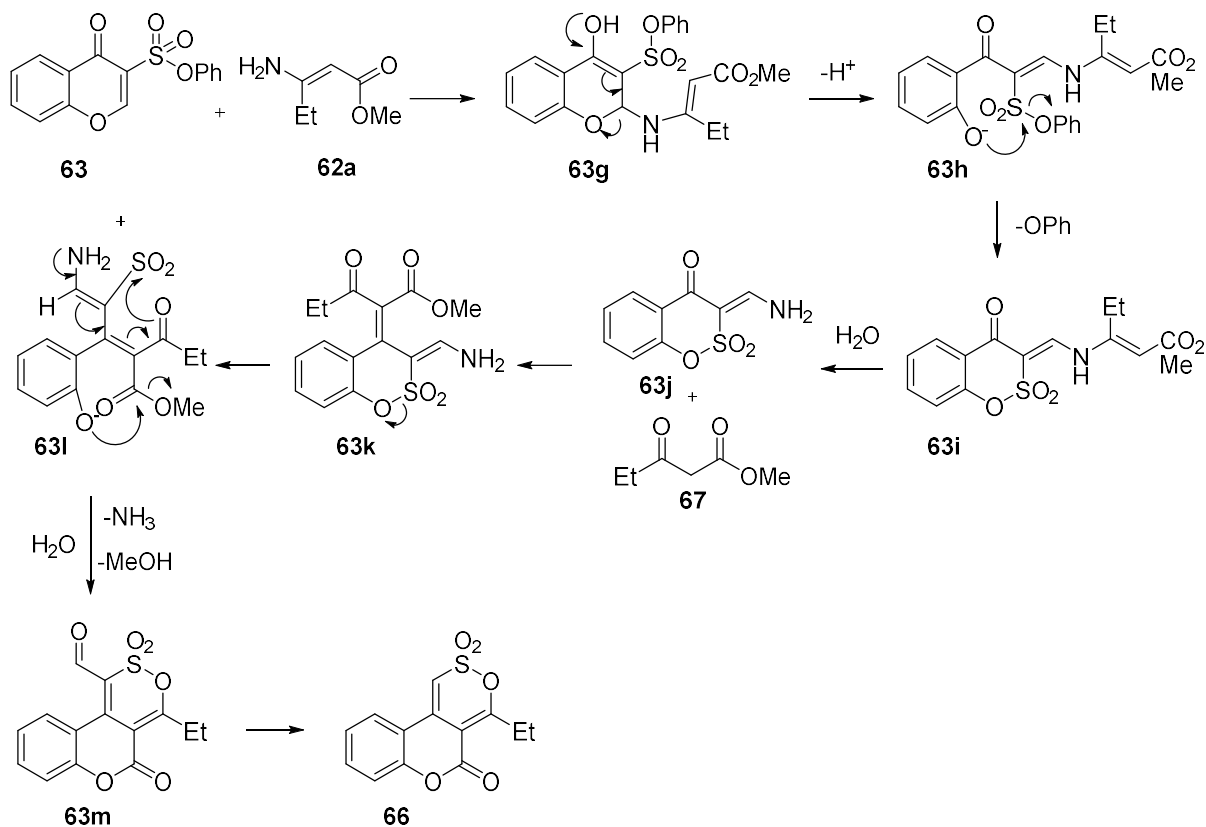
Savukārt hromonam **63** reaģējot enamīna formā **62b**, Maikla pievienošanās reakcijā iesaistās enamīna **62b** γ -ogleklis (1.19. att.). Veidojas starpprodukts **63d**, kas līdzīgi kā iepriekš pastāv līdzsvarā ar starpproduktu **63e**. Starpproduktā **63e** notiek C-O saites šķelšanās, un izveidojas starpsavienojums **63f**. Tālāk notiek iekšmolekulāra ciklizēšanās, veidojoties S-O saitei, kā arī kondensācijas reakcija, kā rezultātā rodas triciklisks 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājums **65**.



1.19. att. Savienojuma **65** veidošanās mehānisms

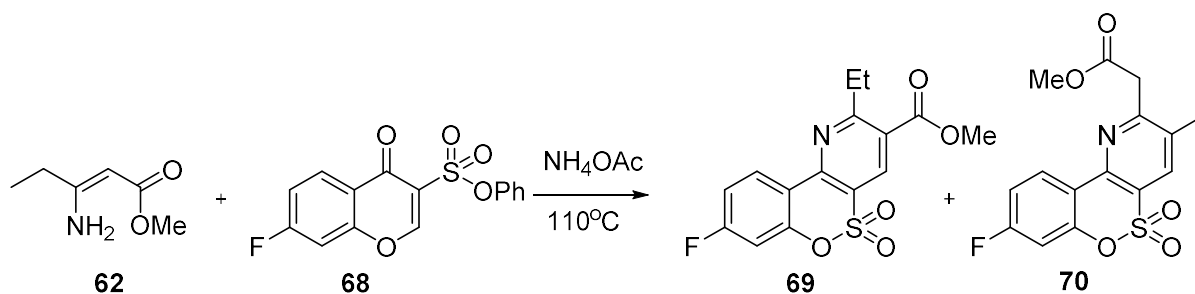
Produkta **66** veidošanās, autoruprāt, notiek vairāku secīgu reakciju rezultātā: vispirms notiek enamīna **62a** aminogrupas konjugētā pievienošanās hromonam **63**, veidojot Maikla pievienošanās starpproduktu **63g** (1.20. att.). Tālāk, trūkstot C-O

saitei, notiek savienojuma **63g** cikla atvēršanās, veidojoties starpproduktam **63h**, kurā notiek jauna cikla saslēgšanās, veidojoties S-O saitei. Pēc tam notiek enamīna **63i** hidrolīze, veidojoties starpproduktam **63j** un dikarbonilsavienojumam **67**. Nākamajā solī notiek abu savienojumu kondensācija, veidojoties starpsavienojumam **63k**. Tad notiek cikla atvēršanās, trūkstot S-O saitei. Starpproduktā **63l** notiek jaunu ciklu veidošanās, imīna hidrolīze, kā rezultātā veidojas triciklisks savienojums **63m**. Pēdējā solī, izdaloties CO, veidojas produkts **66** [16].



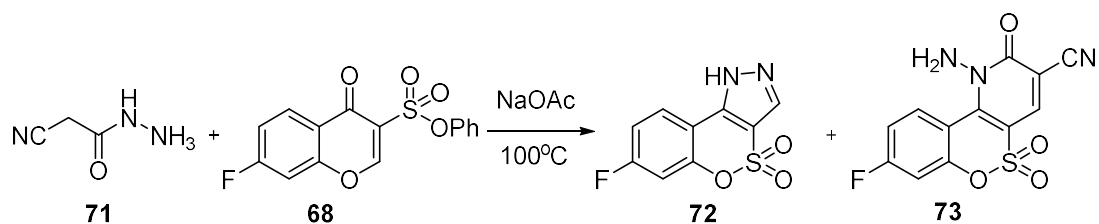
1.20. att. Savienojuma **66** veidošanās mehānisms

Līdzīgi kā iepriekš, enamīnam **62** reaģējot ar hromonu **68** amonija acetāta klātienē, tika iegūti 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi **69** un **70** attiecībā 3:1 (1.21. att.). To iznākumi ir 47 % un 16 % attiecīgi. Autori šajā gadījumā postulē līdzīgu reakcijas mehānismu kā iepriekš [17].



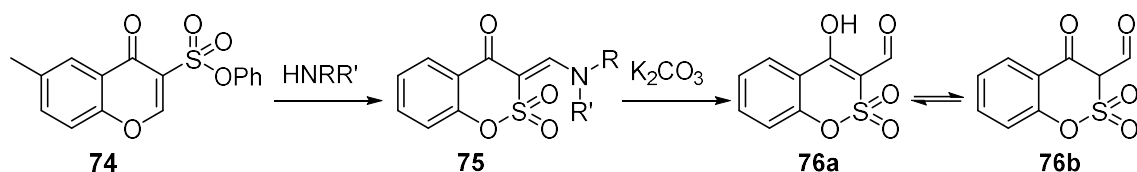
1.21. att. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi **69** un **70**

Savukārt, ja hromonu **68** iesaista reakcijā ar ciānacetilhidrazīdu **71**, reakcijā veidojas 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda tricikliski atvasinājumi **72** un **73**.(1.22. att.) [18]. Diemžēl iegūto reakcijas produktu iznākumi publicētajā darbā nav minēti.



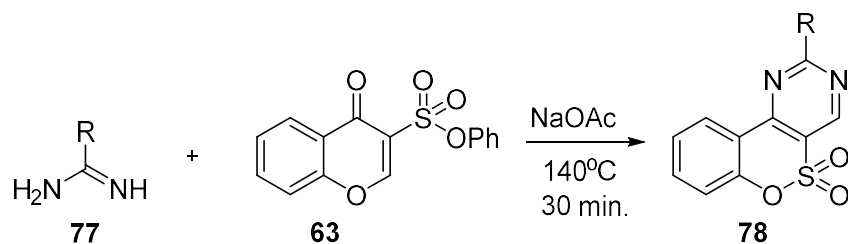
1.22. att. Tricikliski 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi

Citā apskatīto reakciju autoru pētījumā ziņots, ka hromona **74** reakcijās ar pirmējiem vai otrējiem alifātiskajiem amīniem veidojas enamīni **75**, kuru iznākumi svārstās no 26-97 % (1.23. att.). Veicot savienojuma **75** bāzisko hidrolīzi, veidojas attiecīgais 4-hidroksi-1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda karbaldehīds **76a**. Jāpiebilst, ka, autoruprāt, savienojums **76a** var atrasties līdzsvarā ar tā ketoformu **76b**, taču domājams, ka struktūra **76a** ir daudz stabilāka un savienojuma **76b** īpatsvars ir ļoti mazs [19].



1.23. att. Hromona 74 reakcija ar alifātiskajiem amīniem

Hromons **63** stājas reakcijās arī ar amidīniem un guanidīniem **77**, kā rezultātā iegūta rinda triciklisku 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu **78** (1.24. att., 1.5. tabula) [20].



1.24. att. Hromona 63 reakcijas arī ar amidīniem un guanidīniem

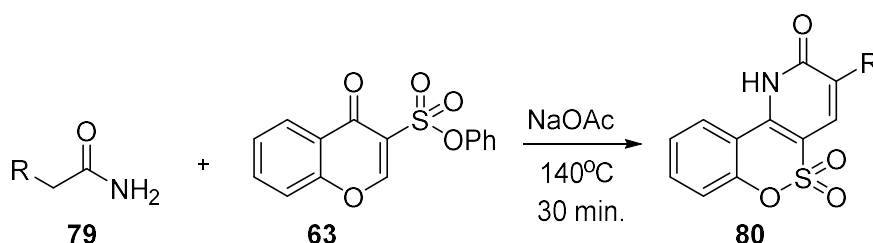
1.5. tabula

Sultonu 78a-e iznākumi

Nr.	Produkts 78	R	Iznākums, %
1.	a	H	57
2.	b	NH ₂	59
3.	c	CH ₃	63
4.	d	C ₆ H ₅	70
5.	e	C ₆ H ₅ CH ₂ S	84

1.5. tabulas datos redzams, ka 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdi **78** izdalīti ar augstiem (4.-5. rinda) un vidējiem (1.-3. rinda) iznākumiem. Visiem produktiem norādītie iznākumi iegūti pēc jēlprodukta pārkristalizēšanas no etanola, līdz ar to zudumi visticamāk radušies pārkristalizēšanas gaitā.

Savukārt hromonam **63** reaģējot ar acetamīda atvasinājumiem **79**, ar labiem iznākumiem iegūta rinda triciklisku 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu **80** (1.25. att., 1.6. tabula). [21]. Līdzīgi kā iepriekš arī te autori produktus bija attīrījuši pārkristalizēšanas ceļā, kā rezultātā varēja rasties zudumi.



1.25. att. Hromona **63** reakcija ar ar acetamīda atvasinājumiem

1.6. tabula

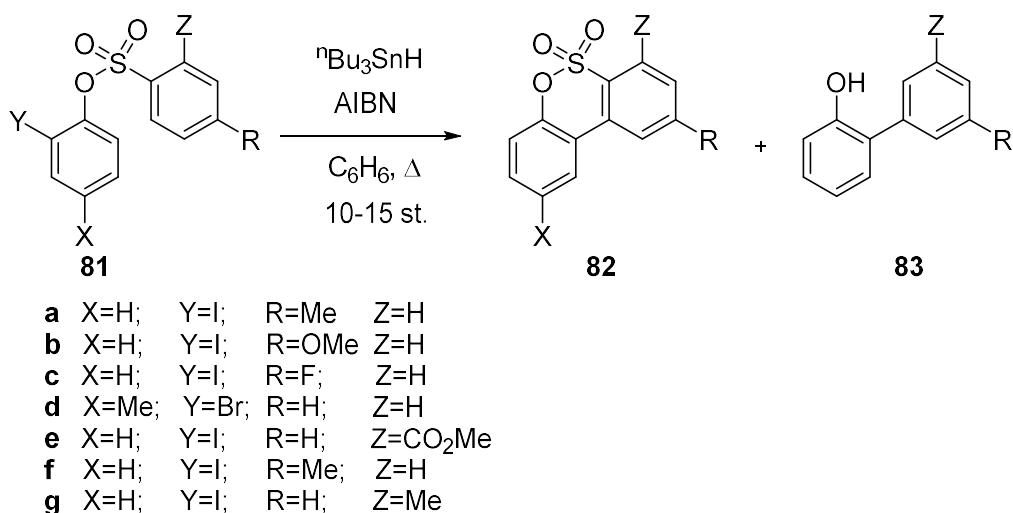
Sultonu **80a-c** iznākumi

Nr.	Savienojums 80	R	Iznākums, %
1.	a	CN	84
2.	b	CONH ₂	73
3.	c	Ac	91

Secinājumi. Sultonu iegūšana no hromoniem piemērota ļoti šauram substrātu klāstam, reakcijās pārsvarā rodas vairāku sultonu maisījums līdzīgās attiecībās. Veiksmīgai reakciju norisei nepieciešama augsta temperatūra.

1.1.4. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšana radikāļu reakcijās

Brīvo radikāļu aizvietošanas reakcijās iespējams pagatavot 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumus. Kā radikāļu iniciators visplašāk tiek lietots tributilstannāns. Piemēram, savienojumu **81** apstrādājot ar azabisizobutironitrilu (AIBN), kas ir radikāļu iniciators, un tri-*n*-butilstannānu, iegūta virkne triciklisku 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu **82** maisījumā ar biarilatvasinājumiem **83** (1.26. att.) [22, 23].



1.26. att. 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšana radikāļu reakcijās

Jāatzīmē, ka autoru mērķis bija iegūt biarilatvasinājumus **83**, taču tas viņiem veiksmīgi izdevās tikai divos gadījumos (1.7. tabula, 2. un 7. rinda). 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda atvasinājumi **82** iegūti ar vidējiem (1., 3., 4., 6. rinda) un zemiem (2., 5., 7. rinda) iznākumiem. Vairākās reakcijās bija nepilnīga izejvielas konversija (1., 2., 5.-7. rinda), kā rezultātā samazinājās arī reakciju iznākumi. Reakcijās ar pilnīgu izejvielas konversiju iznākumi ir 47-50 %, arī produkti **83** šajās reakcijās neveidojās (3. un 4. rinda). Iespējams, zudumi radās produktu izdalīšanas un attīrīšanas gaitā, taču darba autori zemos iznākumus nav skaidrojumiši [22-24]. Jāpiebilst, ka savienojuma **81d** gadījumā reakcijā kā šķīdinātājs tika izmantots *m*-ksilols un kā ķēdes iniciators - 1,1,2,2-tetrafenildisilāns [24].

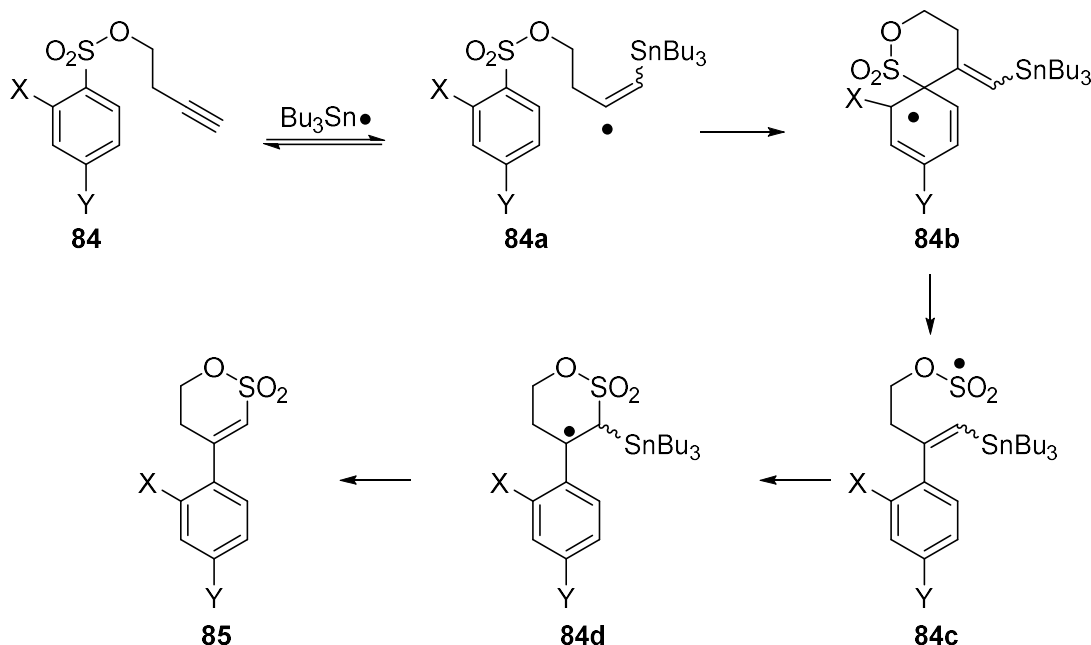
1.7. tabula

Savienojumu **82** un **83** iznākumi

Nr.	Izejviela 81	Neizreaģējusi izejviela, %	Produkti, %	
			82	83
1.	a	37	63	0
2.	b	31	24	18
3.	c	0	50	0
4.	d	0	47	0
5.	e	37	21	0
6.	f	37	63	0
7.	g	14	36	23

Līdzīgos reakcijas apstākļos kā iepriekš tika veikta but-3-īnilbenzosulfonātu **84** ciklizēšana: kā šķīdinātājs reakcijā izmantots benzols, bet kā radikāļu iniciators – AIBN. Darba autori piedāvā arī reakcijas mehānismu (1.27. att.): pirmajā solī notiek tributilstannāna pievienošanās savienojuma **84** trīskāršajai saitei, kā rezultātā veidojas

radikālis **84a**, kurš tālāk ciklizējas, veidojot spirociklisku radikāli **84b**. Tad, trūkstot C-S saitei, notiek cikla atvēršanās (savienojums **84c**), tad secīga 6-*endo*-pievienošana, veidojoties cikliskam starpsavienojumam **84d**. No tā eliminējas tri-*n*-butilradikālis, un veidojas 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīds **85**.



1.27. att. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšanas reakcijas mehānisms

Aizvietotu but-3-īnilbenzosulfonātu **84** ciklizēšanas reakciju produkti apkopoti 1.8. tabulā [25, 26].

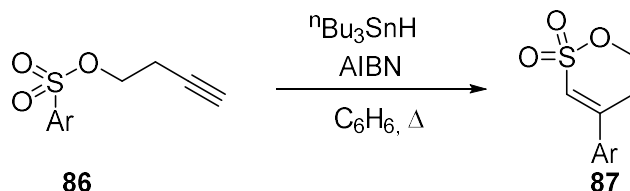
1.8. tabula

But-3-īnilbenzosulfonātu **84** ciklizēšanas rezultāti

Nr.	Produkts 85	Aizvietotāji		Iznākums, %
		X	Y	
1.	a	CO_2Me	H	61
2.	b	H	Me	35
3.	c	F	F	39
4.	d	H	OMe	8
5.	e	H	N(Me)COMe	19

1.8. tabulas datos redzams, ka radikāļu ciklizēšanas reakcijas iespējams veikt gan ar elektrondonoriem, gan ar elektronakceptoriem aizvietotājiem aromātiskajā gredzenā. Iznākumi reakcijās ir vidēji (1.-3. rinda) un zemi (4.-5. rinda) [25]. Ir grūti novērtēt aizvietotāju ietekmi uz reakciju iznākumiem, jo ir pārāk maz datu, taču redzams, ka benzola gredzena 2. vietā novietota elektronakceptorā grupa veicina cikla saslēgšanos (1. rinda). Darba autoriem veiksmīgi izdevies veikt ciklizēšanu arī ar citām aromātiskajām sistēmām: naftilatvasinājumu **86a**, piridīnu **86b**, hinolīnu **86c** un

tiazolu **86d** (1.28. att., 1.9. tabula, 1.-4. rinda). Visaugstākais produkta **87** iznākums (74 %) sasniegts ar naftilatvasinājumu (1. rinda) [25, 26]. Arī te ir grūti novērtēt aizvietotāju ietekmi uz iznākumu, jo ir pārāk maz datu.



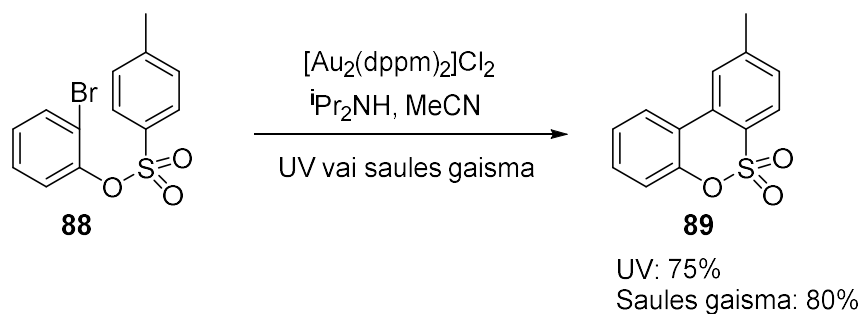
1.28. att. Sultonu **87** iegūšana

1.9. tabula

Arilsulfonātu ciklizēšana

Nr.	Produkts 87	Ar	Iznākums, %
1.	a		74
2.	b		24
3.	c		57
4.	d		43

Cita 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdu iegūšanas metode ietver savienojuma **88** fotoredokspārvērtības ar dimēru zelta (I) kompleksu, kas darbojas kā elektrona donors (1.29. att.). Publicētajā darbā apskatīts tikai viens 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdu sintēzes piemērs, kur produkts **89** iegūts ar divām apstarošanas metodēm: ar UV un saules gaismu. Saules gaismā reakcija noritēja vieglāk un ātrāk – izmantotais katalizatora daudzums bija 2,5 mol%, reakcijas laiks 2-8 stundas. UV gaismas gadījumā nepieciešamais katalizatora daudzums bija 5 mol%, bet reakcijas norisei nepieciešamas 8-16 stundas. Pēc abām metodēm produkts **89** iegūts ar augstu iznākumu 75-80 % [27].

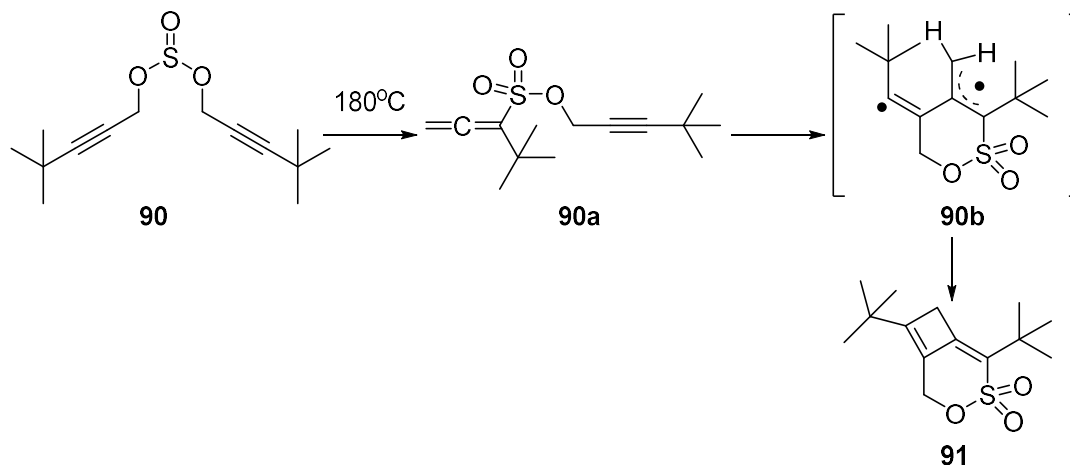


1.29. att. Savienojuma 88 fotoredokspārvērtības

Secinājumi. Sultonu iznākumi radikāļu reakcijās ir no vidējiem līdz zemiem. Problēmas varētu radīt funkcionālo grupu savietojamība.

1.1.5. Pīrolīze

1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi iegūstami pīrolīzes ceļā, karsējot savienojumu **90** (1.30. att.). Autori piedāvā arī reakcijas mehānismu: karsējot izejvielu **90**, tajā notiek *treš*-butilgrupas migrācija, veidojoties allēnam **90a**, kuram tālāk ciklizējoties, veidojas biradikālis **90b**. Pēc tam starpsavienojumā **90b** notiek iekšmolekulārā ciklizācija, un veidojas produkts **91**. Autori diemžēl nav norādījuši produkta **91** iznākumu [28].

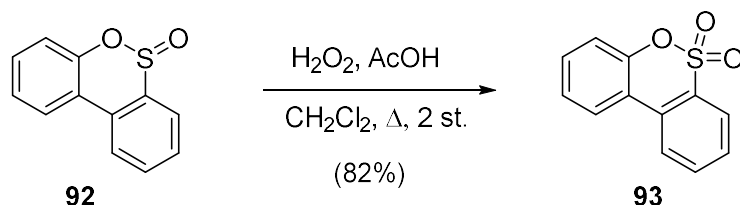


1.30. att. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda 91 iegūšana pīrolīzes ceļā

Secinājumi. Metodē izmantoti bargi reakcijas apstākļi, te varētu būt problēmas ar funkcionālo grupu savietojamību. Reakcijās izmantoti ļoti specifiski substrāti. Metode varētu būt piemērota ļoti šaurai substrātu grupai, kā rezultātā varētu iegūt specifiskus sultonus.

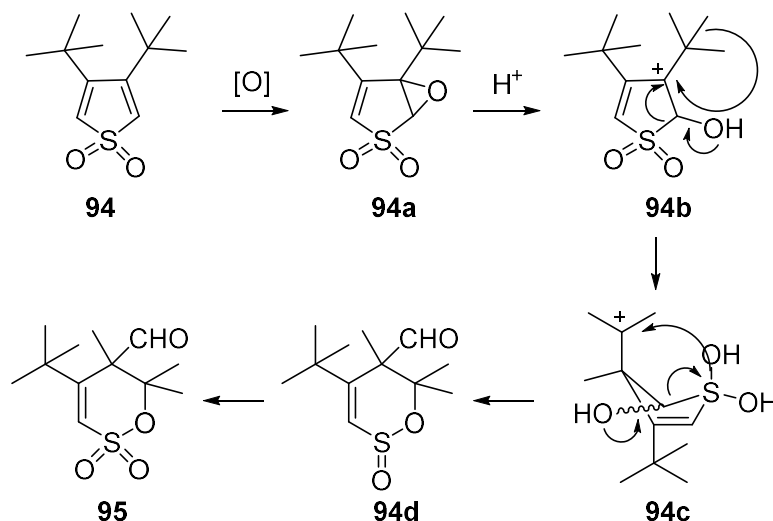
1.1.6. Oksidēšana

1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumus iespējams iegūt sēra vai alkēnu oksidēšanas reakcijās. Piemēram, oksidējot sulfinātu **92** ar H_2O_2 paaugstinātā temperatūrā, reakcijā ar augstu iznākumu (82 %) veidojas 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīds **93** (1.31. att.) [29].



1.31. att. Sulfināta **92** oksidēšana

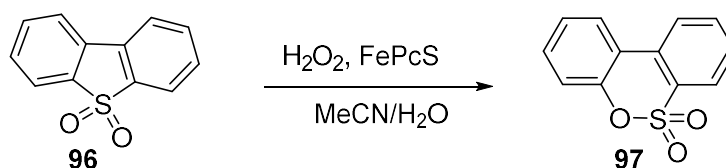
Treš-butilgrupu saturošs tiofēn-1,1-dioksīds **94** ir relatīvi inerts attiecībā pret oksidējošiem aģentiem, taču, oksidējot ar *meta*-hlorperbenzoscābes (*m*-CPBA) pārākumu (4,5 ekv.), veidojas produkts **95** (1.32. att.). Iznākums reakcijā gan ir ļoti zems – 6 %. Ar spēcīgāku oksidējošo reaģentu – trifluorperoksietilskābi, vārot metilēnhlorīdā, produkts **95** tika iegūts ar nedaudz augstāku iznākumu – 18 %. Izmantojot maigākus oksidētājus, piemēram, magnija monoperftalātu, reakcija netika novērota.



1.32. att. Tiofēn-1,1-dioksīda **94** oksidēšana

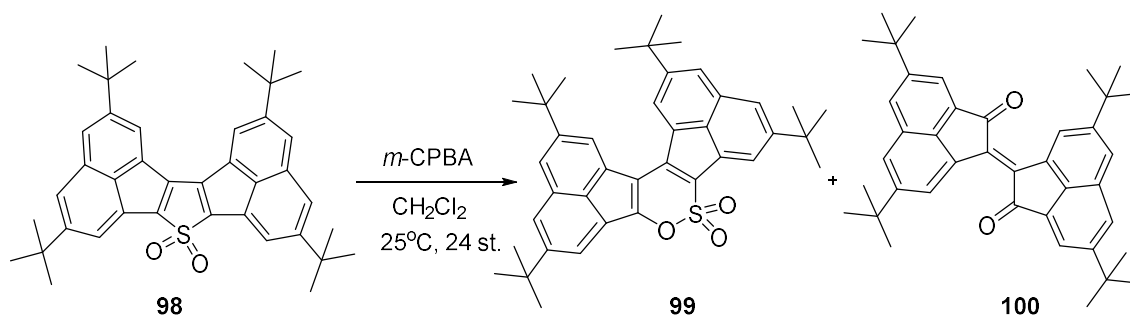
Darba autori piedāvā arī reakcijas mehānismu (1.32. att.), kur no tiofēn-1,1-dioksīda **94** oksidētāju klātienē sākotnēji veidojas epoksisulfons **94a**. Tālāk skābā vidē šķēļas epoksīda cikls, veidojot karbkatjonu **94b**. Tad notiek metilgrupas migrācija, veidojot starpsavienojumu **94c**, kurā notiek iekšmolekulārā pārgrupēšanās, veidojoties sulfinātam **94d**. Sulfināts **94d** tālāk tiek oksidēts par savienojumu **95** [30].

Arī dibenzotiofēn-5,5-dioksīds (**96**) stājas oksidēšanas reakcijā ar ūdeņraža peroksīdu katalizatora dzelzs (III) tetrasulfoftalcianīna (FePcS) klātienē (1.33. att.). Diemžēl autori nav minējuši reakcijas produkta **97** iznākumu [31].



1.33. att. Dibenzotiofēn-5,5-dioksīda (**96**) oksidēšana

Policiklisks tiofēndioksīds **98** stājas oksidēšanas reakcijā ar *meta*-chlorperbenzoscābi, veidojot divu produktu maisījumu: 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu **99** (20 %) un diketonu **100** (20 %) (1.34. att.). Reakcijas maisījumā novērots liels daudzums neizreagējušas izejvielas **98** (41 %) [32].



1.34. att. Policiklisks tiofēndioksīda **98** oksidēšana

Secinājumi. Uz oksidēšanu balstītas metodes piemērotas šauram substrātu klāstam. Problēmas varētu būt ar funkcionālo grupu savietojamību. Izejvielas, kuras plānots oksidēt par sultoniem jāiegūst sintētiskā ceļā, jo komerciāli pieejamo substrātu klāsts ir ļoti šaurs.

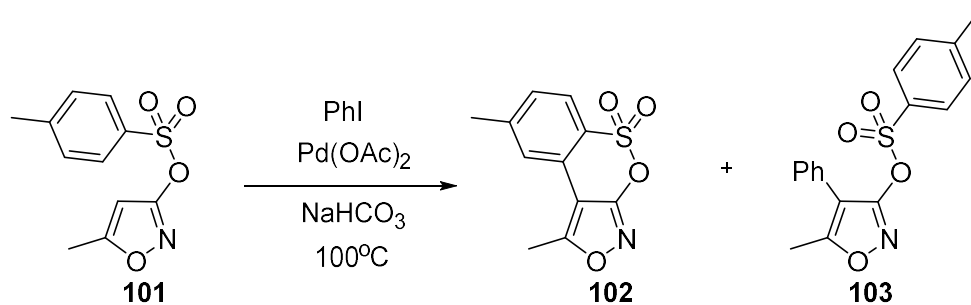
1.1.7. Pārejas metālu katalīze

1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšanai var izmantot pallādija, rodija un rutēnija katalizatorus.

1.1.7.1. Pallādija katalīze

Pirmās ziņas par 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšanu pallādija katalīzes apstākļos datētas ar 1982. gadu, kad no izoksazola atvasinājuma **101** pallādija (II) acetāta klātienē ar 12 % iznākumu tika izolēts savienojums **102** (1.35. att.). Jāpiebilst, ka autoru mērķis bija iegūt produktu **103**, savienojums **102**

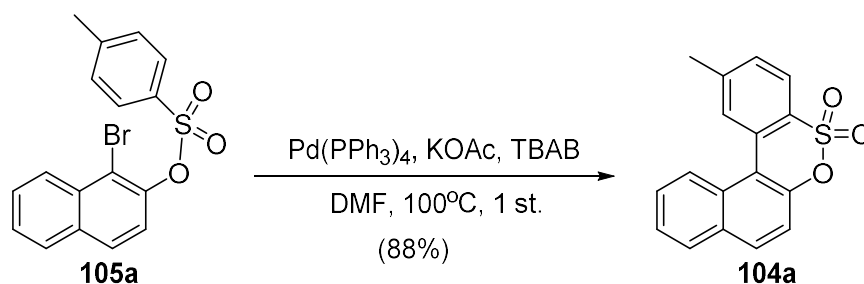
radās kā blakusprodukts. Reakcijā izmēģināts arī cits katalizators – 10 % pallādijs uz ogleš. Šajos apstākļos savienojums **102** radās vien ar 3 % iznākumu.



1.35. att. Pallādija katalīze 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājuma **102** sintēzē

Pēc autoru domām, savienojuma **102** veidošanās šajā reakcijā skaidrojama ar *para*-tozilgrupas C-H palladēšanos ar fenilpallādija (II) kompleksu, kas veidojas jodbenzola reakcijā ar pallādiju [33]. Acīmredzot tālāk notiek atkārtota C-H aktivācija un jauna cikla veidošanās.

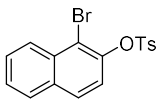
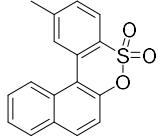
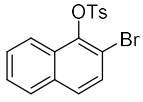
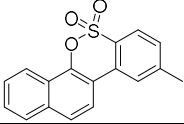
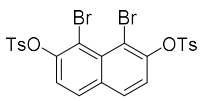
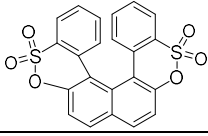
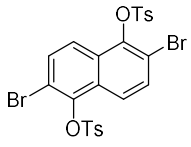
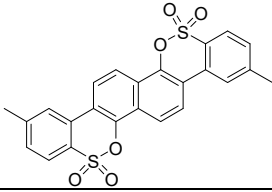
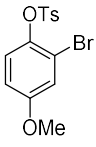
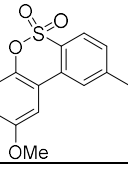
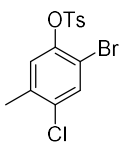
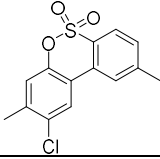
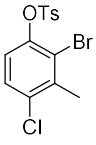
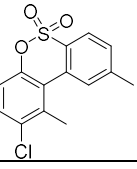
Kā katalizatoru izmantojot Pd(PPh₃)₄, 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājums **104a** veidojās ar ļoti augstu iznākumu (88 %) (1.36. att.). Kā bāze reakcijā izmantots KOAc, kā piedeva – tetrabutilamonija bromīds (TBAB), bet kā šķīdinātājs – DMF. Autori bija mēģinājuši reakciju veikt arī ar citiem katalizatoriem, piemēram, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂ un PdCl₂ un ar citām bāzēm: KOAc; NEt₃; Ag₂CO₃ un Cs₂CO₃. Nevienā no gadījumiem produkta **104a** veidošanās netika novērota, un maisījumā bija vai nu neizreāģējusi izejviela **105a**, vai arī sadalīšanās produkti.



1.36. att. Sultonu **104** iegūšana pallādija katalizētā reakcijā

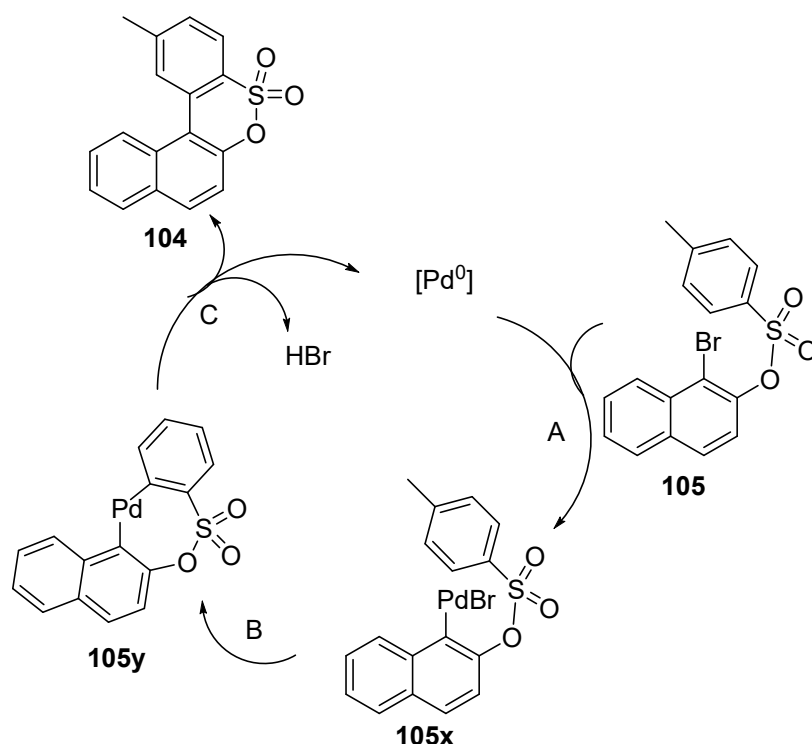
Ja Pd(PPh₃)₄ kombinē ar citām bāzēm, piemēram NEt₃, tad produkts **104a** iegūts ar ievērojami zemāku iznākumu (44 %). Savukārt, ja reakciju veic Pd(PPh₃)₄ un KOAc klātienē, citā šķīdinātājā, piemēram, dioksānā, produkts **104a** veidojas mazā daudzumā (<5 %). Nozīmīga loma reakcijā ir tetrabutilamonija bromīdam – piedevai, bez kuras reakcija nenotiek. Autori gan nav devuši skaidrojumu, kāda ir TBAB loma reakcijā. Optimālajos reakcijas apstākļos - Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), KOAc, DMF un TBAB - autori ieguva virkni produktu, kas apkopoti 1.10. tabulā [34].

Produkti 104 pallādija katalizētā reakcijā

Nr.	Savienojums	Izejviela 105	Produkts 104	Laiks, st.	Iznākums, %
1.	a			1	88
2.	b			2,5	71
3.	c			2	79
4.	d			1,5	78
5.	e			1	90
6.	f			1,5	84
7.	g			1,5	83

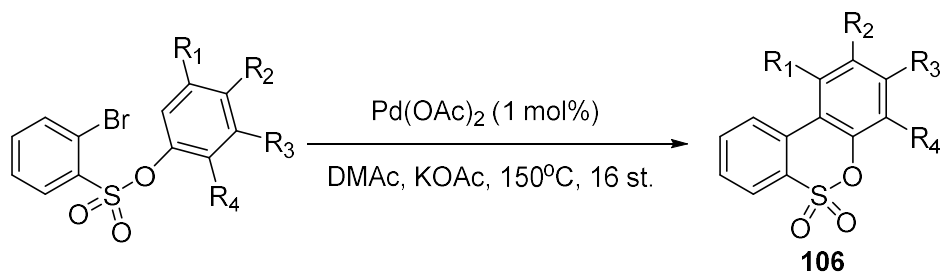
Kā redzams 1.10. tabulas datos, produkti **104** iegūti ar augstiem (2.-4. rinda) un ļoti augstiem (1., 5.-7. rinda) iznākumiem. Interesanti ir tas, ka, arī vienlaicīgi sintezējot divus 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda ciklus, iznākums reakcijās ir augsts (3.-4. rinda).

Autori piedāvā arī reakcijas mehānismu (1.37. att.): vispirms notiek pallādija (0) oksidējošā pievienošanās savienojumam **105**, un veidojas arilpallādija (II) starpsavienojums **105x** (solis A). Tālāk notiek transmetalēšanās un cikla saslēgšanās, veidojot palladociklu **105y** (solis B). Pēc reducējošās eliminēšanās veidojas produkts **104** (solis C) [34].



1.37. att. Sulonu **104** veidošanās mehānisms

Iepriekšējās literatūras [34] metodes trūkums bija relatīvi liels katalizatora patēriņš (10 mol %) reakcijā. Citi autori izstrādājuši metodi, kurā 1 mol% pallādija katalizators ir pietiekošs daudzums, lai iegūtu 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdus **106** ar augstiem iznākumiem (1.38. att.). Kā katalizators reakcijās izmantots Pd(OAc)₂, bet kā bāze tāpat kā iepriekšējā metodē – KOAc. Principiālā atšķirība no iepriekšējās metodes bija dimetilacetamīdu (DMAc) kā šķīdinātāja izmantošana un augsta temperatūra – 150 °C [35]. Šajos apstākļos reakciju visticamāk katalizē Pd nanodaļiņas. Arī reakcijas laiks ir ilgāks – 16 stundas (iepriekšējā metodē 1 - 2,5 stundas). Iegūtie produkti **106** un to iznākumi apkopoti 1.11. tabulā .



1.38. att. Sulonu **106** iegūšana pallādija katalizētajā reakcijā

1.11. tabula

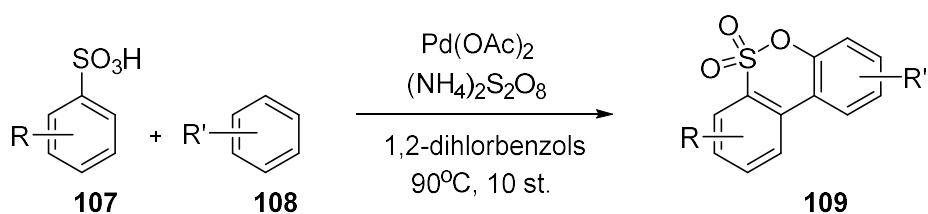
Produkti 106 pallādija katalizētajā reakcijā

Nr.	Produkts 106	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Iznākums, %
1.	a	H	H	H	H	95

2.	b	H	Me	H	Me	94
3.	c	Me	H	H	¹ Pr	88
4.	d	MeO	H	MeO	H	94
5.	e	Me	H	Me	H	93
6.	f	CF ₃	H	CF ₃	H	0
7.	g	H	OMe	H	H	96
8.	h	H	^t Bu	H	H	94
9.	i	H	Cl	H	H	62
10.	j	H	F	H	H	95
11.	k	H	NO ₂	H	H	0
12.	l	H	CO ₂ Bu	H	H	0
13.	m	H	H	NMe ₂	H	85
14.	n	H	H	H	Bn	80

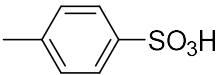

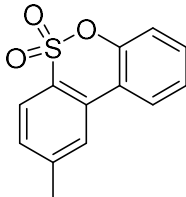
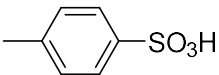
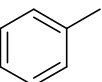
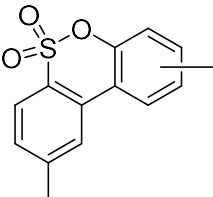
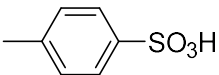
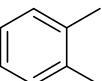
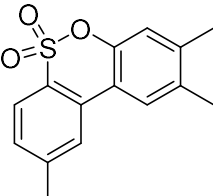
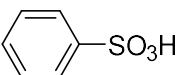
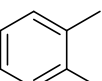
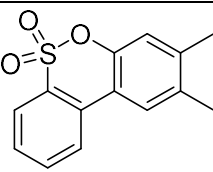
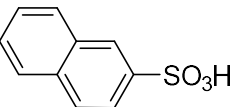
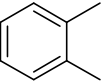
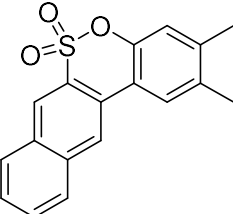
Kā redzams 1.11. tabulas datos, veiksmīgai reakciju norisei arilgredzenā nepieciešami elektrondonori aizvietotāji R₂ (1.-5., 7.-10., 13.-14. rinda). Ja aromātiskais gredzens satur elektronakceptorus aizvietotājus R₂, piemēram, trifluormetilgrupu, nitrogrupu vai karbonskābes esteru, produkts **106** neveidojas (6., 11., 12. rinda), un reakcijas maisījumā paliek neizreaģējusi izejviela. Tātad veiksmīgai reakciju norisei nepieciešams elektroniem bagāts aromātiskais gredzens.

Citādāka pieeja izmantota pallādijs katalizētās arilsulfonskābju **107** reakcijās ar arēniem **108** (1.39. att.). Tā kā aromātiskie gredzeni nesatur halogēnus, reakcijā nepieciešama divkārsā C-H aktivēšana. Reakcijas apstākļi tika pētīti ar izejvielām **107c** un **108c** (1.12. tabula, 3. rinda). Kā piemērotākais katalizators reakcijā ir Pd(OAc)₂, kā oksidētājs - (NH₄)₂S₂O₈, bet kā šķīdinātājs – 1,2-dihlorbenzols. Šajos apstākļos produkts **109c** iegūts ar 34 % iznākumu. Līdzīgs iznākums (32 %) sasniegts Pd(TFA)₂, taču citu katalizatoru - Pd(PPh₃)₂Cl₂ un Pd(PPh₃)₄ – gadījumā produkts **109c** iegūts attiecīgi 11 un 6 %. Citi oksidētāji, piemēram, K₂S₂O₈, Cu(OAc)₂, Cu(OTf)₂, AgOAc, Ag₂O, Ag₂CO₃ bija neefektīvi tāpat kā citi šķīdinātāji, piemēram, DMF, DMSO, 1,4-dioksāns, AcOH, NMP. Optimālajos reakcijas apstākļos (Pd(OAc)₂, (NH₄)₂S₂O₈, dihlorbenezols) iegūtie produkti un to iznākumi apkopoti 1.12. tabulā [36].



1.39. att. Sultonu **109** iegūšana no sulfonskābēm un arēniem

Produkti 109

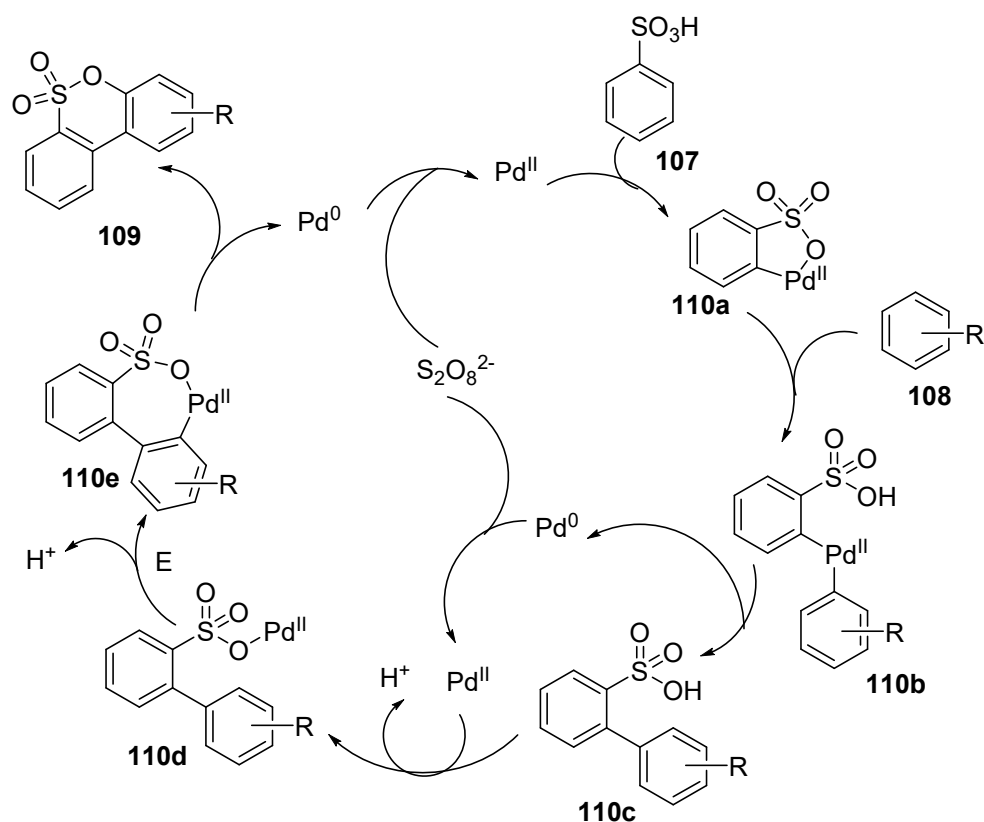
Nr.	Produkts	Arilsulfonskābe 107	Arēns 108	Produkts 109	Iznākums, %
1.	a				26
2.	b				28*
3.	c				34
4.	d				31
5.	e				25

*Radās divu izomēru maisījums (metilgrupa *orto*- un *para*- vietās)

1.12. tabulā redzams, ka iznākumi reakcijās ir diezgan zemi. Augstākais iznākums sasniegts produkta **109c** gadījumā (3. rinda), kurā ir visvairāk elektrondonoro aizvietotāju. Atšķirības produktu iznākumos gan ir mazas. Savienojuma **109b** gadījumā autori ieguva divu izomēru maisījumu ar kopējo iznākumu 28 % (2. rinda). Autori zemos iznākumus skaidro ar arēnu pašsametināšanās blakusreakcijām.

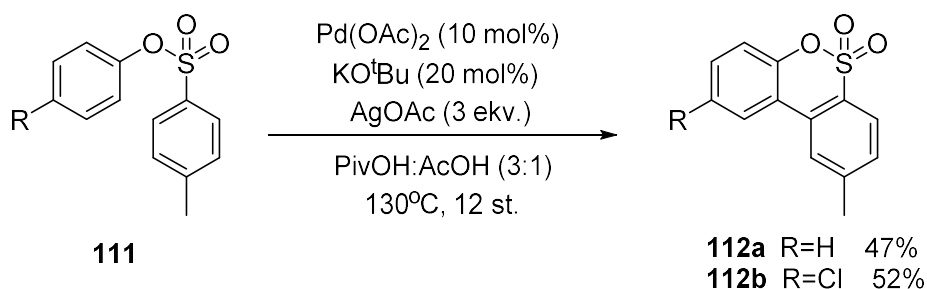
Saskaņā ar autoru piedāvāto mehānismu (1.40. att.) vispirms sulfonskābe **107** ar pallādiju izveido palladociklu **110a**, tad notiek elektroniem bagātā arēna elektrofīlā palladēšana, un veidojas starpsavienojums **110b**. Pēc reducējošās eliminēšanās veidojas sulfonskābe **110c** un Pd(0), kas tiek reoksidēts par Pd(II). Tālāk pallādijs

koordinējas ar sulfonskābi (savienojums **110d**), notiek otrreizēja C-H aktivācija, un veidojas palladocikls **110e**. Pēc reducējošās eliminācijas veidojas produkts **109** un Pd(0), kurš tiek oksidēts par Pd(II) [36].



1.40 att. Sultonu **109** veidošanās mehānisms

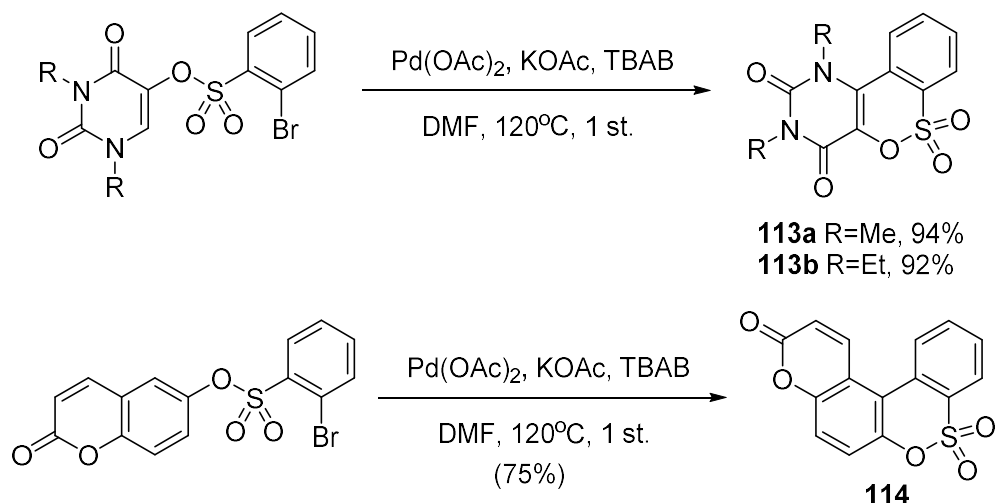
Līdzīga pieeja izmantota savienojumu **111** ciklizēšanā, kur Pd(OAc)₂ katalizatora, AgOAc kā oksidētāja un bāzes KO^tBu klātienē 1,2-oksatiin-2,2-dioksīdi **112a** un **112b** iegūti ar vidējiem iznākumiem (47 un 52 %) (1.41. att.) [37].



1.41. att. Sultonu **112** iegūšana

Pallādijs acetāta katalizētā reakcijā iespējams iegūt ar uracilu un kumarīnu aizvietotus sultonus **113** un **114** (1.42. att.). Piemērotākā bāze reakcijās ir kālija acetāts, piemērotākais šķīdinātājs – dimetilformamīds. Veiksmīgai reakciju norisei nepieciešama piedeva – tetrabutilamonija bromīds, kā arī augsta temperatūra. Ar

uracilu aizvietoto iegūto sultonu iznākumi pārsniedz 90 %, savukārt kumarīna gadījumā produkts **114** iegūts ar 75 % iznākumu [38].

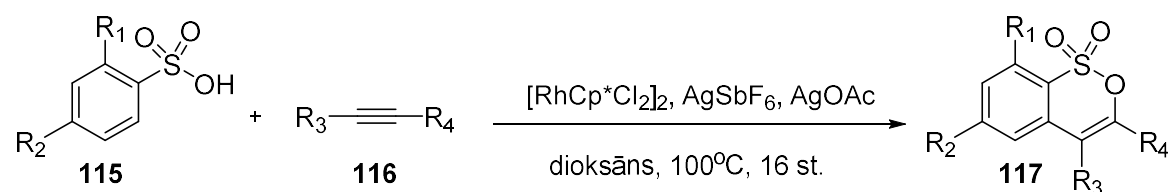


1.42. att. Ar uracilu un kumarīnu aizvietoti sulтони

Secinājumi. Pallādiņa katalīze ir ļoti perspektīva un ērta metode diarilaizvietotu 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu sintēzēs. Elektrononus aizvietotājus saturošu produktu iznākumi pārsvarā ir ļoti augsti. Metodes galvenais trūkums ir tās nepiemērotība izejvielām, kas satur spēcīgus elektronakceptorus aizvietotājus.

1.1.7.2. Rodija katalīze

Literatūrā pazīstama rodija katalizēta arilsulfonskābju **115** un alkīnu **116** oksidējoša sametināšana, veidojot sultonu **117** (1.43. att.). Kā katalītiskā sistēma metodē izmantots [RhCp*Cl₂]₂ (2 mol%) un AgSbF₆ (8 mol%). Piemērotākais oksidētājs ir AgOAc. Ar citiem oksidētājiem, piemēram, ar Ag₂CO₃ produkts **117a** iegūts ar zemu iznākumu (23 %). Savukārt ar Cu(OAc)₂ un Ag₂O sultons **117a** neveidojās. Kā šķīdinātājs reakcijā izmantots dioksāns, kurā sultons **117a** iegūts ar 86 % iznākumu. Citos šķīdinātājos iznākumi ir ievērojami zemāki: DCE – 49 %, THF – 30 %, DME – 23 % [39].



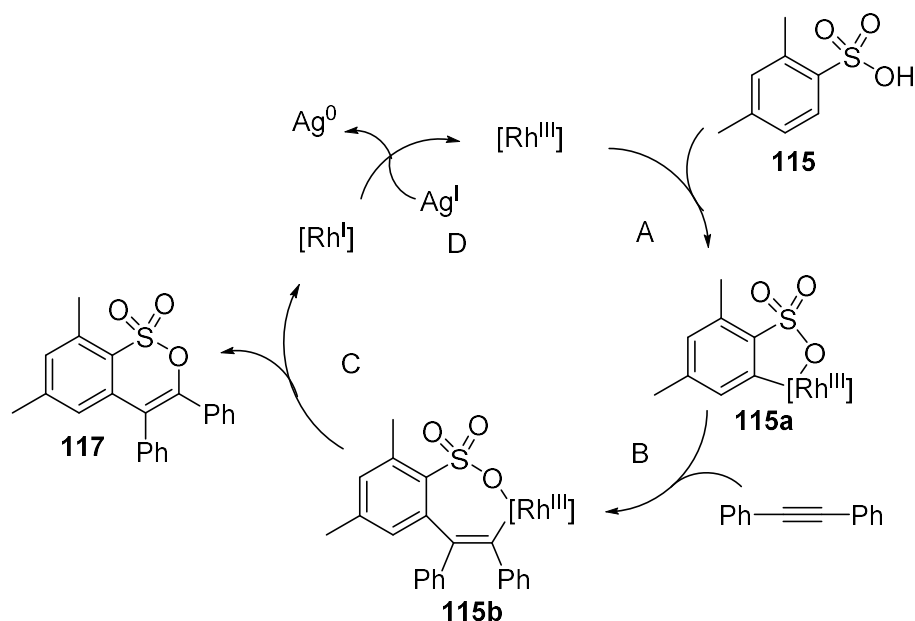
1.43. att. Sultonu **117** iegūšana rodija katalizētā reakcijā

Sultoni 117 un to iznākumi

Nr.	Produkts 117	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Iznākums, %
1.	a	Me	Me	Ph	Ph	86
2.	b	Me	Me	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	93
3.	c	Me	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	83
4.	d	Me	Me	4- ^t Bu-C ₆ H ₄	4- ^t Bu-C ₆ H ₄	92
5.	e	Me	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	72
6.	f	Me	Me	4-Br-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	61
7.	g	Me	Me	3-Me-C ₆ H ₄	3-Me-C ₆ H ₄	85
8.	h	Me	Me	2-MeO-C ₆ H ₄	2-MeO-C ₆ H ₄	59
9.	i	Me	Me	2-tienil	2-tienil	79
10.	j	Me	Me	Et	Et	70
11.	k	Me	Me	Pr	Pr	66
12.	l	Me	Me	Me	Ph	61
13.	m	Me	Me	ciklopropil	Ph	65
14.	n	Me	Me	Pr	Ph	58
15.	o	Me	Me	Bu	Ph	50
16.	p	H	H	Et	Et	56
17.	r	H	Me	Et	Et	63
18.	s	H	MeO	Et	Et	60
19.	t	H	Cl	Et	Et	52
20.	u	H	NO ₂	Et	Et	49

1.13. tabulā apkopoti rodija katalizētā reakcijā iegūtie sultoni **117** un to iznākumi. Autori kā sulfonskābi visbiežāk izmantoja *m*-ksilolsulfonskābi (1.-15. rinda). *Meta*-ksilolsulfonskābes reakcijas ar alkīniem, kas satur elektroniem bagātus arilaizvietotājus, noritēja pārsvarā ar augstiem iznākumiem (1.-4., 7. rinda). Zemāki iznākumi iegūti ar savienojumiem, kas aromātiskā gredzena *para* vietā satur elektronakceptorās grupas (5.-6. rinda). Sultons, kurš *orto* vietā satur metoksigrupu, iegūts ar zemāku iznākumu (59 %), kas varētu liecināt, ka reakcija ir jutīga pret stēriskiem traucējumiem (8. rinda). Reakcijā izmantojot alkīnu, kas satur tienilgrupas, sultons iegūts ar 79 % iznākumu (9. rinda). Reakcijas veiksmīgi noris arī ar dialkilalkīniem, taču iznākumi ir nedaudz zemāki, salīdzinot ar arilativasinājumiem (10.-11. rinda). Ja reakcijās izmanto nesimetriskus alkīnus, iznākumi ir zemāki, taču reģioselektivitāte ir augsta (12.-15. rinda), ko autori bija apstiprinājuši ar NOESY spektroskopiju. Izmantotas arī citas sulfonskābes, kas satur gan elektrondonorās, gan elektronakceptorās grupas (16.-20. rinda). Šajos gadījumos sultoni **117** iegūti ar vidējiem iznākumiem.

Autoru piedāvātajā reakcijas mehānismā (1.44. att.) vispirms notiek rodija koordinēšanās ar sulfonskābi **115** un pēc C-H aktivācijas veidojas pieclocēkļu metalocikls **115a** (solis A). Tad notiek koordinēšanās ar alkīnu un secīga 1,2-migrējošā iespiešanās, veidojot septiņlocēkļu rodaciklu **115b** (solis B). Pēc reducējošās eliminācijas veidojas produkts **117** (solis C), un izveidojies rodija (I) starpsavienojums tiek reoksidēts par rodiju (III) (solis D) [39].

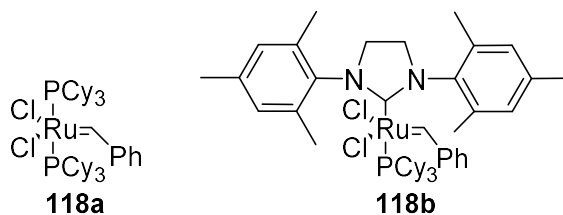


1.44. att. Sultonu **117** veidošanās mehānisms rodija katalizētā reakcijā

Secinājumi. Rutēnija katalīze ir ērta 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu sintēzes metode, ja nepieciešams iegūt produktus, kas oksatiina cikla 3. un 4. pozīcijā satur simetriskus aizvietotājus.

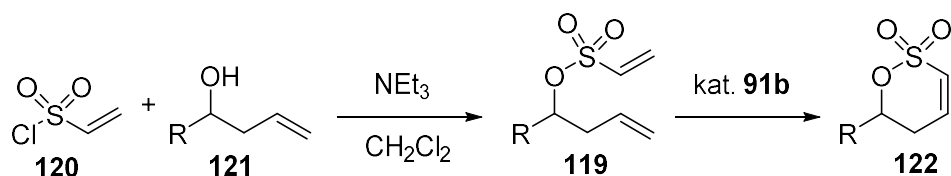
1.1.7.3. Rutēnija katalīze – alkēnu metatēze

Gredzena saslēgšanas alkēnu metatēze kā 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšanas metode literatūrā pirmo reizi minēta 2003. gadā. Par katalizatoriem šajā metodē tiek izmantoti Grabsa (*Grubbs*) katalizatori **118a** un **118b** (1.45. att.) [40].



1.45. att. Grabsa katalizatori

Lai saslēgtu sešlocekļu 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda ciklu, izmanto Grabsa otrās paaudzes katalizatoru **118b**, ar kuru iespējams iegūt augstākus reakcijas iznākumus. Metatēzes izejvielu, alkēnu **119**, ar augstu iznākumu (87 %) pagatavoja no vinilsulfonilhlorīda **120** un homoallilspirta **121** trietilamīna klātienē (1.46. att.). Alkēnu metatēzes reakcijas produktu iznākumi apkopoti 1.14. tabulā. Savienojums **122a** tika iegūts pēc divām metodēm, izmantojot atšķirīgus šķīdinātājus. Izejvielu **119** vārot metilēnhlorīdā, katalizatora **118b** klātienē, produkts **122a** veidojas īsākā laikā un ar augstāku iznākumu nekā vārot benzolā. Iznākumi reakcijās ir līdzīgi (1. un 2. rinda). Ja izejviela satur elektronakceptorus aizvietotājus, iznākumi reakcijās ir zemāki (4. rinda), taču aizvietotāju ietekmi uz reakciju iznākumu ir grūti novērtēt, jo nav veiktas reakcijas ar elektrondonoriem aizvietotājiem [40-42].



1.46. att. Sultonu **122** iegūšana

1.14. tabula

Produktu **122a-c** iznākumi

Nr.	Produkts 122	Aizvietotājs R	Šķīdinātājs	Temperatūra, °C	Reakcijas laiks, min.	Iznākums, %
1.	a	H	CH ₂ Cl ₂	40	25	99
2.	a	H	C ₆ H ₆	70	180	90
3.	b	(CH ₂) ₃ OBn	C ₆ H ₆	70	60	76
4.	c	CO ₂ Et	C ₆ H ₆	70	60	54

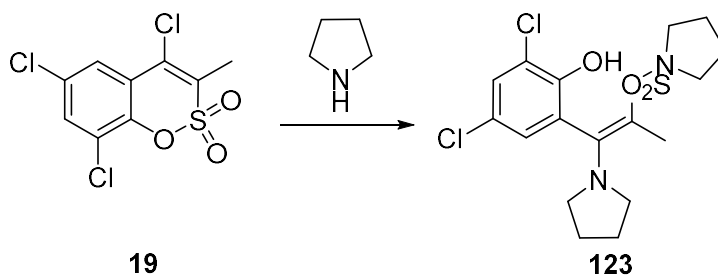
Secinājumi. Rutēnija katalīze ir ļoti ērta sultonu sintēzes metode. Tā piemērota ne tikai sešlocekļu sultonu iegūšanai, bet arī pieclocekļu, septiņlocekļu u. c. sultonu iegūšanai. Metodē gan papildus jāveic 5,6-dihidro-1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda cikla oksidēšana par 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu.

1.2. 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīdu ķīmiskās īpašības

1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi literatūrā ir mazpazīstami savienojumi, tāpēc to ķīmiskās īpašības nav plaši pētītas. Literatūras avotos atrodami dažī īpašību piemēri, kuri šajā nodaļā arī tiks apskatīti.

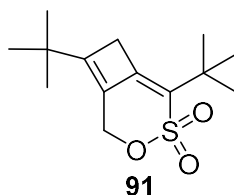
Sultonam **19** reaģējot ar pirolidīnu, notiek S-O saites šķelšana, kā rezultātā ar augstu iznākumu (77 %) veidojas produkts **123** (1.47. att.) [3]. Iespējams, sākotnēji

notika cikla uzšķelšana un sulfonamīda veidošanās, tad secīgi notika pirolidīna Maikla-tipa uzbrukums α,β -nepiesātinātajai dubultsaietei un HCl eliminēšanās.



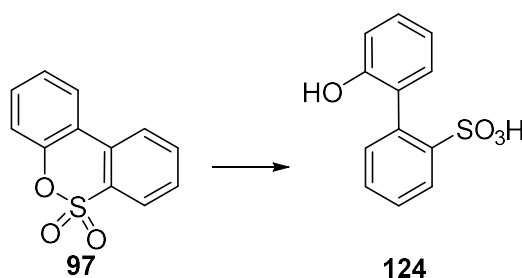
1.47. att. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 19 reakcija ar pirolidīnu

Sultonam **91** piemīt augsta stabilitāte (1.48. att.). Tas savu struktūru saglabā HCl šķīduma dioksānā klātienē. Sultona **91** cikls saglabājas arī tā reakcijā ar cinku etiķskābē, nātriju etanolā un kālija *treš*-butoksīdu *treš*-butanolā. Arī bromējot ar *N*-bromsukcīnimīdu, savienojuma struktūra nemainās. Tāpat netika konstatētas savienojuma **91** izmaiņas, to apstarojot ar UV gaismu vai pakļaujot to pirolīzes apstākļiem [28].



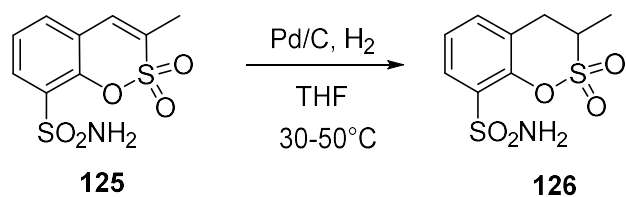
1.48. att. Sultons 91

Hidrolizējot sultonu **97** ar KOH ūdens - acetonitrila šķīdumā, veidojas savienojums **124** ar kvantitatīvu iznākumu (1.49. att.). Reakcija notika dažu stundu laikā. Sultona **97** stabilitāte tika pārbaudīta arī skābā vidē – ar sērskābi. Reakcija notika ātri, arī šajā gadījumā tika iegūts hidrolīzes produkts **124** [31].



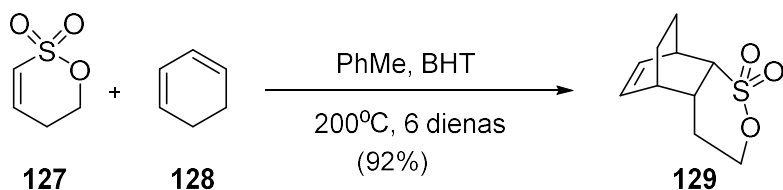
1.49. att. Sultona 97 hidrolīze

Sultonā **125** iespējams hidrogenēt divkāršo saiti. Hidrogenējot sultonu **125** ar ūdeņradi, katalizatora 5% pallādija uz ogles klātienē, veidojas 3,4-dihidrosavienojums **126** (1.50 att.) [4].



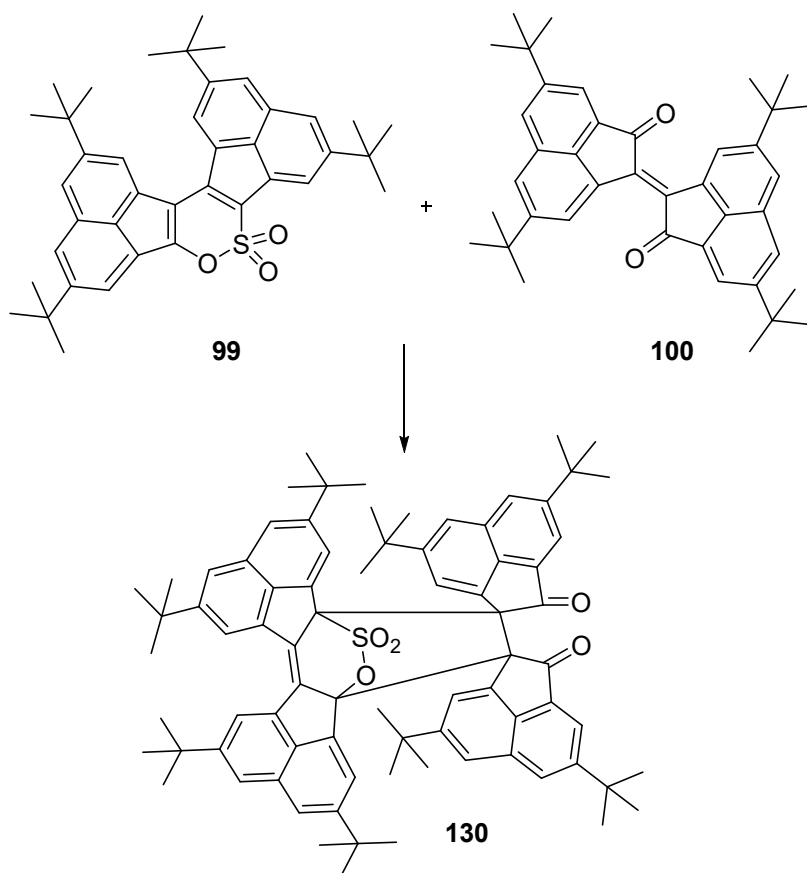
1.50. att. Sultona 125 reducēšana

Sultoni stājas Dīlsa-Aldera [4+2] ciklopievienošanas reakcijās, kurās sultons **127** reaģē kā dienofils (1.51. att.). Savienojuma **127** reakcijā ar diēnu **128** selektīvi veidojas *endo*-produkts **129**. Reakcija norit ļoti lēni – 6 dienas, taču ar ļoti augstu iznākumu (92 %) [41].



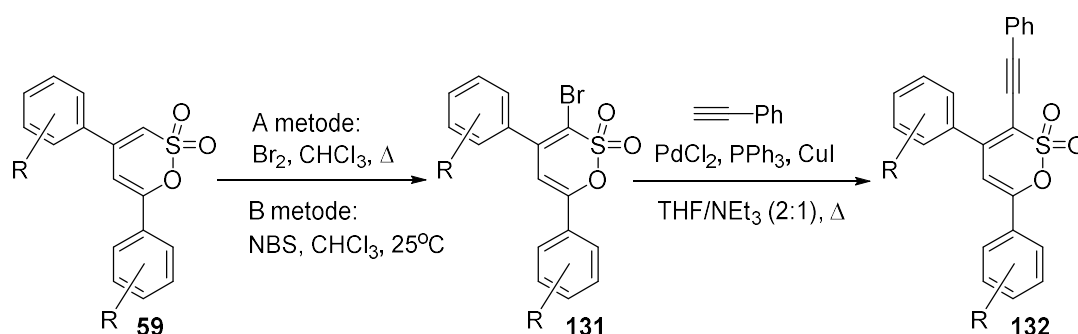
1.51. att. Sultons kā dienofils Dīlsa-Aldera [4+2] ciklopievienošanas reakcijā

Sultona **99** reakcijā ar diēnofīlu **100** veidojas policikliskais atvasinājums **130** (1.52. att.). Šajā gadījumā [4+2] ciklopievienošanas reakcijā sultons reaģē kā diēns [32].



1.52. att. Sultons kā diēns Dīlsa-Aldera [4+2] ciklopievienošanas reakcijā

Sultona **59** atvasinājumi stājas bromēšanas reakcijā gan ar bromu, gan ar *N*-bromsukcīnimīdu (1.53. att.). Bromēšana notiek selektīvi sultona cikla 3. vietā, un produkti **131** veidojas ar augstiem iznākumiem (1.15. tabula, 1.-4., 7. rinda). *Orto*- un *para*-metoksiaizvietotu sultonu bromēšanas reakcijā tika iegūts sarežģīts produktu maisījums, tāpēc autori par bromējošo reagentu izmantoja *N*-bromsukcīnimīdu un reakciju veica istabas temperatūrā. Modificētajos apstākļos ar ļoti augstiem iznākumiem (98 %) tika iegūti bromētie atvasinājumi **131** (5.-6. rinda). Bromētos atvasinājumus **131** autori tālāk iesaistīja Sonogaširas reakcijā, kā rezultātā ar labiem iznākumiem tika iegūti sultona atvasinājumi **132** [15].



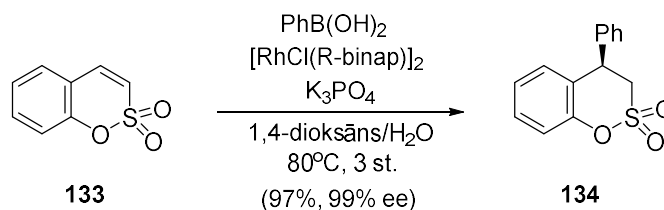
1.53. att. Sultoni Sonogaširas reakcijā

1.15. tabula

Produkti **131** un **132**

Nr.	R	Bromēšanas metode (laiks, min.)	Produkts 131 (iznākums, %)	Laiks, st. Sonogaširas r-jai	Produkts 132 (iznākums, %)
1.	H	A (90)	a (95)	17,5	90
2.	<i>p</i> -Me	A (45)	b (97)	19	55
3.	<i>p</i> -Cl	A (120)	c (96)	19	65
4.	<i>m</i> -Cl	A (60)	d (98)	18,5	70
5.	<i>p</i> -MeO	B (60)	e (95)	24	98
6.	<i>o</i> -MeO	B (60)	f (74)	18	98
7.	<i>p</i> -Ph	A (45)	g (70)	19	69

Sultons **133** stājas reakcijā arī ar fenilborskābi (1.54. att.). Par katalizatoru reakcijā izmanto hirālu rodija kompleksu. Reakcijas produkts **134** izolēts ar ļoti augstu iznākumu (97 %) un ļoti augstu enantioselektivitāti (99 % ee) [43].



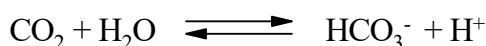
1.54. att. Sultona reakcija ar fenilborskābi

1.3. Mērķenzīmi – ogļskābes anhidrāzes (CA)

Literatūras apskatā par ogļskābes anhidrāzēm apkopotas to fizioloģiskās funkcijas, lokalizācija šūnā, struktūra, kā arī enzīmu inhibēšanas mehānismi un populārākie inhibitori.

1.3.1. Ogļskābes anhidrāzes

Ogļskābes anhidrāzes (CA) ir metaloenzīmi, to galvenā funkcija organismā ir apgriezeniskas oglekļa dioksīda hidratēšanas katalīze.



Tās tika atklātas 1933. gadā.

Ogļskābes anhidrāzes tiek iedalītas piecās klasēs: α , β , γ , δ un ζ [2, 44-46]. α -, β - un δ -CA aktīvajā centrā satur Zn (II) jonu; γ -CA aktīvajā centrā, iespējams, satur Fe (II) jonu (tās ir aktīvas arī ar Zn (II) un Co (II) joniem); ζ -CA satur Cd (II) jonus [2, 47]. α -CA ir sastopamas mugurkaulniekos. Zīdītājos ir sastopamas α -CA, kas līdz šim ir visplašāk pētītā klase. β -CA sastopamas augstākajos augos un dažos prokariotos. γ -CA sastopamas arheobaktērijās jeb arhejos. δ - un ζ -CA novērotas vienīgi aļģēs. Šīs piecas CA klases savā starpā atšķiras ar pirmējo aminoskābju secību un trešējo struktūru.

Viena no ogļskābes anhidrāžu funkcijām ir CO₂, bikarbonāta un protona līdzsvara nodrošināšana, tādējādi tām ir nozīmīga loma jonu transportā, skābju-bāzu regulēšanā, gāzu apmaiņā, fotosintēzē un CO₂ noturēšanā. α -CA klasei tiek pievērsta vislielākā uzmanība lomas cilvēka patoloģijā dēļ. [48, 3.-4. lpp.]

Visas CA izoformas ir strukturāli līdzīgas, tās ir monomēras, izņemot trīs izoformas, kuras ir dimēri: membrānai piesaistītās CA IX, CA XII un sekretā esošā CA VI [2, 49, 50].

1.3.2. α -ogļskābes anhidrāžu iedalījums un fizioloģiskās funkcijas

Ir pazīstamas 15 cilvēka α -ogļskābes anhidrāžu (CA) izoformas. Tām ir atšķirīga audu-specifiska ekspresija, kinētiskās īpašības un jutība uz inhibitoriem [51]. Zināmi astoņi citosoliskie proteīni (CA I, CA II, CA III, CA VII, CA VIII, CA X, CA XI, CA XIII), no kuriem augsta katalītiskā aktivitāte piemīt CA II un CA VII (1.16. tabula, 1.-3., 8., 9., 11., 12., 14. rinda); divi mitohondriālie matricas proteīni (CA VA, CA VB), augsta katalītiskā aktivitāte piemīt CA VB (1.16. tabula, 5.-6.

rinda); viens sekrēta proteīns (CA VI), kam piemīt zema katalītiskā aktivitāte (1.16. tabula, 7. rinda); viens glikozilfosfātidilīnsitolsais proteīns (CA IV) ar vidēju katalītisko aktivitāti (1.16. tabula, 4. rinda) un trīs transmembrānas proteīni (CA IX, CA XII, CA XIV), augsta katalītiskā aktivitāte piemīt CA IX (1.16. tabula, 10., 13., 15. rinda). Trim citosoliskajām izoformām (CA VIII, CA X un CA XI) nav aktivitātes tādēļ, ka tām nav viena vai vairāku histidīna atlikumu, kas koordinējas ar cinka jonu katalītiskajā kabatā (1.16. tabula, 9., 11., 12. rinda). Šīs trīs izoformas sauc arī par CA-radniecīgajiem proteīniem, to ekspresija novērota tikai smadzenēs [52]. Pārējām izoformām ir atšķirīga katalītiskā aktivitāte (CO₂ hidratēšana), atšķirīgi aktīvā centra aminoskābju atlikumi, atšķirīga ceturtnā struktūra, kā arī lokalizācija organismā [48, 10. lpp., 51, 53].

1.16. tabula

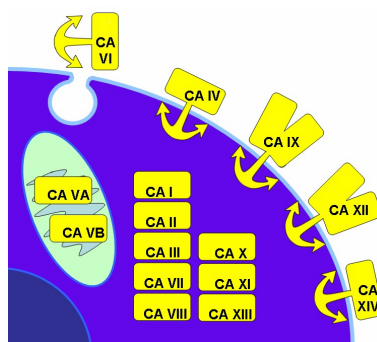
15 CA izoformu atrašanās orgānos/audos, lokalizācija šūnā un katalītiskā aktivitāte

Nr.	CA	Atrašanās orgānos/audos	Lokalizācija šūnā	Katalītiskā aktivitāte (CO ₂ hidratēšana)
1.	CA I	eritrocīti, kuņģa-zarnu trakts, acis	citosols	zema
2.	CA II	eritrocīti, kuņģa-zarnu trakts, kaulu osteoklasti, nieres, plaušas, sēklinieki, smadzenes	citosols	augsta
3.	CA III	skeleta muskuļi, adipocīti	citosols	ļoti zema
4.	CA IV	nieres, plaušas, aizkuņģa dziedzeris, smadzeņu kapilāri, resnā zarna, sirds muskulis, acis	transmembrāna	vidēja
5.	CA VA	aknas	mitohondrijs	zema
6.	CA VB	sirds un skeleta muskuļi, aizkuņģa dziedzeris, nieres, muguras smadzenes, kuņģa-zarnu trakts	mitohondrijs	augsta
7.	CA VI	siekalu un piena dziedzeri	izdalās siekalās un pienā	zema
8.	CA VII	centrālā nervu sistēma	citosols	augsta
9.	CA VIII	centrālā nervu sistēma	citosols	nav
10.	CA IX	audzējs, kuņģa un zarnu trakta gļotāda	transmembrāna	augsta
11.	CA X	centrālā nervu sistēma	citosols	nav
12.	CA XI	centrālā nervu sistēma	citosols	nav
13.	CA XII	nieres, zarnas, reproduktīvais epitēlijs, acis, audzēji	transmembrāna	zema
14.	CA XIII	nieres, smadzenes, plaušas,	citosols	zema

		zarnas, reproduktīvais trakts		
15.	CA XIV	nierves, smadzenes, plaušas, acis	transmembrāna	zema

1.3.3. α -ogļskābes anhidrāžu struktūra

Cilvēka katalītiski aktīvās α -ogļskābes anhidrāzes atšķiras ar lokalizāciju šūnā: CA I, II, III, VII un XIII atrodas citosolā, CA IV, IX, XII un XIV ir piesaistītas membrānai, CA VA un VB atrodas mitohondrijā, bet CA VI – siekalās un pienā (1.55. att.) [45, 2].



1.55. att. Ogļskābes anhidrāžu lokalizācija šūnā

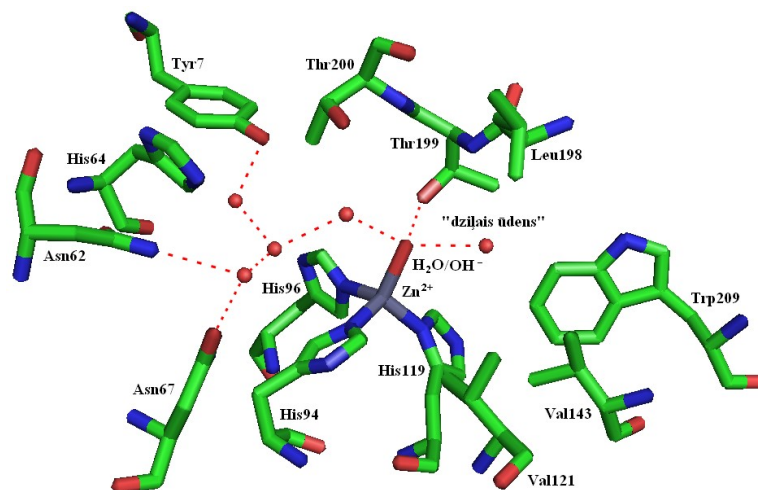
Visām izoformām, izņemot CA VB, ir zināma 3D struktūra [49, 50, 54-63]. Šo struktūru analīze rāda, ka neatkarīgi no CA subcelulārās lokalizācijas šūnās enzīmiem ir līdzīga struktūra: centrālās salocītās β -loksnes, ko ieskauj spirālveida savienojumi un papildus β -saites (1.56. att.).



1.56. att. CA II struktūra (PDB kods 1CA2)

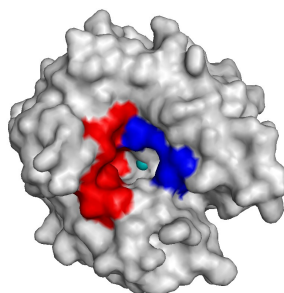
Aktīvais centrs ir novietots lielā, koniskā dobumā, kas ir aptuveni 12 Å plats un 13 Å dziļš. Cinka jons novietots šī dobuma apakšā, veidojot tetraedriskus kompleksus ar trim histidīna atlikumiem un ar ūdens molekulu un hidroksīda jonu kā ligandiem (1.57. att.) [64-66]. Cinka jons ar ūdeņraža saitēm saistīts ar hidroksīdjonu,

kas savukārt saistīts ar treonīna atlikumu (Thr199), un ar divām, pretēji novietotām ūdens molekulām: pirmā no tām, saukta arī par „dziļo ūdeni”, novietota hidrofobajā kabatā, ko norobežo aminoskābju atlikumi: Val121, Val143, Leu198 un Trp209, bet otra – hidrofilajā vidē, aktīvā centra ieejā [67].



1.57. att. CA II aktīvā centra struktūra

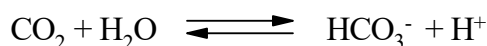
Visās CA izoformās aktīvā centra kabata sastāv no divām atšķirīgām daļām: viena norobežota ar hidrofobām aminoskābēm, bet otra – ar hidrofilām (1.58. att.). Dažādās aktīvā centra vides nodrošina ātru CO₂ pārvēršanos par hidrogēnkarbonātu [68]. Hidrofobajā reģionā tiek nošķirts CO₂ substrāts, un oglekļa atoms tiek orientēts Zn-OH nukleofilajam uzbrukumam [68, 69]. Hidrofilais reģions veido ūdeņraža saišu saistītu šķīdinātāju tīklu, kurš nepieciešams protona pārnesei no cinkam saistītās ūdens molekulas uz šķīdinātāju ārpus enzīma [68, 70-73].



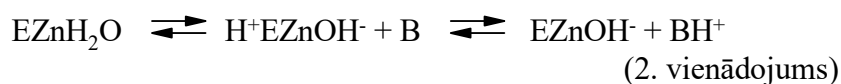
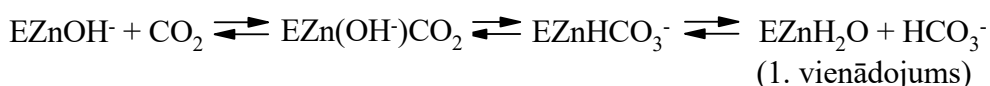
1.58. att. CA II aktīvā centra hidrofobā daļa (Ile91, Phe131, Val121, Val135, Leu141, Val143, Leu198, Pro202, Leu204, Val207, Trp209) attēlota sarkana un hidrofilā daļa (Asn62, His64, Asn67, Gln92) attēlota zila

1.3.4. α-ogļskābes anhidrāžu katalītiskais cikls

Ogļskābes anhidrāzes katalizē apgriezenisku oglekļa dioksīda hidratēšanu un hidrogēnkarbonāta dehidratēšanu.



Katalīze notiek pēc divu soļu mehānisma [74-76]:



Vispirms notiek Zn-OH⁻ nukleofilais uzbrukums oglekļa dioksīdam, kā rezultātā veidojas hidroģēnkarbonāta jons, kurš tālāk tiek aizvietots ar ūdens molekulu enzīma aktīvajā centrā (1. vienādojums). Otrajā solī, kurš ir ātrumu limitējošais, notiek protona pārnese no Zn²⁺-saistītās ūdens molekulas uz ārēju protonu akceptoru vai uz aktīvā centra atlikumu, kas 2. vienādojumā apzīmēti ar B, un reģenerējas katalītiski aktīvais Zn²⁺-saistītais hidroksīda jons [45, 2].

1.3.5. Ogļskābes anhidrāžu inhibēšanas mehānismi un inhibitori

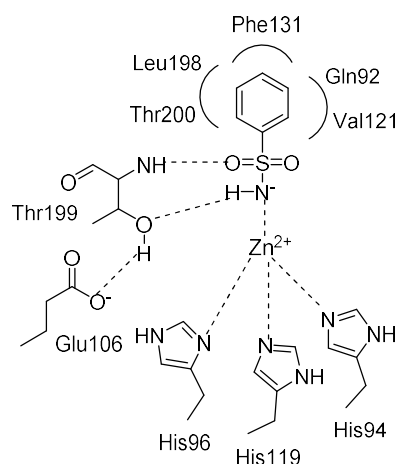
Ogļskābes anhidrāžu inhibitorus iedala trijās klasēs: inhibitori, kas enzīma aktīvajā centrā koordinējas ar cinka jonu, inhibitori, kas saistās enzīma aktīvajā centrā bez tiešas saistības ar cinka jonu un inhibitori, kas saistās ārpus aktīvā centra [2].

1.3.5.1. CA tieša saistība ar cinku saistošo grupu (jonu mehānisms):

Sulfonamīdi, sulfamāti

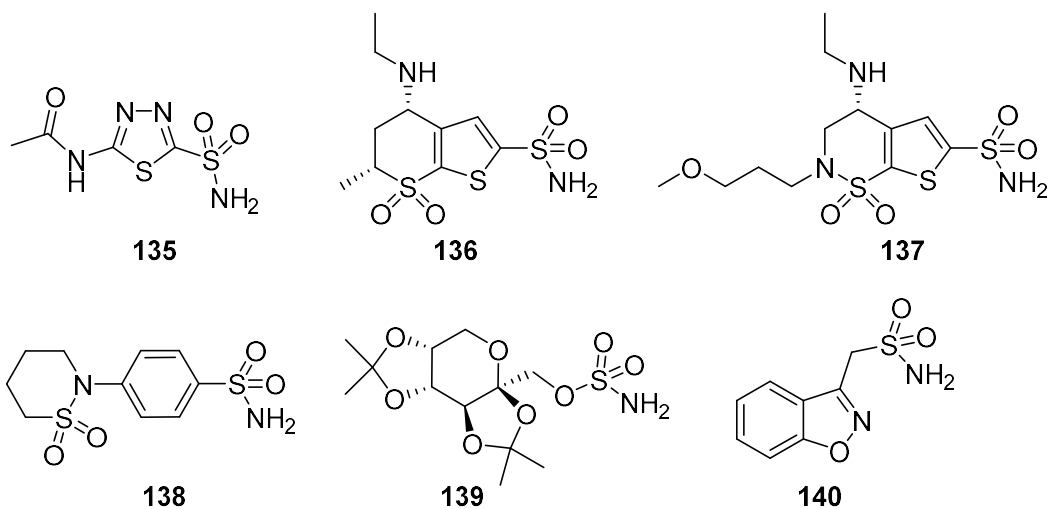
Klasiskie un visplašāk pazīstamie CA inhibitori ir pirmējie sulfonamīdi RSO₂NH₂, kuri jau vairāk kā 50 gadus tiek izmantoti kā diurētiķi un kā pretglaukomas zāles. Šobrīd medicīnā kā zāļu vielas – CA inhibitori tiek izmantoti aptuveni 30 sulfonamīdu atvasinājumi. Nesen tika atklāts, ka sulfonamīdi darbojas arī kā pretkonvulsiju, pretaptaukošanās, pretvēža un pretsāpju līdzekļi, kā arī zāles pret infekcijām [77-85].

Sulfonamīdu saistība CA II aktīvajā centrā attēlota 1.59. attēlā: deprotonētais sulfonamīda slāpekļis koordinējas ar Zn²⁺ jonu, un sulfonamīda grupa un Thr199 koordinējas ar divām ūdeņraža saitēm. Atkarībā no aizvietotāja R var notikt enzīma – inhibitora papildus koordinācija enzīma hidrofilajā un hidrofobajā daļā, piemēram, fenilgredzens mijiedarbojas ar Van der Vālsa spēkiem ar šādiem aminoskābju atlikumiem: Gln92, Val121, Phe131, Leu198 un Thr200 [80, 86].



1.59. att. Sulfonamīdu saistība CA II aktīvajā centrā

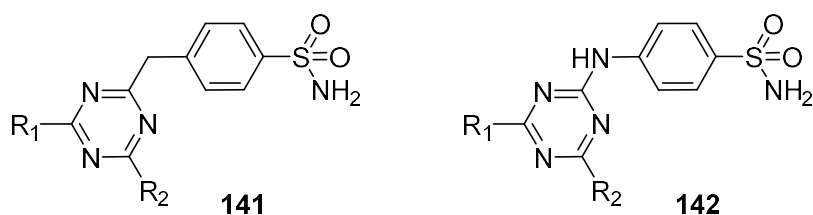
Populārākie šobrīd medicīnā lietotie preparāti sulfonamīdu un sulfamātu klasē ir acetazolamīds (**135**), ko izmanto glaukomas ārstēšanai, taču tam piemīt daudz blakņu, piemēram, tie izraisa nogurumu, parestēzijas un nierakmeņu veidošanos. Arī dorzolamīdu (**136**) un brinzolamīdu (**137**) izmanto glaukomas ārstēšanai. Savukārt sultiāmu (**138**), topiramātu (**139**) un zonisamīdu (**140**) izmanto epilepsijas ārstēšanai (1.60. att.) [85].



1.60. att. Medicīnā lietotie CA inhibitori – sulfonamīdi un sulfamāti

CA IX un CA XII izoformas sastopamas daudzu cieto vēžu šūnās, kas pakļautas hipoksijai, normālos audos to ekspresija ir ierobežota. Gan aromātiskie, gan heterocikliskie sulfonamīdi ir aktīvi šo izoformu inhibitori, taču pārsvarā tie nav selektīvi. Piemēram, acetazolamīdam (**135**) K_i (CA IX) = 25,0 nM un K_i (CA XII) = 5,7 nM, taču tas inhibē arī normālos audos plaši sastopamās CA I un CA II izoformas (K_i (CA I) = 25,0 nM, K_i (CA II) = 12,0 nM) [85, 87].

Dažiem triažinaizvietotājus saturošiem sulfonamīdiem **141**, kā arī sulfonamīda atvasinājumiem **142** piemīt CA IX un CA XII inhibēšanas selektivitāte (1.61. att.) [96, 97]. Piemēram, savienojuma **141** atvasinājumam ($R_1 = \text{NHCHMeCO}_2\text{H}$; $R_2 = \text{Cl}$) $K_1(\text{CA I}) = 1324 \text{ nM}$, $K_1(\text{CA II}) = 561 \text{ nM}$, $K_1(\text{CA IX}) = 0,96 \text{ nM}$ un $K_1(\text{CA XII}) = 5,8 \text{ nM}$ [88]. Tātad šis savienojums **141** ir 1379 reižu aktīvāks CA IX inhibitors par CA I un 584 reižu aktīvāks par CA II, bet CA XII gadījumā – 228 reižu aktīvāks par CA I un 97 reižu aktīvāks par CA II. Savukārt sulfonamīds **142** ($R_1 = R_2 = \text{Cl}$) ir 800 reižu aktīvāks CA IX inhibitors par CA I un 707 reižu aktīvāks CA IX inhibitors par CA II [87].

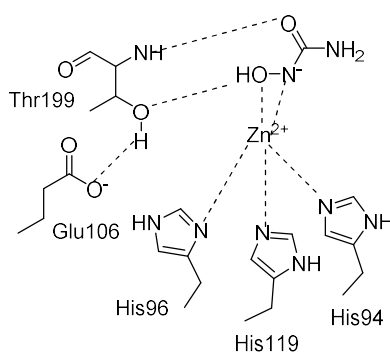


1.61. att. Triažinaizvietotājus saturoši sulfonamīdi

Līdzīgi sulfonamīdiem CA II aktīvajā centrā saistās arī sulfamāti (ROSO_2NH_2) [89-92] un sulfamīdi ($\text{RNHSO}_2\text{NH}_2$) [2].

Ureāti un hidroksamāti

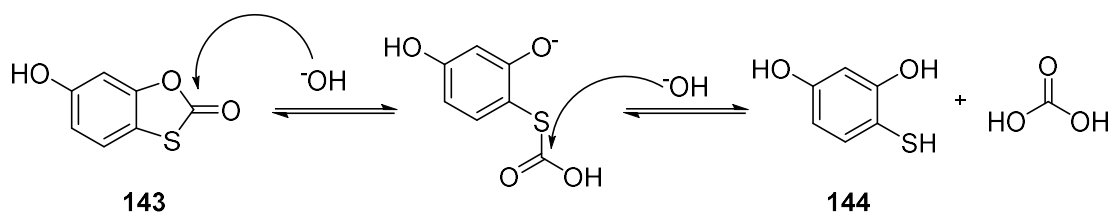
Arī ureāti un hidroksamāti enzīma aktīvajā centrā koordinējas ar Zn^{2+} jonu (1.62. att.). *N*-hidroksiuurīnvielas OH grupa un deprotonētais slāpekklis koordinējas ar cinku. Ureāti papildus saistās ar Thr199 ar ūdeņraža saitēm (1.62. att.) [93], līdzīga saistība vērojama arī hidroksamātiem [2].



1.62. att. Ureātu saistība CA II aktīvajā centrā

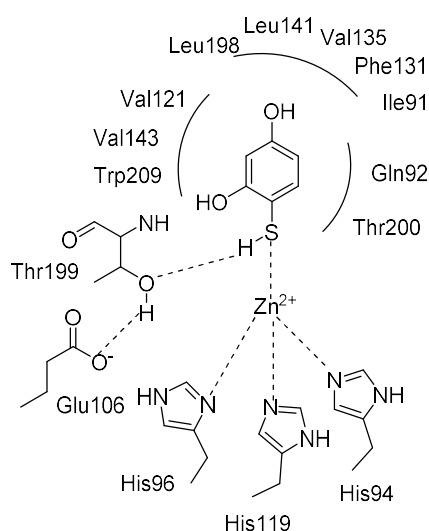
Tioli

Tioksolonu (**143**) plaši lieto aknes un blaugznu ārstēšanā [2]. Tam piemīt vāja CA II inhibitorā aktivitāte. Tioksolons ir zāļu priekštecis, enzīmā notiek cikla šķelšanās, veidojot tiola atvasinājumu **144** (1.63. att.) [94].



1.63. att. Tioksolona hidrolīze enzīma aktīvajā centrā

Tiola grupa CA II aktīvajā centrā koordinējas ar cinka jonu (1.64. att.), tā veido arī vāju ūdeņraža saiti ar Thr199. Fenilgrupa tiek stabilizēta Van der Vālsa mijiedarbību rezultātā ar enzīma aktīvā centra aminoskābju atlikumiem. Ja tiols *para* pozīcijā satur hidroksilgrupu, tā papildus mijiedarbojas ar Ile91, Phe131, Val135, Leu141 un Leu198 [94, 95].



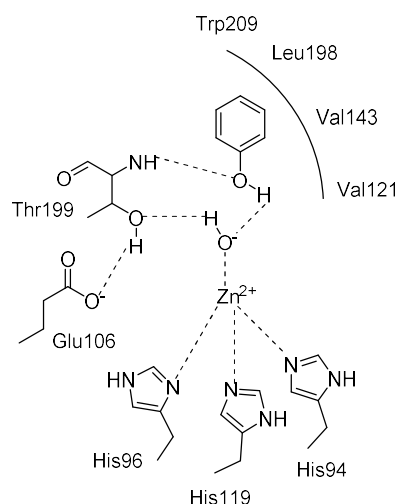
1.64. att. Tioksolona saistība CA II aktīvajā centrā

1.3.5.2. CA netieša saistība ar cinku saistošo grupu

1) Enkurgrupas

Fenoli

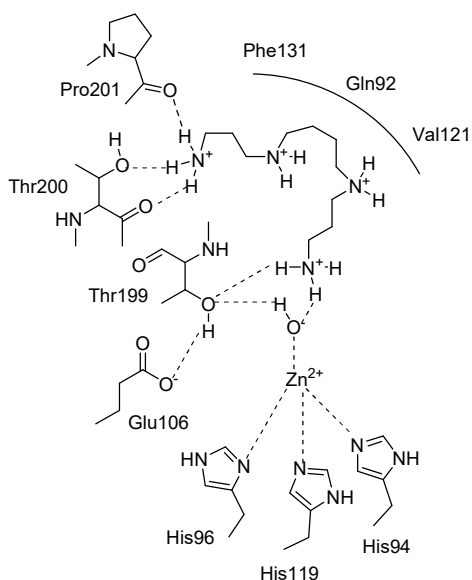
Fenoliem piemīt pretvēža, antioksidantu, antitumogēnu, antibakteriāla, pretvīrusu un pretiekaisuma aktivitāte [2]. Arī fenoliem nav tiešas mijiedarbības ar CA Zn^{2+} jonu, to OH grupa koordinējas ar hidroksīdjonu, kas saistījies pie cinka, un ar Thr199 NH grupu (1.65. att.). Aromātiskais gredzens lokalizēties CA II aktīvā centra hidrofobajā kabatā, kurā ir tādi aminoskābju atlikumi kā Val121, Val143, Leu198 un Trp209 [96-99].



1.65. att. Fenolu saistība CA II aktīvajā centrā

Poliamīni

Poliamīni koordinējas līdzīgi kā fenoli (1.66. att.): spermīna pirmējā aminogrupa koordinējas ar OH grupu pie cinka un ar aminoskābes atlikumu Thr199. Abām otrējām spermīna aminogrupām nav mijiedarbību ar aminoskābēm enzīma aktīvajā centrā. Centrālais alifātiskais fragments vāji mijiedarbojas ar dažiem aminoskābju atlikumiem ar Van der Vālsa spēkiem (nav parādīts). Arī abiem propilēna fragmentiem nav mijiedarbību ar aminoskābju atlikumiem. Savukārt otra pirmējā aminogrupa koordinējas ar Thr200 un Pro201 [98].

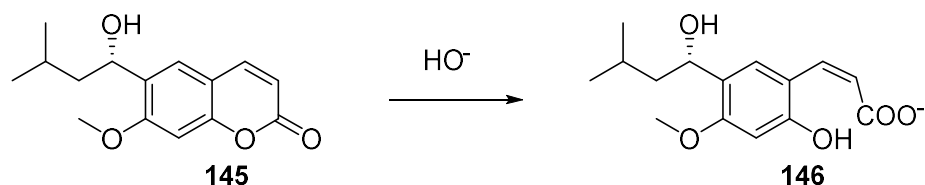


1.66. att. Spermīna saistība CA II aktīvajā centrā

2) Ūdeņraža saišu veidošana un Van der Vālsa mijiedarbība

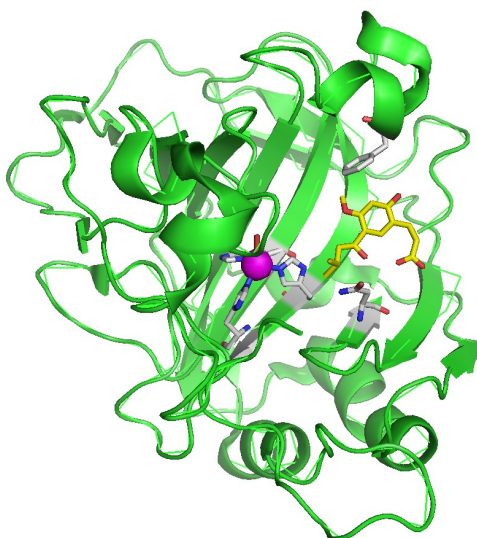
Inhibitori – zāļu priekšteči.

Skrīnējot dabas produktu ekstraktus, tika atklāts, ka kumarīniem piemīt CA inhibēšanas spēja. Kumarīns **145** tika izolēts no Austrālijā sastopamā auga *Leionema ellipticum* (1.67. att.) [100].



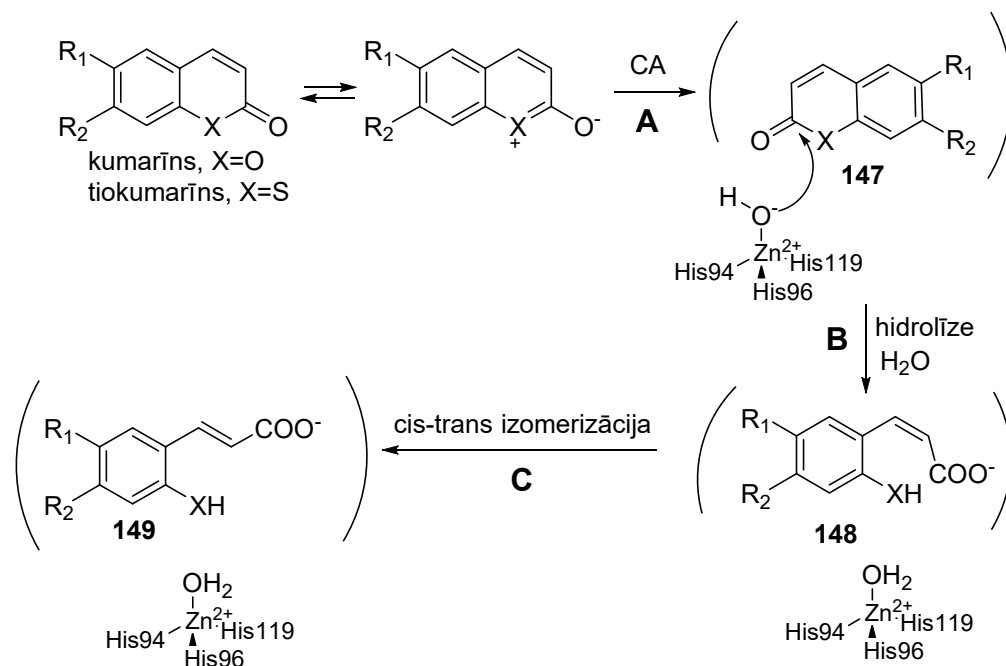
1.67. att. Kumarīna hidrolīze

Tā kā kumarīni (arī tiokumarīni) nesatur cinku saistošās grupas, enzīma aktīvajā centrā tiem nav tiešas saistības ar cinka jonu. Tiem ir atšķirīgs darbības mehānisms. Lai saprastu inhibēšanas mehānismu, tika iegūts kumarīna **145** kokristāls ar CA II (1.68. att.). Redzams, ka enzīma aktīvajā centrā notikusi kumarīna cikla hidrolīze, un hidrolīzes produkts – kanēļskābes atvasinājums **146** ir bioloģiski aktīvā forma. Hidrolizētais kumarīns **146** atrodas starp Phe131 fenilgrupu un Asn67 sānu ķēdēm [100, 101].



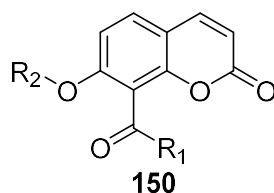
1.68. att. Kumarīna **145** kokristāls ar CA II (PDB kods 3F8E).

Enzīma aktīvajā kabatā cinka aktivētā ūdens molekula/hidroksīdjons pēc nukleofilā uzbrukuma karbonilgrupai hidrolizē benzo(tio)pirīlija **147** fenoksīdu (1.69. att., solis A), veidojot cis-2-hidroksi(merkapt)-kanēļskābes atvasinājumu **148** (solis B). Ja R_1 un R_2 ir stēriski lieli aizvietotāji, cis/trans izomerizācija nenotiek, savukārt, ja R_1 un R_2 ir mazi, notiek cis/trans izomerizācija, veidojot trans-kanēļskābes atvasinājumus **149** (solis C) [101].



1.69. att. Proponētais kumarīnu un tiokumarīnu inhibēšanas mehānisms

Kumarīnam **145** piemīt bioloģiskā aktivitāte uz visām cilvēkā sastopamajām CA izoformām, izņemot CA III, visaktīvāk tas inhibē CA I ($K_I=0,08 \mu\text{mol}$) un CA II ($K_I=0,06 \mu\text{mol}$) [100]. Variējot aizvietotājus kumarīnā, noskaidrots, ka vairumam kumarīnu piemīt selektīva vēžos esošo izoformu CA IX un CA XII inhibēšanas spēja [100-109]. Piemēram, kumarīni **150** (1.70. att.) ir selektīvi CA IX un CA XII inhibitori (1.17. tabula) [102], K_I CA IX ir robežās 37,8-78,3 nM un K_I CA XII ir robežās 0,98-60,9 nM (1.-6. rinda).



1.70. att. Kumarīna atvasinājumi **150**

1.17. tabula

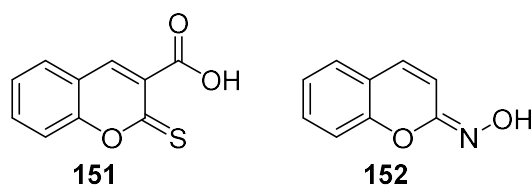
Kumarīnu **150** inhibitorās aktivitātes*

Nr.	Savienojums 150	R ₁	R ₂	K _I CA IX, nM	K _I CA IX, nM
1.	a	Me	Me	78,3	60,9
2.	b	Me	Et	70,8	1,0
3.	c	Me	Pr	56,7	0,98
4.	e	Et	Me	37,8	26,3
5.	f	Et	Et	46,7	33,2
6.	g	Et	Pr	50,2	38,4

*K_I CA I un CA II > 100 μM

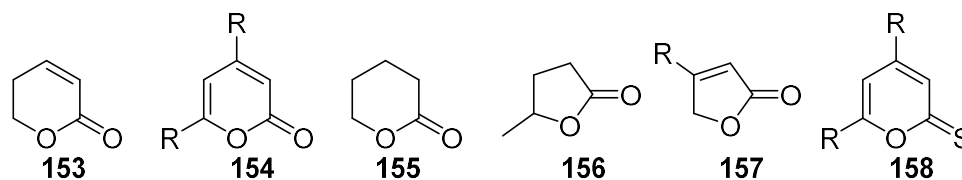
Augstākā CA IX aktivitāte piemīt savienojumam **150e**, kam $K_I=37,8$ nM (4. rinda), bet zemākā – savienojumam **150a**, kam $K_I=78,3$ nM (1. rinda). Savienojumi, kas pie karbonilgrupas satur etilgrupu (4.-6. rinda), ir aktīvāki par savienojumiem, kas pie karbonilgrupas satur metilgrupu (1.-3. rinda). Savukārt augstākā, izcila CA XII aktivitāte piemīt savienojumiem **150c** un **150b**, kam $K_I=0,98$ un $1,0$ nM attiecīgi (3. un 2. rinda), bet zemākā – savienojumam **150a**, kam $K_I=60,9$ nM (1. rinda). Savienojumiem, kas pie karbonilgrupas satur etilgrupu, bioloģiskās aktivitātes ir līdzīgas (4.-6. rinda) [102].

Arī tiokumarīns **151**, kas ir strukturāli līdzīgs kumarīnam, ir selektīvs CA IX un CA XII inhibitors, $K_I=47$ un 42 nM attiecīgi (1.71. att.). Savukārt organismā plaši sastopamās CA I un CA II tas inhibē vājāk – $K_I=100$ un 620 nM attiecīgi [101]. Oksīms **152** ir aktīvs CA IX un CA XII inhibitors ar $K_I=58$ un 84 nM, tas spēcīgi inhibē arī citosolisko CA I ($K_I=9$ nM), taču CA II tas neinhibē ($K_I>200$ μ M) (1.71. att.) [104].



1.71. att. Tiokumarīns **151** un oksīms **152**

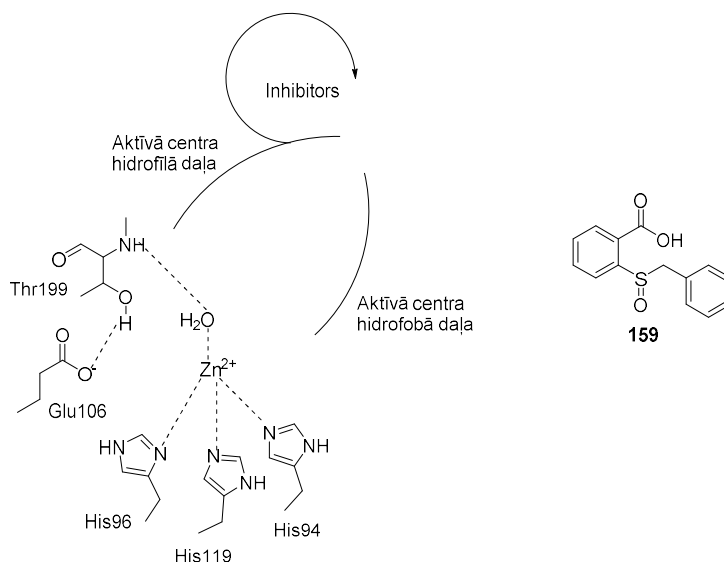
Arī 5- un 6-locekļu laktoniem un tiolaktoniem **153-158**, kam enzīmā analogi kumarīniem notiek cikla atvēršanās, piemīt CA inhibēšanas spēja (1.72. att.). Neviens no šiem savienojumiem neinhibē CA II izoformu. Tiem piemīt mikromolāra CA IX inhibēšanas spēja, taču tie inhibē arī CA I. Jāpiebilst, ka CA I inhibēšanas aktivitāte ir zemāka par CA IX. Piemēram, savienojums **157**, kam R=OMe, ir 20 reīzu aktīvāks CA IX inhibitors salīdzinājumā ar CA I, turpretī savienojums **158**, kam R=H, 3 reīzu aktīvāks CA I inhibitors par CA IX [110].



1.72. att. Laktoni un tiolaktoni

1.3.5.3. Inhibitora saistība ar CA ārpus to aktīvā centra:

Karbonskābēm enzīma aktīvajā centrā novērojama gan koordinēšanās ar cinka jonu (līdzīgi kā sulfonamīdiem) [111], gan arī netieša saistība – koordinēšanās ar OH grupu, kas saistīta pie cinka, kas raksturīgi benzoskābēm [112]. Nesen tika atklāts trešais karbonskābju saistības veids – saistīšanās ārpus enzīma aktīvā centra. Šim saistības veidam gan zināms tikai viens piemērs - 2-benzilsulfinilbenzoskābe (**159**) (1.73. att.). Tā lokalizējusies uz proteīna virsmas pie aminoskābju atlikumiem Gly6, Tyr7, Gly8, Asn11, His64, Phe231, Asn232 un Glu239, mijiedarbība notiek ar ūdeņraža saitēm un van der Vālsa spēkiem ar aminoskābju atlikumiem Gly6, Tyr7, Gly8, Phe231 un Glu239. Inhibēšana visticamāt notiek bloķējot protonu kanālu enzīmā, kas nepieciešams nukleofilo daļu (OH) reģenerēšanai [113].



1.73. att. 2-benzilsulfinilbenzoskābe un tās saistība ar CA

1.4. Bioizostēri

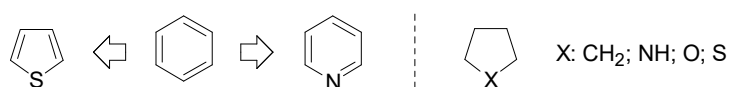
Medicīnas ķīmijā bioizostēri ir atomi vai atomu grupas ar līdzīgām ķīmiskajām un fizikālajām īpašībām un ar līdzīgu bioloģisko efektu. Bioizostērās aizvietošanas galvenie mērķi ir uzlabot ķīmisko savienojumu darbības selektivitāti, samazināt blaknes un toksicitāti, izmainīt metabolisko stabilitāti, ietekmēt farmakokinētiku (šķīdību, lipofilitāti, jonizējamību).

Klasiskajiem bioizostēriem piemīt līdzīgas telpiskās un elektroniskās īpašības, kā arī tiem piemīt vienāds atomu skaits ar aizvietojamu grupu. Tos iedala vienvērtīgos, divvērtīgos, trīsvērtīgos un četrvērtīgos atomos vai grupās (1.18. tabula), kā arī ekvivalentos cikliskajos savienojumos.

Klasiskie bioizostēri. Atomi un grupas

Vienvērtīgie	Divvērtīgie	Trīsvērtīgie	Četrvērtīgie
-OH, -NH ₂ , -CH ₃ , -OR	-CH ₂ -	=CH-	=C=
-F, -Cl, -Br, -I, -SH, -PH ₂	-O-	=N-	=Si=
-SiR ₃ , -SR	-S-	=P-	=N ⁺ =
	-Se-		=P ⁺ =

Ekvivalenti cikliskie savienojumi ir, piemēram, benzols un tiofēns vai piridīns; ciklopentāns un tetrahidrofurāns, pirolidīns un tetrahidrotiofēns (1.74. att.).



1.74. att. Ekvivalenti cikliskie savienojumi

Neklasiskie bioizostēri ir strukturāli atšķirīgi, taču tie nodrošina līdzvērtīgu bioloģisko efektu. Piemēram, viens no karbonskābes neklasiskajiem bioizostēriem ir tetrazols, kura priekšrocība ir tā paaugstinātā metaboliskā stabilitāte. Neklasisko bioizostēru piemēri apkopoti 1.19. tabulā [114-116].

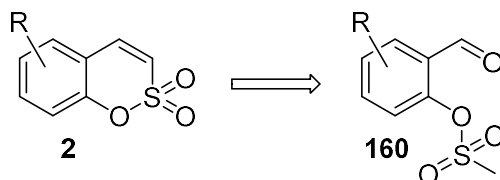
Neklasiskie bioizostēri

-CO-	-COOH-	-SO ₂ NH ₂	-H	-CONH-	-COOR	-CONH ₂
-CO ₂ -	-SO ₃ H	PO(OH)NH ₂	-F	-NHCO-	-ROCO-	-CSNH ₂
-SO ₂ -	-tetrazols					
-SO ₂ NR-	-SO ₂ NHR -SO ₂ NH ₂		-OH -CH ₂ OH		-katehols	
-CON-	3-hidroksi- izoksazols					
-CH(CN)-	2-hidroksi- hromons		-NHCONH ₂			C ₄ H ₄ S
R-S-R			-NH-CS-NH ₂			-C ₃ H ₄ N
R-O-R	=N-					-C ₆ H ₅
R-N(CN)-	C(CN)=R		-NH-C(=CHNO ₂)-NH ₂ -NH-C(=CHCN)-NH ₂			
-Hal						-C ₄ H ₄ N
	-CF ₃					
	-CN					
	-N(CN) ₂					
	-C(CN) ₃					

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

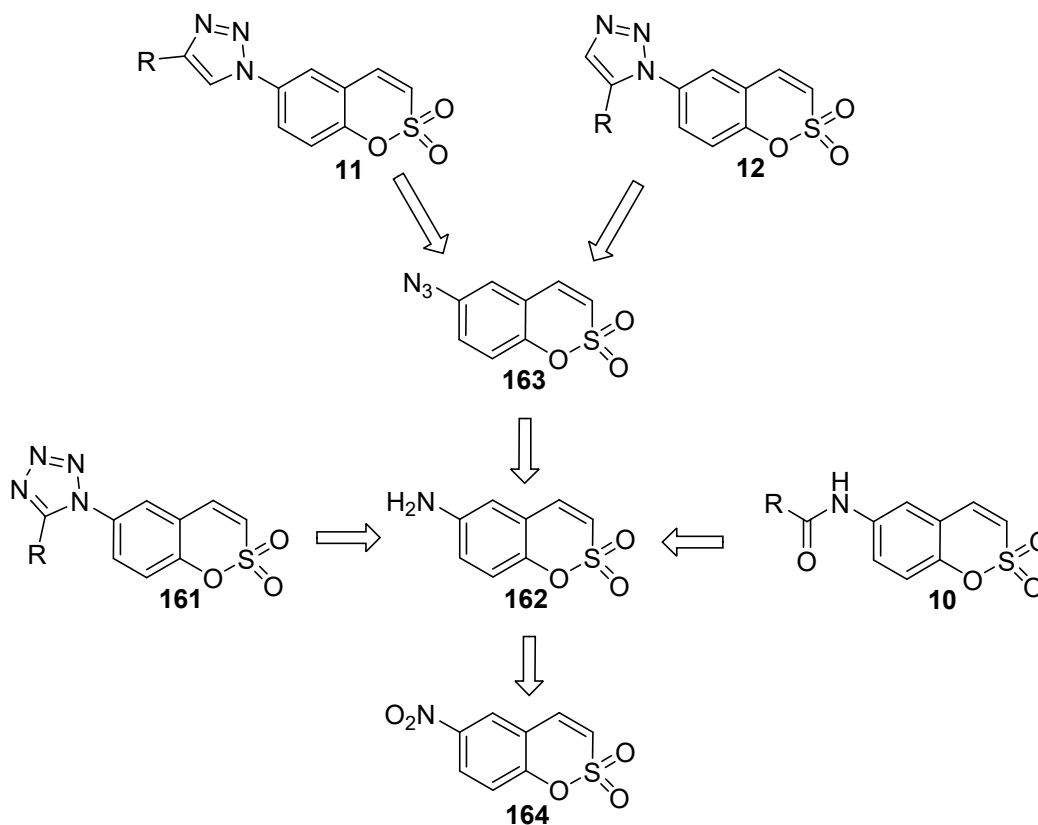
2.1. Retrosintētiskā analīze

Analizējot literatūru, secinājām, ka ērtākā 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu **2** sintēzes metode ir to iegūšana no benzaldehīda 2-meziloksiatvasinājumiem **160**, tos ciklizējot bāzes klātienē (2.1. att.).



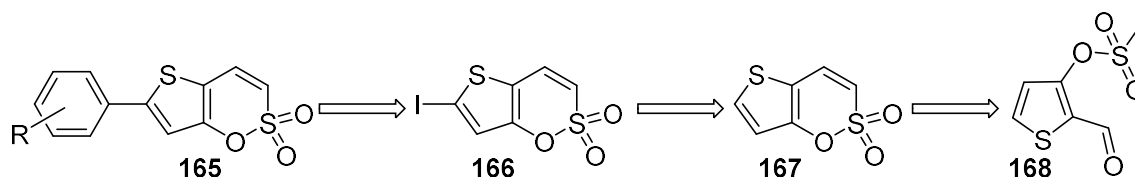
2.1. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšanas ceļš

Kā vieni no mērķsavienojumiem bija 6-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda triazolil-, tetrazolil- un acilaminoatvasinājumi **11**, **12**, **161** un **10**. Amīns **162** ir nozīmīga izejviela šo savienojumu iegūšanai (2.2. att.). 1,4- un 1,5-diaizvietotus triazolilatvasinājumus **11** un **12** visērtāk būtu sintezēt no azīda **163**, kuru savukārt varētu iegūt no aminoatvasinājuma **162**. Amīns **162** ir nozīmīgs starpprodukts arī acilaminoatvasinājumu **10** un tetrazolu **161** sintēzē. Piemērotākā amīna **162** iegūšanas metode ir nitroatvasinājuma **164** reducēšana.



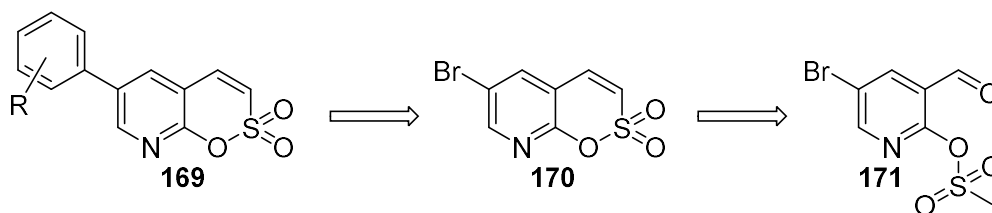
2.2. att. 6-aizvietotu 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu iegūšanas ceļš

Kā vieni no mērķsavienojumiem bija 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogi **165**, kas tiofēna gredzenā satur arilaizvietotāju. Arilatvasinājumus **165** bija plānots iegūt no jodu saturošā savienojuma **166** Suzuki reakcijā ar arilborskābēm (2.3. att.). Savukārt jodīdu **166** bija plānots iegūt, savienojumā **167** ievadot jodu. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogi **167** literatūrā nav pazīstami, tos varētu iegūt analogi kā 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdus – ciklizējot tiofēna meziloksiatvasinājumu **168**.



2.3. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogu iegūšanas ceļš

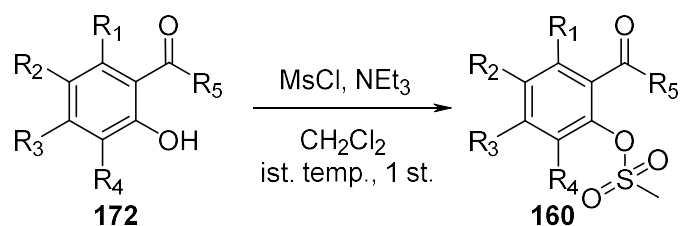
1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogu arilatvasinājumus **169** bija plānots iegūt no bromu saturošā savienojuma **170** Suzuki reakcijā ar arilborskābēm (2.4. att.) Arī 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogi literatūrā nav pazīstami, šos savienojumus bija plānots iegūt, ciklizējot piridīna meziloksiatvasinājumus **171**.



2.4. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogu iegūšanas ceļš

2.2. Mezilātu iegūšana

Benzaldehīda 2-meziloksiatvasinājumi **160** ir nozīmīgi starpprodukti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu sintēzē. Tie tika pagatavoti no 2-hidroksibenzaldehīda atvasinājumiem **172** (2.5. att.). Mezilātus **160** ieguvām pārsvarā ar ļoti augstiem iznākumiem (2.1. tabula, 1.-10., 12.-13. rinda). Savienojuma **160k** gadījumā iznākums ir nedaudz zemāks (72 %), tas galvenokārt saistīts ar zudumiem produkta izdalīšanas un attīrīšanas gaitā (11. rinda). Ar ļoti augstiem iznākumiem (91-99 %) mezilējām arī acetofenona atvasinājumus **160n-p** (15.-17. rinda), kurus tālāk izmantojām kā izejvielas 4-metilaizvietotu 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu sintēzēs (2.5. att.).



2.5. att. Mezilātu iegūšana

2.1. tabula

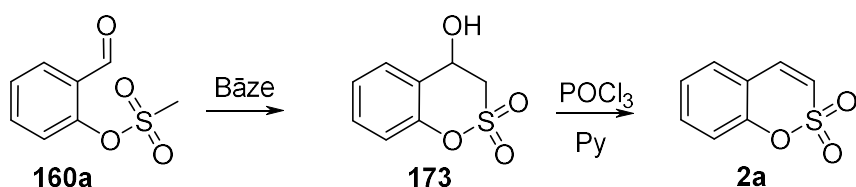
Benzaldehīda un acetofenona meziloksiatvasinājumi

Nr.	Savienojums 160	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Iznākums, %
1.	a	H	H	H	H	H	99
2.	b	H	H	H	OMe	H	99
3.	c	H	nafto[e]*	H	H	H	89
4.	d	H	Cl	H	Cl	H	99
5.	e	H	NO ₂	H	H	H	99
6.	f	H	OBn	H	H	H	99
7.	g	H	OMs	H	H	H	99
8.	h	H	Br	H	H	H	99
9.	i	H	OMe	H	H	H	98
10.	j	H	I	H	H	H	99
11.	k	H	H	Br	H	H	70
12.	l	H	H	H	OMs	H	96
13.	m	H	H	OMs	H	H	97
14.	n	H	H	H	H	Me	91
15.	o	H	OMe	H	H	Me	96
16.	p	H	NO ₂	H	H	Me	99

*kā izejvielu izmantojām 2-hidroksinaftalīn-1-karbaldehīdu

2.3. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu sintēze

Apskatot literatūrā minētās 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu sintēzes metodes, kā piemērotākā bija mezilātu ciklizēšana bāzes klātienē. Literatūrā [7] minēts, ka ciklizēšana veiksmīgi noris 1,8-diazabicykloundec-7-ēna (DBU) klātienē. Mezilātu **160a** ciklizējot ar DBU, ieguvām spirtu **173** un 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu (**2a**), kas maisījumā bija veidojies ~5 % (2.6. att.). Abu vielu maisījumu apstrādājām ar POCl₃, tādējādi ar 71 % iznākumu (rēķinot no savienojuma **160a**) ieguvām produktu **2a** (2.2. tabula, 1. rinda).



2.6. att. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda sintēze

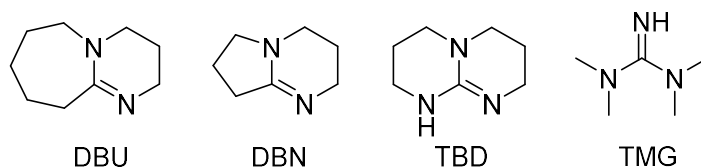
2.2. tabula

Mezilāta 160a ciklizēšana bāzu klātienē

Nr.	Bāze	Šķīdinātājs	Temperatūra, °C	2a Iznākums, %*
1.	DBU	CH ₂ Cl ₂	0	71
2.	DBN	CH ₂ Cl ₂	0	67
3.	TBD	CH ₂ Cl ₂	0	39
4.	TMG	CH ₂ Cl ₂	0	53
5.	BuLi	THF	-78	<1
6.	BuLi	Et ₂ O	-78	<1
7.	LDA	THF	-78	<1
8.	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	0	0
9.	Py	CH ₂ Cl ₂	0	0
10.	DABCO	CH ₂ Cl ₂	0	0
11.	Urotropīns	CH ₂ Cl ₂	0	0
12.	DMAP	CH ₂ Cl ₂	0	0
13.	1-Metilimidazols	CH ₂ Cl ₂	0	0
14.	TMP	CH ₂ Cl ₂	0	0

*rēķinot no savienojuma 160a

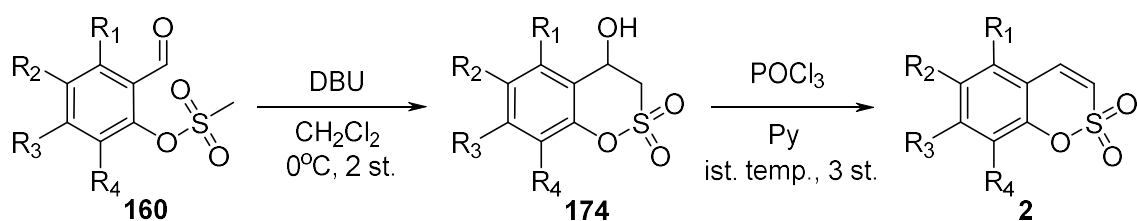
Tā kā 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdu sintēze literatūrā ir maz pētīta, tad pārbaudījām arī citas bāzes, kuras varētu būt piemērotas 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdu iegūšanai. Kā nākamās izmēģinājām DBU strukturāli līdzīgās bāzes (2.7. att.): 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-ēnu (DBN) un 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-ēnu (TBD). Abos gadījumos veiksmīgi ieguvām produktu 2a ar 67 un 39 % iznākumiem (2.2. tabula, 2. un 3. rinda). DBU, DBN un TBD ir stipras organiskas bāzes ar līdzīgām pK_a vērtībām (acetonitrilā: pK_a(DBU)=24,34; pK_a(DBN)=23,89; pK_a(TBD)=26,03 [117]). Līdzīga pK_a vērtība (pK_a=23,37) ir arī 1,1,3,3-tetrametilguanidīnam (TMG), ar kuru arī veiksmīgi izdevās iegūt produktu 2a (4. rinda).



2.7. att. Stipras organiskās bāzes

Par bāzi izmantojot butillitiju un litija diizopropilamīdu (LDA), produkts 2a bija veidojies ļoti mazā daudzumā (<1 %), reakcijas maisījumā pārsvarā bija

neizreagējusi izejviela (2.2. tabula, 5.-7. rinda). To varētu skaidrot ar Li⁺ kompleksēšanos ar aldehīdgrupas skābekli, veidojot septiņlocekļu ciklu, kā rezultātā nukleofilā pievienošanās karbonilgrupai varētu būt apgrūtināta. Pārbaudījām arī tādas bāzes kā NEt₃, piridīnu (Py), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktānu (DABCO), urotropīnu, 4-(dimetilamino)piridīnu (DMAP), 1-metilimidazolu, 2,2,6,6-tetrametilpiperidīnu (TMP), kas gan ir vājākas par DBU, DBN, TBD un TMG, taču nevienā gadījumā ciklizēšanos nenovērojām, reakcijas maisījumā konstatējām tikai izejvielas (2.2. tabula, 8.-14. rinda). Acīmredzot šīs bāzes ir pārāk vājas, lai eliminētu mezilgrupas protonu. Mezilātu **160a** veiksmīgi saciklizējām ar tādām stiprām organiskām bāzēm kā DBU, DBN, TBD un TMG, augstāko produkta **2a** iznākumu sasniedzām ar DBU, tad šo bāzi izmantojām arī citu mezilātu **160** ciklizēšanā (2.8. att.). Iegūtie 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi **2** un to iznākumi apkopoti 2.3. tabulā.



2.8. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu iegūšana

2.3. tabula

1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi

Nr.	Produkts 2	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Iznākums, %*
1.	b	H	H	H	OMe	78
2.	c	H	nafto[e]**	H	H	30
3.	d	H	Cl	H	Cl	32
4.	e	H	NO ₂	H	H	64
5.	f	H	OBn	H	H	36
6.	g	H	OMs	H	H	54
7.	h	H	Br	H	H	63
8.	i	H	OMe	H	H	76
9.	j	H	I	H	H	71
10.	k	Br	H	H	H	45****
11.	l	H	H	Br	H	44***
12.	m	H	H	H	Br	50****
13.	n	H	H	H	OMs	40

*rēķinot no savienojuma **160**

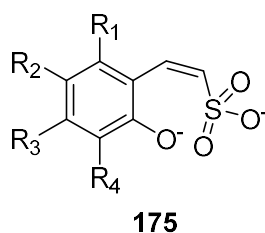
izejviela **160c

***bāze – K₂CO₃, šķīdinātājs – DMF, ist. temp., 16 st.

****iznākums rēķināts no attiecīgā 2-hidroksibenzaldehīda atvasinājuma

Kā redzams 2.3. tabulā, iegūto 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu **2** iznākumi ir no vidējiem (2.-7., 10.-12. rinda) līdz labiem (1., 8.-9. rinda). Jāņem vērā, ka iznākums

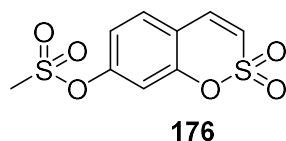
rēķināts no mezilāta **160**. Zudumi radās gan konkurējošās oksatiīna cikla S-O saites šķelšanas reakcijās, veidojot nestabilos atvasinājumus **175** (2.9. att.), gan izdalīšanas un attīrīšanas gaitā.



2.9. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu cikla atvēršanas produkti

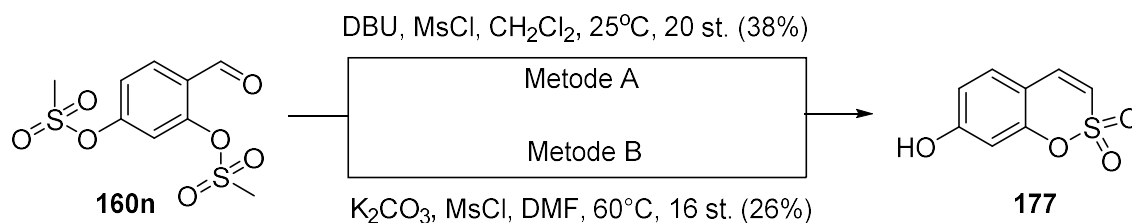
Savienojumu **2j** un **2k** gadījumā reakcijā kā bāze izmantots K_2CO_3 un kā šķīdinātājs – dimetilformamīds. Savienojuma **2l** iznākums rēķināts no 3-brom-2-hidroksibenzaldehīda, jo mezilēšanas soli tika iegūts mezilāta maisījums ar produktu **2l**, kas maisījumā bija ~10 %, šo maisījumu tālāk ciklizējām DBU klātienē, apstrādājām ar $POCl_3$, tādējādi visu mezilātu veiksmīgi pārvērtām par produktu **2l**.

Ja 2,6-bismezilāta **160f** gadījumā bāzes klātienē veiksmīgi tika iegūts produkts **2f**, tad 2,5-bismezilāta **160n** gadījumā veidojās 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda meziloksiatvasinājuma **176** (2.10. un 2.11. att.) un fenola **177** maisījums.



2.10. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda meziloksiatvasinājums

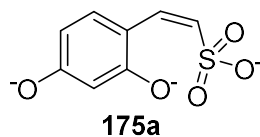
Tā kā mums bija mērķis iegūt fenolu **177**, lai no tā tālāk pagatavotu atvasinājumus, izstrādājām divas savienojuma **177** sintēzes metodes, kur vienā reaktorā notiek varākas stadijas: mezilgrupu deprotonēšana bāzes klātienē, ciklizēšana, ūdens eliminēšana cikliskajā starpproduktā, kā arī mezilgrupas eliminēšana (2.11. att.).



2.11. att. Savienojuma **177** iegūšanas metodes

Metode A: reakcijā kā bāze izmantots DBU. Veicot ciklizēšanu ar DBU (4 ekv.), produktu **177** ieguvām ar ļoti zemu iznākumu (10 %). To varētu skaidrot ar

reakcijas vidē pastāvošajiem daudzajiem līdzsvāriem, kā rezultātā notika produkta cikla atvēršanās, veidojot nestabilo cikla atvēršanas blakusproduktu **175a** (2.12. att.).

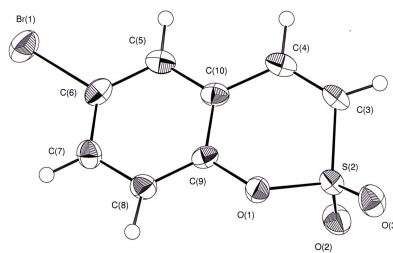


2.12. att. 7-hidroksi-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda cikla atvēršanas produkts

Lai reakcijas līdzsvaru nobīdītu produkta rašanās virzienā, maisījumam pievienojām papildus ekvivalentu mezilhlorīda, lai veicinātu ūdens eliminēšanu (šajā gadījumā tika eliminēta metilsulfonskābe), kā arī izmantojām 6 ekvivalentus DBU. Šādi reakcijas iznākumu izdevās paaugstināt līdz 38 %.

Metode B: reakcijā kā bāze izmantots K_2CO_3 . Veicot ciklizēšanu ar K_2CO_3 , produktu **177** ieguvām ar zemu iznākumu (14 %). Arī šajā gadījumā reakcijas maisījumam pievienojām mezilhlorīdu (2 ekv. $MsCl/5$ ekv. K_2CO_3). Šādi iznākumu izdevās paaugstināt līdz 26 %. Lai iegūtu produktu **177**, reakciju bija nepieciešams veikt paaugstinātā temperatūrā (60 °C), jo istabas temperatūrā veiksmīgai reakcijas norisei bija nepieciešamas 3 dienas.

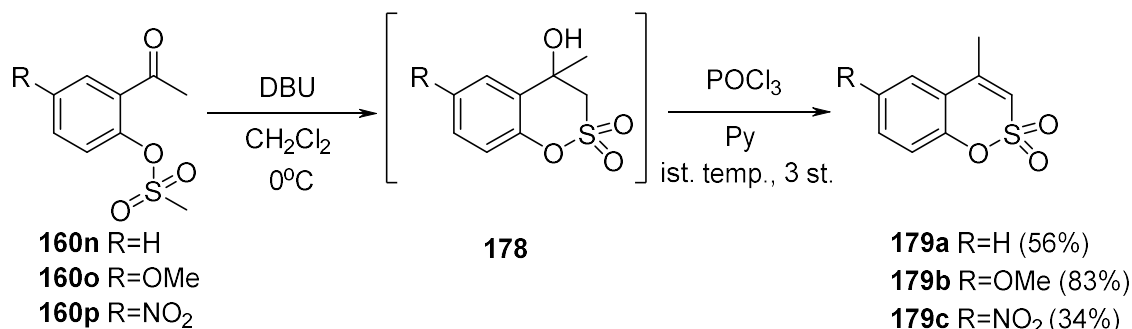
Lai viennozīmīgi apstiprinātu 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu ciklisko struktūru, izaudzējām savienojuma **2g** kristālus, kā rezultātā bija iespējams veikt rentgenstruktūranalīzi. Rentgenstruktūranalīzes aina ir neapšaubāms 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda cikliskās struktūras pierādījums (2.13. att.).



2.13. att. 6-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda (2g) rentgenstruktūra

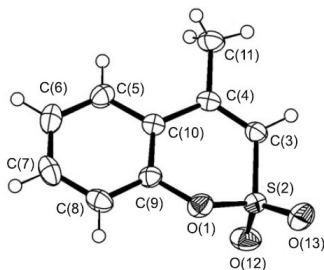
Pārbaudījām arī, vai aldehīdgrupu aizstājot ar ketogrupu, iespējams veikt ciklizēšanas reakciju. Tā 2-meziloksiacetofenona atvasinājumus **160n-p** iesaistījām iekšmolekulāras ciklizēšanas reakcijā bāzes DBU klātienē (2.14. att.). Arī ketonu gadījumā, ciklizējot ar DBU, ieguvām spirta **178** un produkta **179** maisījumus, kurus apstrādājām ar $POCl_3$, tādējādi veiksmīgi ieguvām 4-metilaizvietotus 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumus **179**. Vislabākais iznākums sasniegts ar elektronondonoro metoksigrupu 6. pozīcijā (83 %), bet viszemākais – ar elektronakceptoru nitrogrupu (34 %). Savienojuma **179a** gadījumā iznākums ir vidējs

(56 %). Arī šajā gadījumā zudumi visticamāk radās konkurējošā 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda cikla S-O saites šķelšanās reakcijā.



2.14. att. 4-metilaizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi

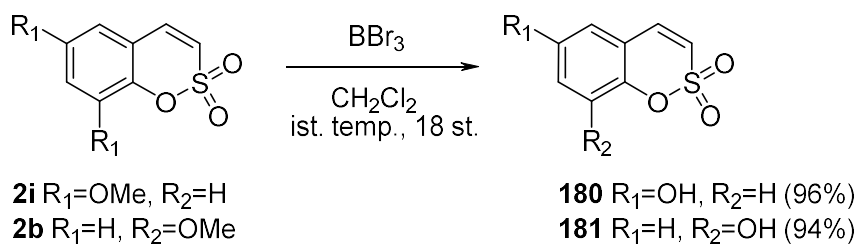
Savienojumam **179a** tika veikta rentgenstruktūranalīze, tādējādi apstiprinot 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda ciklisko struktūru (2.15. att.).



2.15. att. Savienojuma 179a rentgenstruktūra

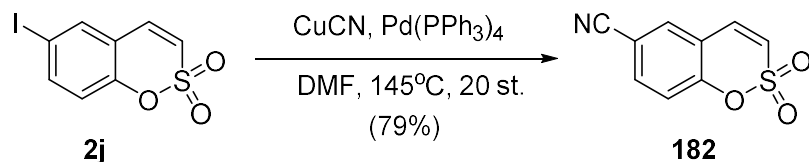
2.4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu modificēšana

Lai iegūtu plānotos mērķsavienojumus, bija nepieciešams modificēt iegūtos 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu atvasinājumus. 6- un 8-hidroksiatvasinājumus **180** un **181** ieguvām no 6- un 8-metoksiatvasinājumiem **2i** un **2b** (2.16. att.). Ja 7-hidroksiatvasinājumu **177** izdevās iegūt vienā solī no bismezilāta **160n**, tad 6- un 8-hidroksiatvasinājumi **180** un **181** šajos apstākļos neveidojās. Piemērota metode bija savienojumu **2b** un **2i** metilgrupu eliminēšana ar BBr₃, tādējādi ieguvām produktus **180** un **181** ar ļoti augstiem iznākumiem (94 un 96 %). 6-hidroksiatvasinājumu **180** ieguvām arī pēc citas metodes - savienojuma **2g** mezilgrupu eliminējām ar LDA, taču šajā gadījumā produktu ieguvām ar ievērojami zemāku iznākumu – 27 %.



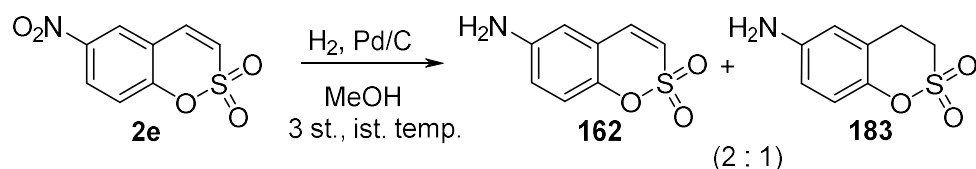
2.16. att. Metilgrupas eliminēšana

6-ciāno-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu **182** ieguvām no jodīda **2j** un vara cianīda (2.17. att.). Kā katalizatoru reakcijā izmantojām Pd(PPh₃)₄, kā šķīdinātāju – DMF. Veiksmīgai reakcijas norisei nepieciešama augsta temperatūra. 6-ciānoatvasinājumu **182** ieguvām ar augstu iznākumu (79 %).



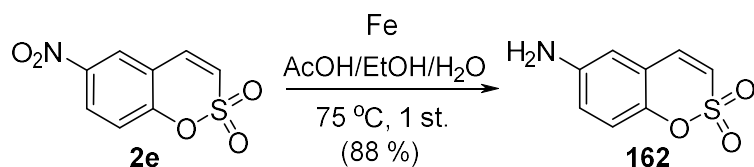
2.17. att. Ciānoatvasinājuma **182** iegūšana

6-aminoatvasinājums **162** ir nozīmīgs starpprodukts acilaminoatvasinājumu un kvaternāro sāļu sintēzē, kā arī triazolu sintēzēs, aminogrupu vispirms pārvēršot par azidogrupu. 6-aminoatvasinājuma **162** iegūšanai sākotnēji izvēlējamies savienojuma **2e** nitrogrupas reducēšanu ar pallādiju uz ogleņūdeņraža klātienē (2.18. att.). Reakcijā ieguvām produkta **162** un savienojuma **183** maisījumu attiecībā 2:1.



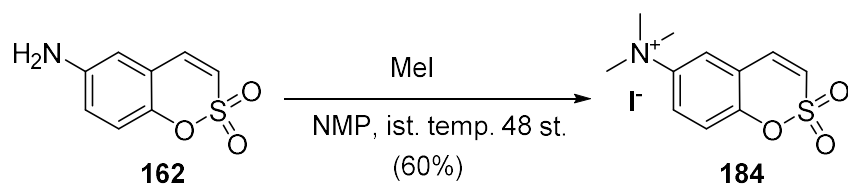
2.18. att. Pallādija katalizēta nitrogrupas reducēšana

Lai izvairītos no dubultsaites reducēšanas, izvēlējamies nitrogrupas reducēšanu ar dzelzi skābā vidē. 6-aminoatvasinājumu **162** ieguvām ar ļoti augstu iznākumu (88 %) stundas laikā (2.19. att.).



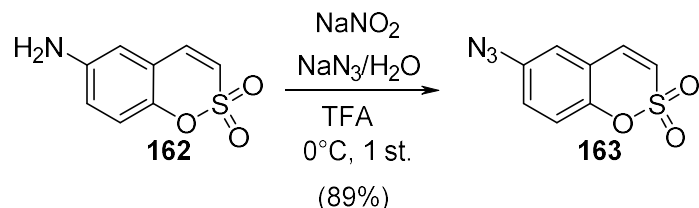
2.19. att. Nitrogrupas reducēšana

No aminoatvasinājuma **162** un metiljodīda ar labu iznākumu (60 %) pagatavojām kvaternāro amonija sāli **184**, kurš bija nepieciešams bioloģiskajam skrīningam (2.20. att.).



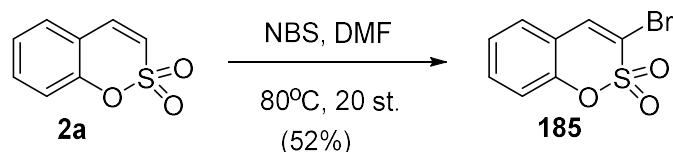
2.20. att. Kvaternārā sāls **184** iegūšana

6-azidoatvasinājums **163** ir nozīmīga izejviela triazolu sintēzēs. To pagatavojam no 6-aminoatvasinājuma **162** (2.21. att.). Apstrādājot amīnu **162** ar NaNO_2 , *in situ* veidojas diazonija sāls, kuram reaģējot ar NaN_3 nukleofilās aizvietošanas reakcijā ar ļoti augstu iznākumu (89 %) veidojas azīds **163**.



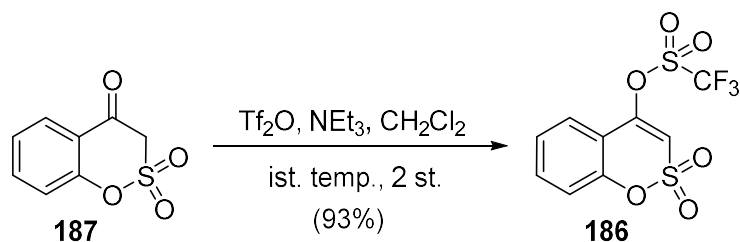
2.21. att. Azīda **163** sintēze

3-bromatvasinājumu **185**, kas ir izejviela 3-arilatvasinājumu sintēzē, ar vidēju iznākumu (52 %) ieguvām 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda (**2a**) reakcijā ar *N*-bromsukcīnimīdu (2.22. att.).



2.22. att. Bromēšana ar NBS

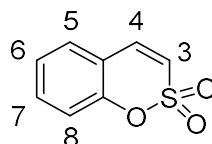
4-trifliloksiatvasinājums **186** ir piemērota izejviela 4-arilatvasinājumu iegūšanai. To ieguvām no komerciāli pieejamā 1,2-benzoksatiin-4(3-H)-ona **187** un triflilanhidrīda trietilamīna klātienē (2.22. att.). Iznākums reakcijā bija ļoti augsts – 93 %.



2.22. att. Triflilatvasinājuma **186** iegūšana

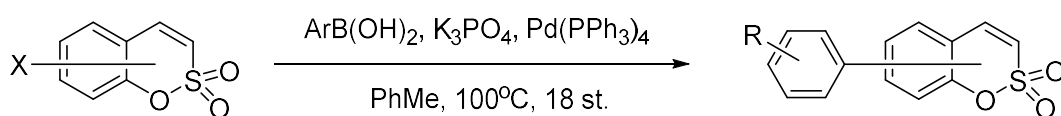
2.5. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda arilatvasinājumu sintēze

Lai novērtētu farmakoforu telpiskā novietojuma ietekmi uz bioloģisko aktivitāti, bija iepieciešams ievadīt līdzīgus aizvietotājus visās 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda pozīcijās (2.23. att.). Par aizvietotājiem izvēlējāmies arilgrupas. Arilatvasinājumus plānojam iegūt no 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda halogēnatvasinājumiem vai triflātiem un arilborskābēm Suzuki reakcijas apstākļos.



2.23. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds

3-, 5-, 7- un 8-arilatvasinājumus **4-9** ieguvām no 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdiem, kas attiecīgajās pozīcijās saturēja bromu atomu, 6-arilatvasinājumus – no 6. vietā jodu saturoša 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda **2j**, bet 4-arilatvasinājumus ieguvām no 4. vietā trifililoksigrupu saturoša 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda **186** (2.24. att.). Reakcijās kā katalizators izmantots Pd(PPh₃)₄, kā bāze – K₃PO₄, un kā šķīdinātājs - toluols. Veiksmīgai reakciju norisei nepieciešama augsta temperatūra. Iegūtie produkti un to iznākumi apkopoti 2.4. tabulā.



185 X=3-Br
186 X=4-OTf
2k X=5-Br
2j X=6-I
2l X=7-Br
2m X=8-Br

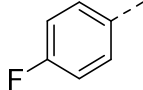
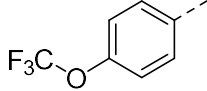
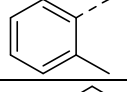
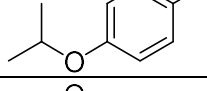
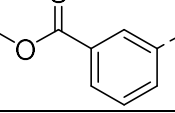
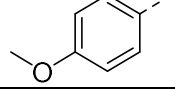
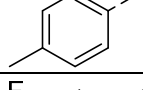
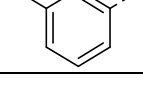
4 3-Ar
5 4-Ar
6 5-Ar
7 6-Ar
8 7-Ar
9 8-Ar

2.24. att. Arilatvasinājumu iegūšana Suzuki reakcijā

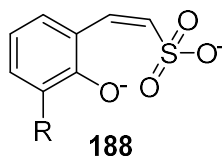
2.4. tabula

Arilatvasinājumi un to iznākumi

Nr.	R	3-Prod. 4 (iznāk., %)	4-Prod. 5 (iznāk., %)	5-Prod. 6 (iznāk., %)	6-Prod. 7 (iznāk., %)	7-Prod. 8 (iznāk., %)	8-Prod. 9 (iznāk., %)
1.		a (76)	a (57)	a (66)	a (55)	a (68)	a (33)
2.		b (76)	b (67)	b (50)	b (52)	b (37)	-
3.		c (78)	c (64)	c (70)	c (54)	c (90)	-
4.		d (59)	d (58)	d (59)	d (52)	d (81)	-
5.		-	-	-	e (51)	-	-

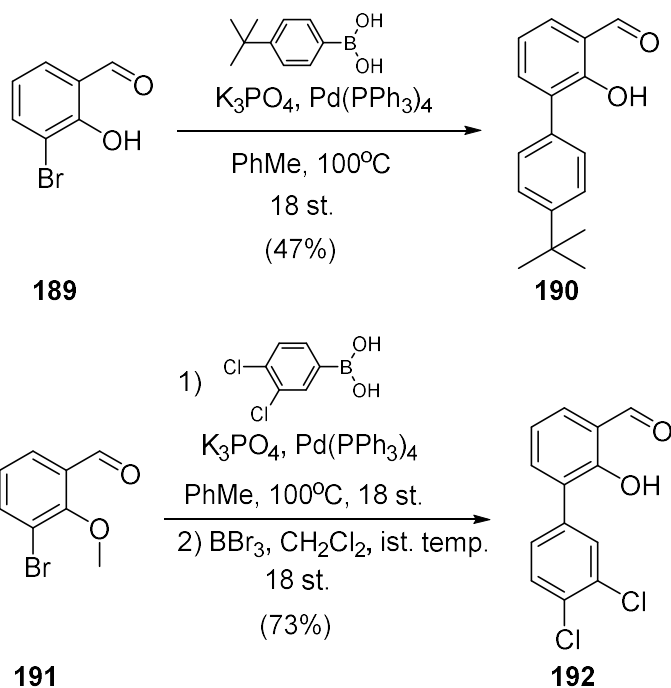
6.		-	-	-	f (42)	-	-
7.		-	-	-	g (48)	-	-
8.		-	-	-	h (47)	-	-
9.		-	-	-	i (52)	-	-
10.		-	-	-	j (51)	-	-
11.		-	-	-	k (74)	-	-
12.		-	-	-	l (55)	-	-
13.		-	-	-	m (53)	-	-

Iznākumi Suzuki reakcijās ir no vidējiem līdz labiem. Arilgrupu vissarežģītāk ir ievadīt 8. pozīcijā. 2.4. tabulā redzams, ka 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda halogēn- un trifililoksiatvasinājumu reakcijās ar fenilborskābi Suzuki reakcijas apstākļos viszemākais iznākums iegūts 8-arilatvasinājuma **9a** gadījumā. Pārējo reģioizomēru gadījumos iznākumi ir līdzīgi (1. rinda). Savukārt 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda halogēn- vai trifililoksiatvasinājumu reakcijās ar 3,4-dihlorfenilborskābi, 4-*tert*-butilfenilborskābi, kā arī ar 3-(trifluormetil)fenilborskābi ar vidējiem līdz labiem iznākumiem veiksmīgi tika iegūti produkti **4-8** ar arilaizvietotājiem 3.-7. pozīcijā, taču 8-arilatvasinājumus **9** Suzuki reakcijas apstākļos iegūt diemžēl neizdevās (2.4. tabula, 2.-4. rinda). To varētu skaidrot ar 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda cikla S-O saites šķelšanos, veidojot nestabilu savienojumu **188** (2.25. att.). 6-jod-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda **2j** reakcijā ar citām arilborskābēm Suzuki reakcijas apstākļos ar vidējiem iznākumiem ieguvām plašāku 6-arilatvasinājumu **7** klāstu (2.4. tabula, 5.-13. rinda).



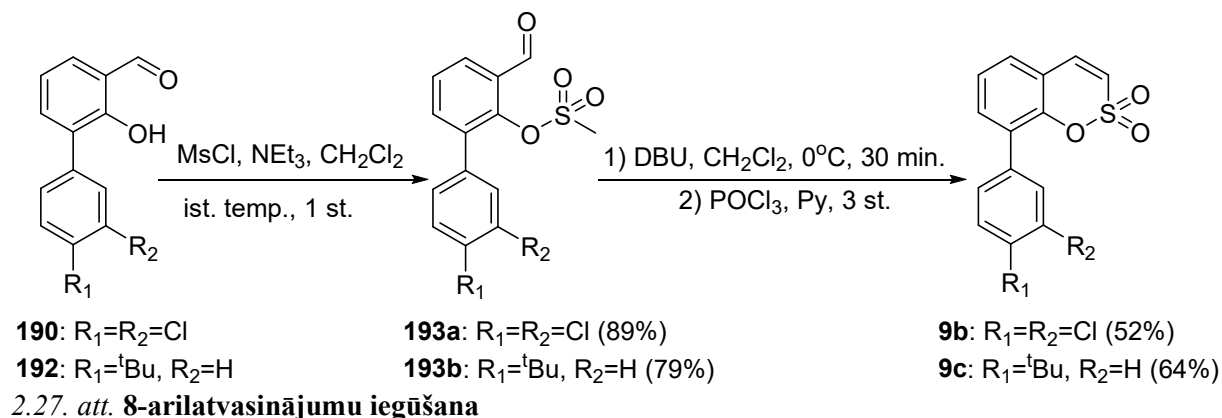
2.25. att. Cikla atvēršanas produkts

8-arilatvasinājumu iegūšanai izmantojām citu stratēģiju (2.26. att.). 3-brom-2-hidroksibenzaldehīdu (**189**) iesaistījām Suzuki reakcijā ar 4-*tert*-butilfenilborskābi, tādējādi ar vidēju iznākumu (47 %) ieguvām benzaldehīda arilatvasinājumu **190**. Savukārt komerciāli pieejamo 3-brom-2-metoksibenzaldehīdu (**191**) iesaistījām Suzuki reakcijā ar 3,4-dihlorfenilborskābi, tad veidojušos starpproduktu apstrādājām ar BBr₃. Tā ar labu iznākumu (73 %) ieguvām benzaldehīda atvasinājumu **192**.



2.26. att. Izejvielas 8-arilatvasinājumu iegūšanai

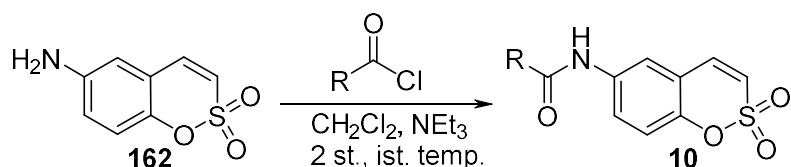
Savienojumus **190** un **192** tālāk mezilējām un iegūtos mezilātus **193a, b** iekšmolekulāri ciklizējām DBU klātienē, tādējādi ar vidējiem iznākumiem (52 un 64 %) ieguvām 8-arilatvasinājumus **9b, c** (2.27. att.).



2.27. att. 8-arilatvasinājumu iegūšana

2.6. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumu sintēze

Pēc 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumu bioloģiskā skrīninga rezultātiem noskaidrojām, ka šie savienojumi ir selektīvi un aktīvi CA IX un CA XII inhibitori, tāpēc bija nepieciešams paplašināt 6-aizvietotu savienojumu klāstu. Kā vieni no mērķsavienojumiem bija 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumi **10**. Viena no plašāk izmantotajām acilaminatvsiņājumu sintēzes metodēm ir amīnu reakcijas ar karbonskābju halogēnīdiem. Acilaminoatvasinājumus **10** ieguvām amīna **162** reakcijās ar karbonskābju hlorīdiem (2.28. att.), to iznākumi apkopoti 2.5. tabulā.

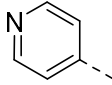
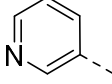


2.28. att. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumu sintēze

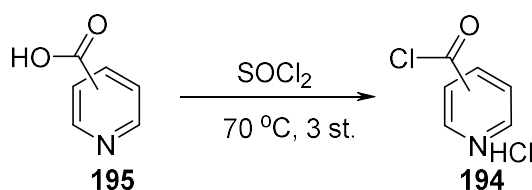
2.5. tabula

Acilaminoatvasinājumi un to iznākumi

Nr.	Produkts 10	R	Iznākums, %
1.	a		88
2.	b		50
3.	c		74
4.	d		68
5.	e		50
6.	f		98
7.	g		77
8.	h		44
9.	i	Me	98

10.	j		58
11.	k		55

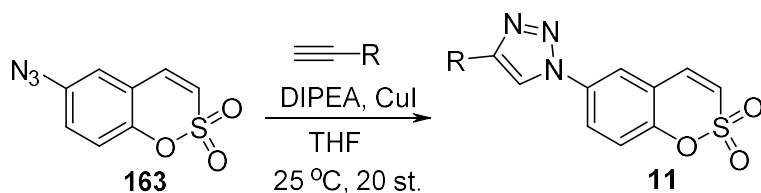
Acilaminoatvasinājumi iegūti ar ļoti augstiem (1., 6. un 9. rinda), augstiem (3., 4. un 7. rinda) un vidējiem (2., 5., 8., 10. un 11. rinda) iznākumiem. Jāpiebilst, ka piridīnkarbonskābju hlorīdus **194** ieguvām no attiecīgajām piridīnkarbonskābēm **195** pēc literatūras [118] metodikas (2.29. att.).



2.29. att. Piridīnkarbonskābju hlorīdu iegūšana

2.7. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze


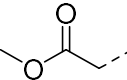
Kā zināms no literatūras, 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu selektīvu veidošanos panāk, reakcijas veicot vara katalizatoru klātienē [119]. Arī savus mērķsavienojumus – 1,2,3-triazolilatvasinājumus **11** ieguvām vara katalizatora (CuI) klātienē (2.30. att.). Veiksmīgai reakcijas norisei nepieciešama arī bāze, kas mūsu gadījumā bija diizopropiletilamīns (DIPEA). Iegūtie triazolilatvasinājumi **11** un to iznākumi apkopoti 2.6. tabulā.



2.30. att. 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze

2.6. tabula

1,4-diaizvietotie triazoli un to iznākumi

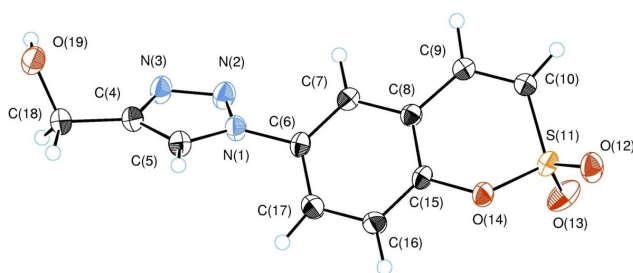
Nr.	Savienojums 11	R	Iznākums, %
1.	a		53
2.	b		20

3.	c		47
4.	d		34
5.	e		34
6.	f		16
7.	g		54
8.	h		33
9.	i		69
10.	j		63
11.	k		86
12.	l		34
13.	m		90
14.	n		72
15.	o		99
16.	p		35
17.	r		63
18.	s		53
19.	t		77
20.	u		80

Sintezēto 1,4-diaizvietoto triazolilatvasinājumu **11** ir no ļoti augstiem (2.4. tabula, 11., 13., 15., 20. rinda) līdz vidējiem (1., 3., 7., 9., 10., 14., 17.-19. rinda).

Savienojumu **11b** un **11f** gadījumā iznākumi ir zemi (2. un 6. rinda), abos gadījumos izejvielu konversija par produktiem bija kvantitatīva, zudumi radās sarežģītās izdalīšanas un attīrīšanas gaitā. Jāpiebilst, ka visos gadījumos sintēzēs vara sāļu klātienē selektīvi veidojās tikai 1,4-diaizvietoti triazolilatvasinājumi, 1,5-diaizvietoto triazolu veidošanās netika novērota.

Izaudzējām rentgenstruktūranalīzei atbilstošas kvalitātes savienojuma **11e** kristālus, kā rezultātā iegūto triazolu struktūra papildus tika pierādīta ar rentgenstruktūranalīzi. Iegūtā rentgenstruktūranalīzes aina ir neapšaubāms 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu struktūras pierādījums (2.31. att.).

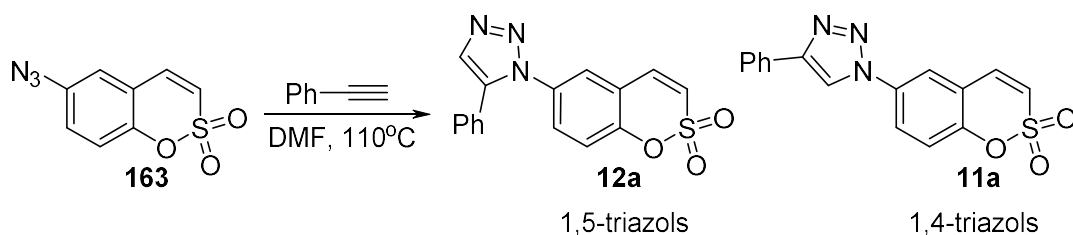


2.31. att. 6-triazol-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda **184e** rentgenstruktūra

2.8. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze

No literatūras zināms, ka selektīvu 1,5-diaizvietotu triazolu veidošanos var panākt, reakcijas veicot bāzes klātienē, piemēram, azīdu reakcijās ar alkinilmagnijorganiskajiem savienojumiem, kurus *in situ* iegūst no alkīna un etilmagnija halogenīda [120-123], kā arī tetrametilamonija hidroksīda klātienē [124]. Šī metode nav piemērota 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdu gadījumā, jo 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda cikla α,β -nepiesātinātā sistēma ir Maikla akceptors, kas visticamāk reaģēs ar alkinilmagnija savienojumiem, savukārt tetrametilamonija hidroksīda klātienē visticamāk notiks S-O saites šķelšanās 1,2-oksatiin-2,2-dioksīda ciklā. Zināms arī, ka, izmantojot rutēnija katalizatorus, iespējams nodrošināt augstu 1,5-diaizvietu triazolu veidošanās selektivitāti [125].

1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu **12** sintēzes apstākļu pētīšanas eksperimenti (2.32. att.) apkopoti 2.7. tabulā.



2.32. att. 1,5-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēzes apstākļi

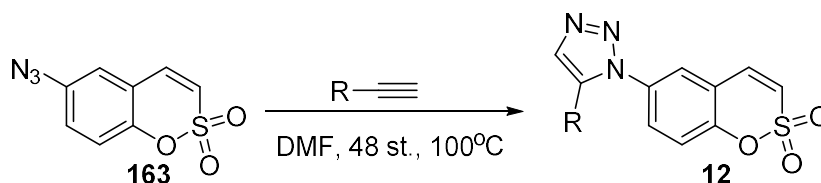
2.7. tabula

1,5-diaizvietotu triazolu sintēzes apstākļu optimizācija

Nr.	Sildīšanas veids	Katalizators	Laiks, st.	163:12a:11a**
1.	Mikroviļņi	Cp*Ru(PPh ₃) ₂ Cl	0,75	3 : 1 : 1
2.	Mikroviļņi	-	0,75	3 : 1 : 1
3.	Eļļas vanna	Cp*Ru(PPh ₃) ₂ Cl	48	0 : 1 : 1
4.	Eļļas vanna	-	48	0 : 1 : 1

**Noteikts ar ŠH-MS

Pētot 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēzes apstākļus, noskaidrojām, ka piemērotākais šķīdinātājs reakcijās ir dimetilformamīds, bet nepiemēroti šķīdinātāji ir tetrahidrofurāns un dioksāns. Veiksmīgai izejvielas konversijai par triazolu nepieciešama augsta temperatūra, tāpēc pārbaudījām sildīšanu eļļas vannā un mikroviļņos. Reakcijas veicām gan rutēnija katalizatora klātienē, gan bez tā. Noskaidrojām, ka neatkarīgi no sildīšanas veida reakcijās rodas 1,5- un 1,4-diaizvietotu triazolu **12a** un **11a** maisījums līdzīgās attiecībās (2.7. tabula, 1.-4. rinda). Arī rutēnija katalizatora pievienošana nedeva vēlamo rezultātu – 1,5-diaizvietota triazola **12a** veidošanās selektivitāte neuzlabojās. Visticamāk rutēnija komplekss ar azīdu un alkīnu izveidoja stabilu, enerģētiski izdevīgu rutenociklu, kas tālāk nespēja iesaistīties katalītiskajā ciklā. Tā kā rutēnija katalizators neuzlaboja 1,5-diaizvietota triazola **12a** veidošanās selektivitāti, tad mērķsavienojumu **12a-k** sintēzi veicām termiskajos apstākļos, iegūstot abu izomēru **12** un **11** maisījumu (2.33. att.).




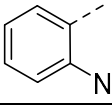
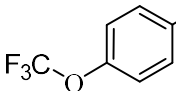
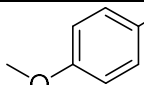
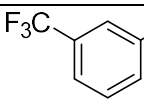
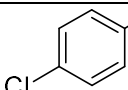
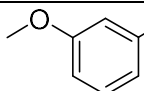
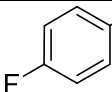
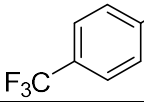
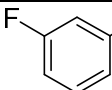
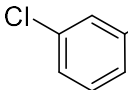
2.33. att. 1,5-diaizvietotu triazolilattvasinājumu sintēze

2.8. tabulā apkopoti iegūtie 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotie 1,2,3-triazoli **12**, kā arī to iznākumi. Produktu iznākumi ir salīdzinoši labi, jo literatūrā minētajās 1,5-diaizvietotu triazolu sintēzēs ar vienkāršiem substrātiem, iznākumi reti

pārsniedz 25 % [126]. Visās reakcijās kā mažorie produkti radās 1,4-diaizvietotie triazoli **11**, kurus no mērķsavienojumiem **12a-k** atdalījām hromatogrāfiski.

2.8. tabula

Iegūtie 1,5-diaizvietotie triazoli

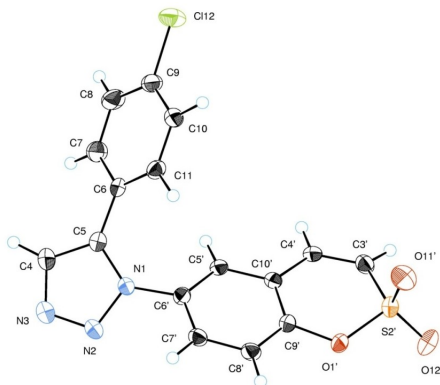
Nr.	Savienojums 12	R	Iznākums, %
1.	a		24
2.	b		46
3.	c		29
4.	d		28
5.	e		18
6.	f		18
7.	g		40
8.	h		28
9.	i		29
10.	j		14**
11.	k		30

*Iegūts 110 °C

**Reakcijā izmantots Cp*Ru(PPh₃)₂Cl katalizators

Mūsu gadījumā rutēnija katalizatora izmantošana reakcijās lielākoties neuzlaboja 1,5-diaizvietotu triazolu veidošanās selektivitāti salīdzinājumā ar nekatalizēto reakciju, taču savienojuma **12j** gadījumā tomēr labākus rezultātus sasniedzām, reakciju veicot rutēnija katalizatora klātienē (2.5.2. tabula, 10. rinda). Atšķirība gan nebija liela - termiskajos apstākļos produkta **12j** īpatsvars izomēru maisījumā bija par 6 % mazāks nekā rutēnija katalizētajā reakcijā (noteikts ar ŠH-MS).

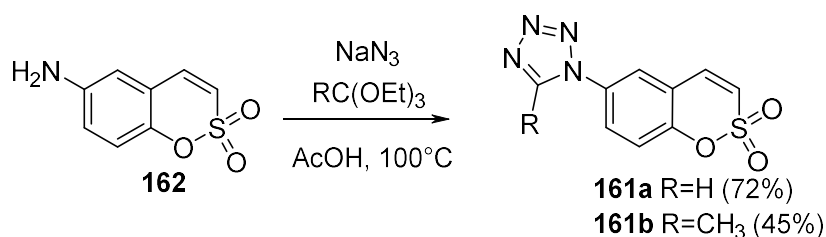
Savienojuma **12f** gadījumā veiksmīgi izdevās izaudzēt rentgenstruktūranalīzei atbilstošas kvalitātes kristālus. Iegūtā rentgenstruktūranalīzes aina ir neapšaubāms 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu triazolilatvasinājumu struktūras pierādījums (2.34. att.).



2.34. att. 6-triazol-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda **12f** rentgenstruktūra

2.9. Tetrazolu sintēze un C-H aktivācija

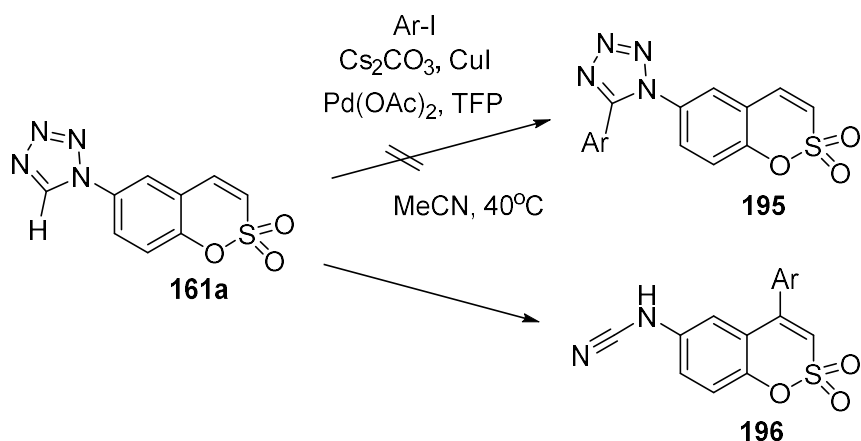
1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tetrazolilatvasinājumu **161** iegūšanai sākotnēji izvēlējāmie amīnu reakciju ar ortoesteriem. Šī reakcija literatūrā plaši pazīstama [127-132]. Jāpiebilst, ka komerciāli pieejamo ortoesteru klāsts ir visai mazs, un vairums no tiem ir ļoti dārgi, tāpēc pēc šīs metodes sintezējam divus tetrazolilatvasinājumus **161** (2.35. att.). Reakcijas veicām skābā vidē, augstā temperatūrā, tādējādi ar labiem iznākumiem amīna **162** reakcijā ar nātrija azīdu un ortoesteriem ieguvām tetrazolus **161**.



2.35. att. Tetrazolu sintēze no ortoesteriem

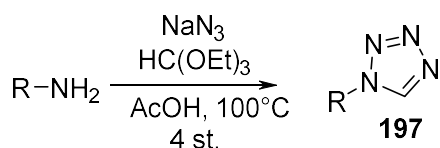
Ortoesterus ar citiem aizvietotājiem, piemēram, dažādus benzil- un alkilortoesterus mēģinājām sintezēt paši, taču diemžēl neveiksmīgi, līdz ar to meklējam citas, perspektīvākas tetrazolu sintēzes metodes. Perspektīva metode aizvietotāja ievadīšanai tetrazola gredzena 5. vietā ir tetrazolu C-H aktivācijas reakcija [133-134]. Sākotnējos mēģinājumos C-H aktivācijas reakciju veicām ar 5-neaizvietoto tetrazolu **161a** un ariljodīdiem (2.36. att.). Līdzīgi kā literatūrā par bāzi

reakcijās izmantojām Cs_2CO_3 , par katalizatoru – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, par ligandu – tris(2-furil)fosfīnu. Reakcijas veicām acetonitrilā, kā piedevu izmantojām CuI , bez kura, kā minēts literatūrā, notiek tetrazola cikla sabrukšana. Diemžēl šajos apstākļos tetrazols **195** neveidojās. Analizējot iegūtā savienojuma protonu spektrus, noskaidrojām, ka ariljodīds pievienojies 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda cikla 4. vietā, un ir notikusi tetrazola cikla sabrukšana, veidojot savienojumu **196** (2.36. att.). Acīmredzot reakcijā konkurējošās Heka reakcijas ātrums ir lielāks nekā tetrazola C-H aktivācijas reakcijas ātrums.



2.36. att. Tetrazola cikla sabrukšana

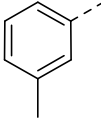
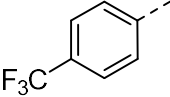
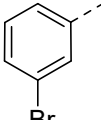
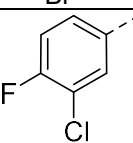
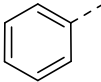
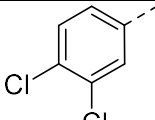
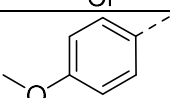
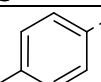
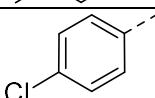
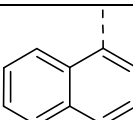
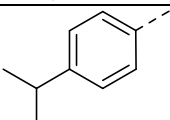
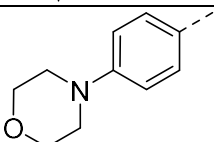
Mainījām sintēzes stratēģiju. Pagatavojām 5-neaizvietos tetrazolus **197**, ko ieguvām anilīna atvasinājumu kondensācijas reakcijā ar ortoformiātu un nātrija azīdu (2.37. att.) un kurus plānojām iesaistīt tetrazolu C-H aktivācijas reakcijā ar jodu saturošo savienojumu **2j**.



2.37. att. 5-neaizvietotu tetrazolu sintēze no anilīniem un ortoformiāta

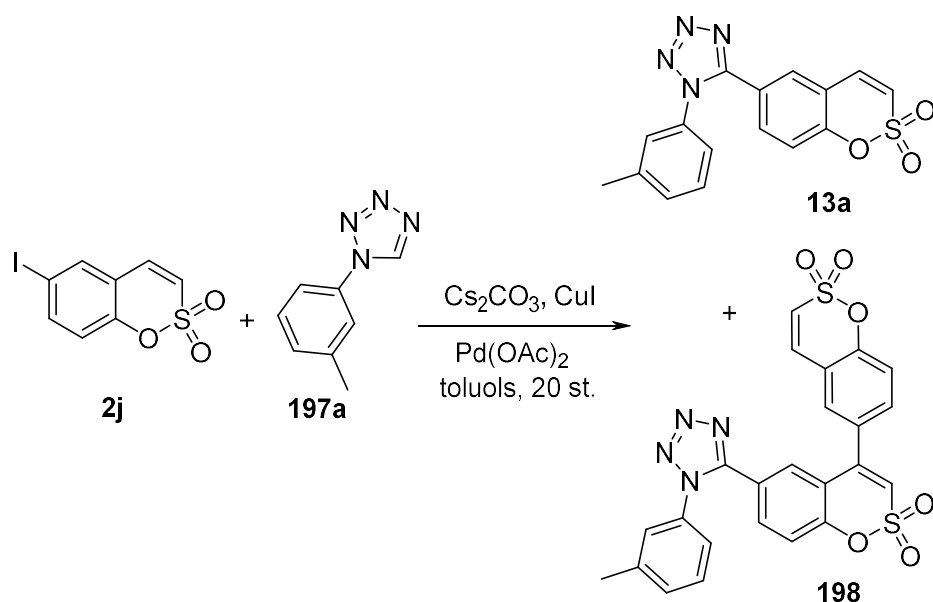
2.9. tabulā apkopoti iegūto 5-neaizvietoto tetrazolu **197** iznākumi. Tie ir no vidējiem (2., 4., 8., 10. rinda) līdz augstiem (1., 3., 5. - 7., 9. 11., 12. rinda). Anilīnu konversija par tetrazoliem bija kvantitatīva, produktu zudumi galvenokārt radās to izdalīšanas un attīrīšanas gaitā.

5-neaizvietotu tetrazolu 197 sintēze

Nr.	Savienojums 197	R	Iznākums, %
1.	a		73
2.	b		55
3.	c		77
4.	d		54
5.	e		70
6.	f		76
7.	g		87
8.	h		50
9.	i		75
10.	j		65
11.	k		86
12.	l		76

Pēc literatūras [133] datiem tetrazolu C-H aktivācijas reakcija veiksmīgi noris tādos šķīdinātājos kā acetonitrils un dimetilformamīds, taču jodīda **2j** reakcijā ar tetrazolu **197a** ne acetonitrils, ne dimetilformamīds nebija piemēroti šķīdinātāji. Piemērots šķīdinātājs šiem substrātiem ir toluols.

Pārbaudījām arī dažādu fosfora ligandu ietekmi jodīda **2j** reakcijā ar tetrazolu **197a** (2.38. att. un 2.10. tabula). Ar tādiem ligandiem kā tributilfosfīns (Bu_3P), tricikloheksilfosfīns (Cy_3P), 2,2'-bis(difenilfosfīno)-1,1'-binaftils (BINAP) reakcijas produkta **13a** veidošanos nenovērojām, maisījumā konstatējām neizreaģējušas izejvielas (1.-3. rinda). Savukārt kā ligandu izmantojot PPh_3 , reakcija notiek ļoti lēni, pēc 18 stundām produkta **13a** daudzums reakcijas maisījumā bija ~5%, ko noteicām ar ŠH-MS, reakcijas maisījums galvenokārt saturēja izejvielas (4. rinda). Piemērotākais ligands mērķsavienojumu **7** sintēzei ir tris(2-furil)fosfīns (5. un 6. rinda).



2.38. att. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda tetrazolilatvasinājumu sintēzes apstākļu pētīšana

2.10. tabula

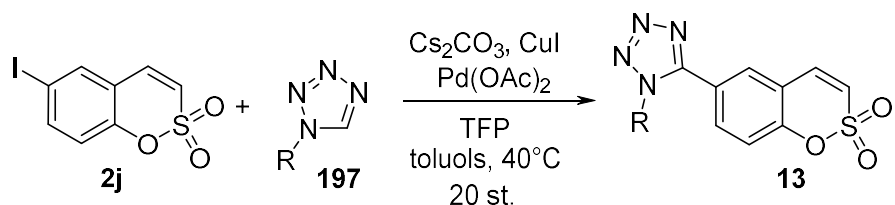
Ligandu pētījums

Nr.	Ligands	Temperatūra, °C	13a : 198 : 2j *
1.	Bu_3P	60	0 : 0 : 1
2.	Cy_3P	60	0 : 0 : 1
3.	BINAP	60	0 : 0 : 1
4.	Ph_3P	60	0,05 : 0 : 1
5.	TFP	60	3,4 : 1,5 : 1,0
6.	TFP	40	52 : 14 : 1

*Noteikts ar ŠH-MS

Svarīgi arī, kādā temperatūrā veic reakciju. Veicot reakciju 60 °C, novērojām blakusprodukta **198** veidošanos lielā daudzumā konkurējošā Heka reakcijā (2.6. tabula, 5. rinda). Pazeminot temperatūru līdz 40 °C, savienojuma **198** veidošanos pilnībā neizdevās novērst, taču šajā temperatūrā tas veidojās krietni mazākā daudzumā (6. rinda).

Noskaidrojām, ka 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tetrazolilatvasinājumu **13** sintēzē C-H aktivācijas reakcijā piemērotākais šķīdinātājs ir toluols, piemērotākais ligands – TFP, un optimālā temperatūra ir 40 °C. Šajos apstākļos pallādijs acetāta un CuI klātienē ieguvām virkni 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tetrazolilatvasinājumu **13** (2.39. att., 2.11. tabula). Lai samazinātu blakusprodukta **198** analoģu veidošanos, 5-neaizvietotos tetrazolus **197** reakcijās pievienojām pārākumā (2 ekvivalentus).

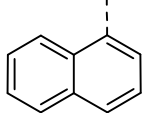
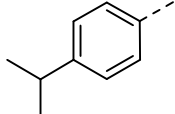
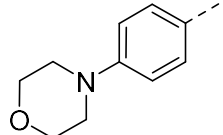


2.39. att. Tetrazolilatvasinājumu sintēze C-H aktivācijas reakcijā

2.11. tabula

1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tetrazolilatvasinājumi

Nr.	Savienojums 13	R	Iznākums, %
1.	a		57
2.	b		46
3.	c		65
4.	d		48
5.	e		36
6.	f		46
7.	g		24
8.	h		33
9.	i		41

10.	j		43
11.	k		<10*
12.	l		<10*

*Noteikts ar ŠH-MS

Mērķsavienojumu **13** iznākumi reakcijās svārstās no vidējiem (2.11. tabula, 2., 4., 6., 9., 10. rinda) līdz labiem (2.11. tabula, 1. un 3. rinda), taču dažos gadījumos tie ir zemāki (2.11. tabula, 5., 7., 8. rinda). Galvenokārt zudumi saistīti ar blakusprodukta **198** analogu veidošanos konkurējošā Heka reakcijā. Savienojumu **13g** un **13h** zemos iznākumus varētu skaidrot ar benzola gredzena *para*-pozīcijā esošā elektrondonorā aizvietotāja ietekmi (2.11. tabula, 7. un 8. rinda). 2.11. tabulas datos redzams, ka savienojumiem, kas *para*-pozīcijā satur elektronakceptorus aizvietotājus, iznākumi ir augstāki (2., 4., 6., 9. un 10. rinda). Ja 5-neaizvietotais tetrazols aromātiskā gredzena 4. vietā satur izopropilgrupu (11. rinda) vai morfolīna ciklu (12. rinda), produkti reakcijas maisījumā bija veidojušies mazos daudzumos (<10 %), ko noteicām ar ŠH-MS. Acīmredzot, ja 5-neaizvietots tetrazols benzola gredzena *para* vietā satur elektrondonorus aizvietotājus konkurējošā Heka reakcija noris ātrāk nekā tetrazolu C-H aktivācijas reakcija, tādējādi pazeminot tetrazolu **13** iznākumus.

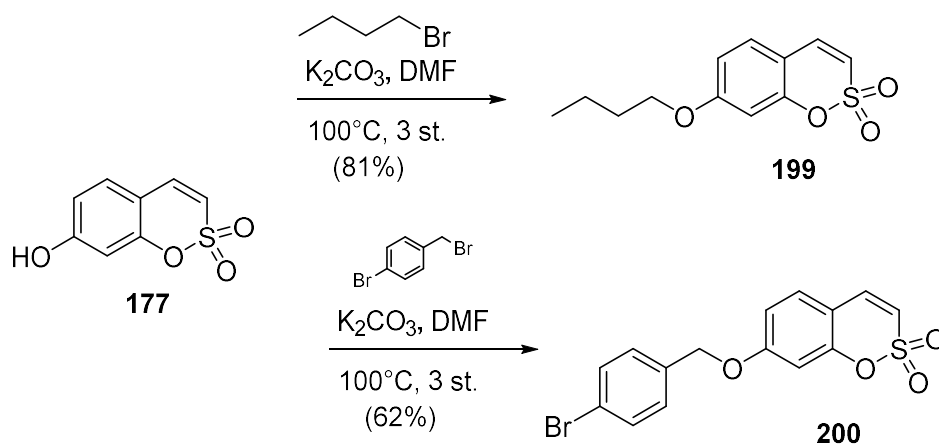
2.10. 7-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi

7,8-diaizvietotiem ēteru tipa kumarīniem piemīt CA IX un CA XII inhibēšanas selektivitāte [102], tāpēc pētījumu turpinājumā bija nepieciešams iegūt 7-aizvietotus ēteru tipa 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdus. Tos plānojām iegūt no hidroksiatvasinājuma **177**, to alkilējot un iegūtos starpproduktus modificējot.

ALKILĒŠANA

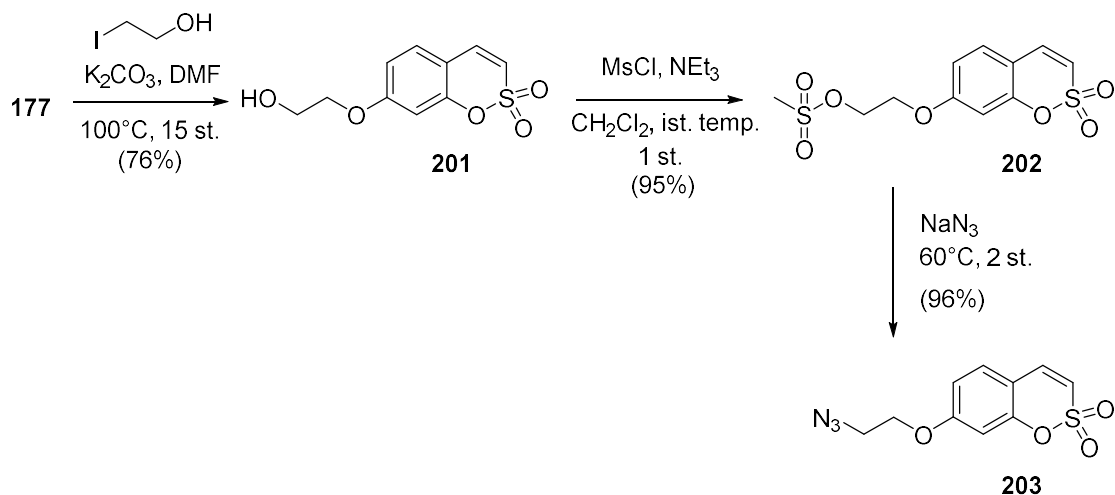
No savienojuma **177** pagatavojām atvasinājumus bioloģiskajam skrīningam. Sākotnēji veicām savienojuma **177** alkilēšanas reakcijas ar butilbromīdu un benzilbromīdu bāzes K₂CO₃ klātienē (2.40. att.). Alkilējot ar butilbromīdu, produktu **199** ieguvām ar augstu iznākumu (81 %), savukārt ar benzilbromīdu produktu **200**

ieguvām ar 62 % iznākumu. Tā kā izejvielas konversija par produktiem bija kvantitatīva, zudumi visticamāk radās reakcijas produktu izdalīšanas un attīrīšanas gaitā.



2.40. att. 7-aizvietoti 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda ēteri

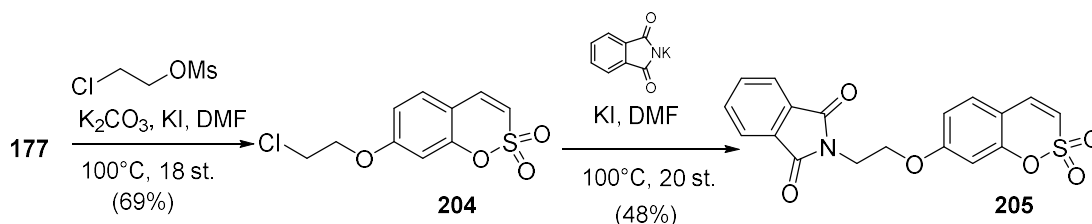
Spirtu **201** ar labu iznākumu (76 %) ieguvām savienojuma **177** reakcijā ar 2-jodetanolu kā alkilējošo reaģentu un K_2CO_3 kā bāzi. Šajā gadījumā 2-jodetanolu var ģenerēt arī *in situ* no 2-hloretanola un KI, iznākumi abās reakcijās ir līdzīgi (2.41. att.). Produktu **202** ar ļoti augstu iznākumu (95 %) ieguvām no savienojuma **201** un mezilhlorīda trietilamīna klātienē. Tālāk no produkta **202** un NaN_3 ar ļoti augstu iznākumu (96 %) pagatavojām azidoatvasinājumu **203** [135], kuru tālāk izmantojām kā izejvielu triazolu sintēzēs.



2.41. att. 7-aizvietotu 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdu modificēšana

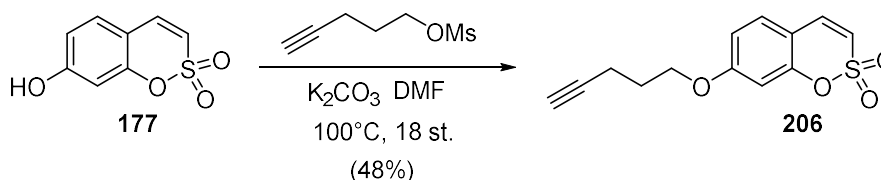
Tālāk veicām savienojuma **177** alkilēšanu ar 2-hloretilmetilsulfonātu, ko ieguvām pēc literatūras [136] metodikas, ar labu iznākumu (69 %) iegūstot produktu **204** (2.42. att.). Savienojumu **204** tālāk iesaistījām reakcijā ar kālija ftalimīdu. Reakcijā savienojuma **204** hlora atoms *in situ* tika aizvietots ar joda atomu, kas tālāk

tika aizvietots ar ftalimīda grupu, tādējādi ar vidēju iznākumu (48 %) tika iegūts produkts **205**.



2.42. att. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdu modificēšana

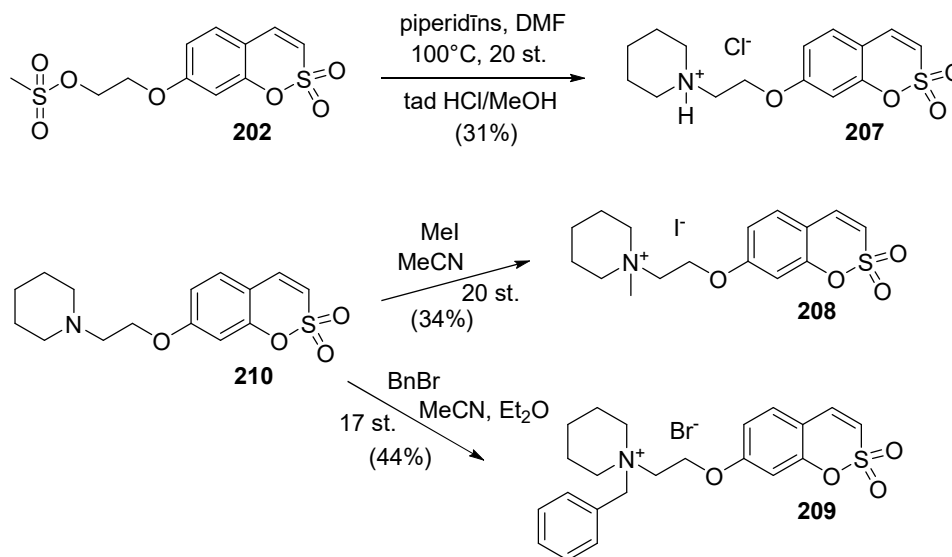
Savienojumu **177** alkilējām arī ar pent-4-īn-1-il-metilsulfonātu, ko pagatavojām pēc literatūras metodikas [137], ar vidēju iznākumu (48 %) iegūstot produktu **206** (2.43. att.), kuru tālāk izmantojām kā izejvielu triazolu sintēzē.



2.43. att. Hidroksiatvasinājuma 177 modificēšana

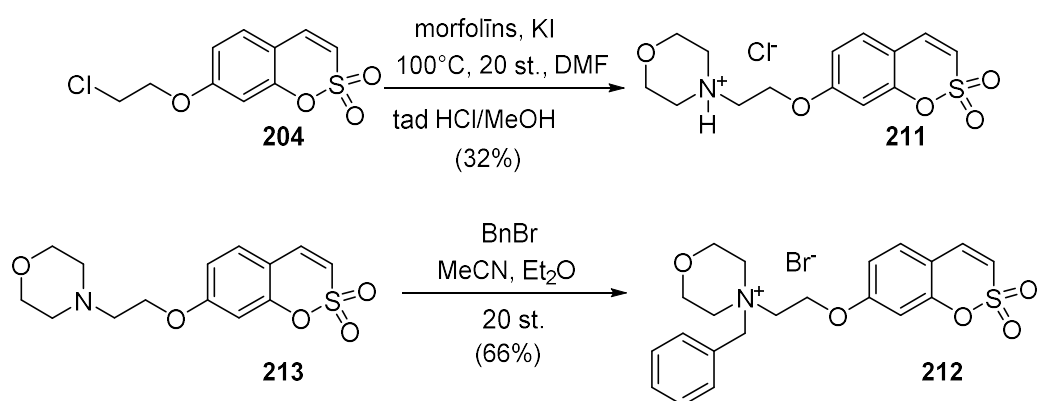
AMONIJA SĀĻI

Savienojumā **202** veicām nukleofilās aizvietošanas reakciju, kur meziloksigrupa tika aizvietota ar piperidīnu (2.44. att.). *In situ* pievienojot hidrohlorīda sāli, ar 31 % iznākumu tika izgulsnēts produkts **207**. Kvaternāros sāļus **208** un **209** ar vidējiem iznākumiem (34 un 44 %) ieguvām no amīna **210** tā reakcijā ar metiljodīdu vai benzilbromīdu attiecīgi.



2.44. att. Amonija sāļu iegūšana

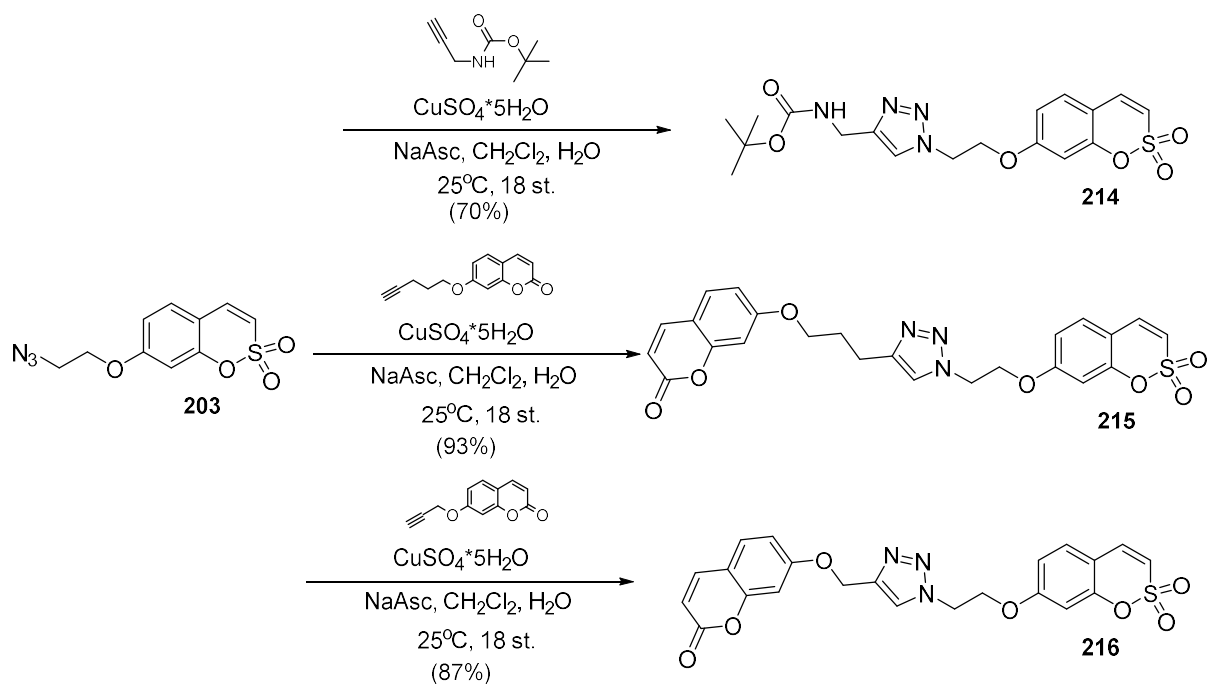
Sāli **211** ieguvām no hloru saturošā atvasinājuma **204** (2.45. att.), nevis no mezilāta **202** kā iepriekš, jo morfolīna reakcijā ar savienojumu **202** novērojām blakusreakciju – morfolīns reakcijas vidē uzvedas kā bāze, līdz ar to novērojām demezilēto blakusproduktu **201**. Savienojumu **204** iesaistījām reakcijā ar morfolīnu un KI. Līdzīgi kā iepriekš vispirms hlora atoms *in situ* tika aizvietots ar joda atomu, kas tālāk tika aizvietots ar morfolīnu. *In situ* tika pagatavots hidrohlorīda sāls, pārākumā pievienojot HCl metanolā, tādējādi ar 32 % iznākumu tika iegūts produkts **211**. Kvaternāro sāli **212** ar labu iznākumu (66 %) ieguvām no amīna **213** un benzilbromīda.



2.45. att. Amonija sāļu iegūšana

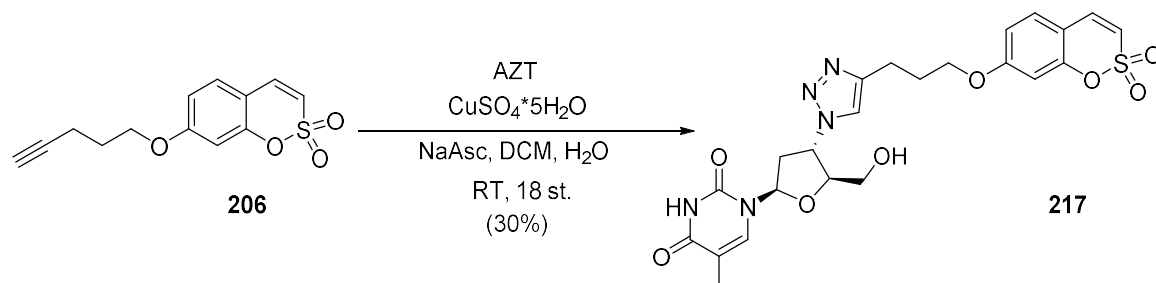
TRIAZOLI

Triazolus **214-216** ieguvām vara katalizētās azīdu – alkīnu ciklopievienošanas reakcijās (2.46. att.) pēc līdzīgas metodikas kā literatūrā [138]. Triazolu **214** ar labu iznākumu (70 %) ieguvām no azīda **203** un *tert*-butilprop-2-īn-1-ilkarbamāta, ko pagatavojām pēc literatūras metodikas [139]. Produktus **215** un **216** ar augstiem iznākumiem (93 un 87 %) ieguvām no azīda **203** un kumarīnu alkīnilatvasinājumiem.



2.46. att. Triazolilatvasinājumu iegūšana

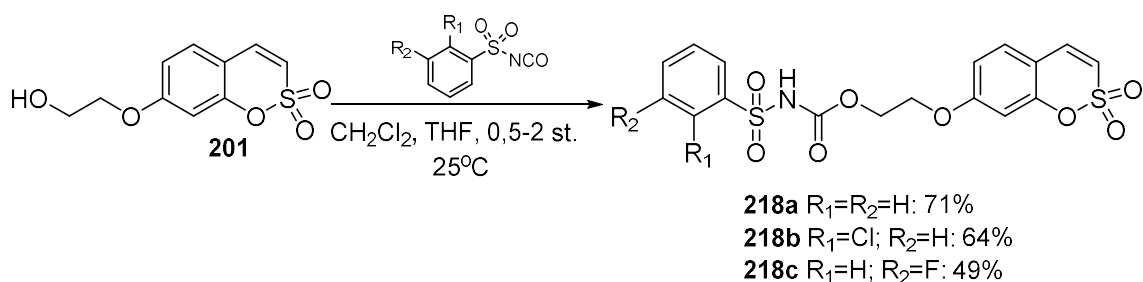
Triazolu **217** ieguvām no 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda alkīnilatvasinājuma **206** un 1-[2*R*,4*S*,5*S*]-4-azido-5-(hidroksimetil)oksolān-2-il]-5-metilpirimidīn-2,4-diona (AZT) (2.47. att.). Iznākums reakcijā bija 30 %, ko varētu skaidrot ar produkta zemo šķīdību, kā rezultātā ekstrakcijas gaitā tika pazaudēta daļa produkta.



2.47. att. Triazola 217 iegūšana

REAKCIJAS AR ARILSULFONILIZOCIANĀTIEM

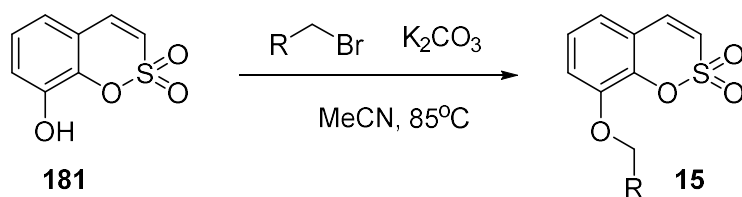
Kā vieni no mērķsavienojumiem bija arilsulfonilkarbamāti **218a-c**, kurus ieguvām savienojuma **201** reakcijā ar arilsulfonilizocianātiem (2.48. att.) saskaņā ar literatūras metodiku [140]. Produkti **218a-c** tika iegūti ar labiem iznākumiem (49-71 %).



2.48. att. Arilsulfonilkarbamātu iegūšana

2.11. 8-aizvietoti 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdi

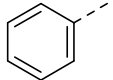
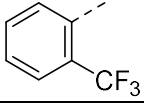
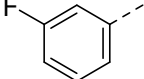
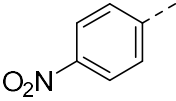
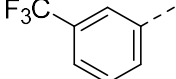
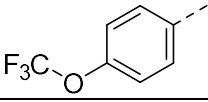
8-metoksi-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdam piemīt CA IX un CA XII inhibēšanas selektivitāte, tāpēc bija nepieciešams paplašināt pētījums 8-aizvietotu savienojumu laukā. Līdz ar to kā vieni no mērķsavienojumiem bija 8-aizvietoti ēteri **15**. Tos ieguvām spirta **181** reakcijā ar alkil- un benzilbromīdiem bāzes K₂CO₃ klātienē un acetonitrilā kā šķīdinātājā (2.49. att.). Veiksmīgai reakciju norisei bija nepieciešama paaugstināta temperatūra – 85 °C. 2.12. tabulā apkopoti iegūtie produkti un to iznākumi, kas visos gadījumos ir ļoti augsti (87-97 %).

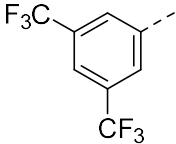
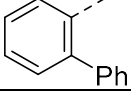
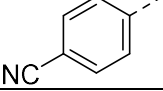
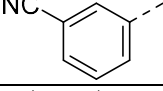
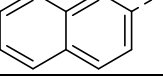
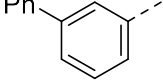
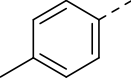
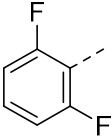


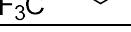
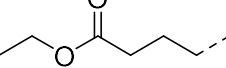


2.49. att. 8-aizvietotu ēteru iegūšana

2.12. tabula

Benzil- un alkilēteri

Nr.	Savienojums 15	R	Iznākums, %
1.	a		89
2.	b		90
3.	c		97
4.	d		91
5.	e		88
6.	f		91

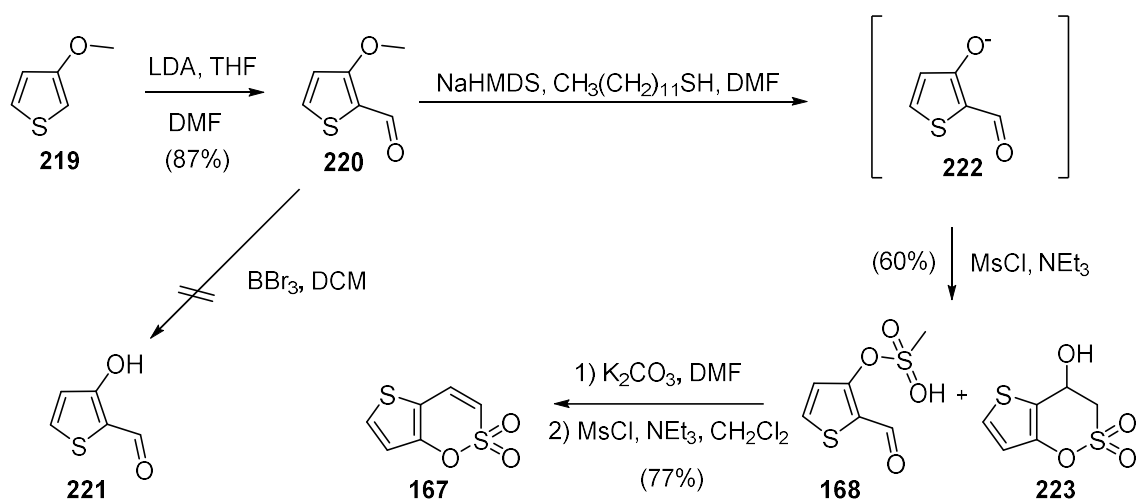
7.	g		94
8.	h		95
9.	i		90
10.	j		91
11.	k		89
12.	l		95
13.	m		92
14.	n		98
15.	o		88
16.	p		87
17.	r		90
18.	s		92

2.12. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogi - tiēno[2,3-e][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdi

Lai novērtētu farmakoforu telpiskā novietojuma ietekmi uz inhibēšanas spēju, kondensētā benzola gredzenu bija nepieciešams aizvietot ar tiofēna gredzenu, iegūstot tiēno[2,3-e][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdus **167**, kā rezultātā tiktu izmainīta savienojumu ģeometrija un, iespējams, uzlabota bioloģiskā aktivitāte.

Sintēzi sākām ar komerciāli pieejamo 3-metoksitiofēnu (**219**), kurā LDA un DMF klātienē ar augstu iznākumu (87 %) ievadījām formilgrupu (2.50. att.). Tālāk no savienojuma **220** bija plānots iegūt 2-formil-3-hidroksitiofēnu **221**. Literatūrā [141] atrodama savienojuma **220** metilgrupas eliminēšanas metode, šajā gadījumā autori bija izmantojuši BBr_3 , ar 75 % Iznākumu iegūstot savienojumu **221**. Atkārtot šo literatūras sintēzi diemžēl neizdevās. Kā alternatīva bija metilgrupas eliminēšana ar tiolātu: no dodeciltiola ar NaHMDS *in situ* tika pagatavots tiolāta anjons, kuru

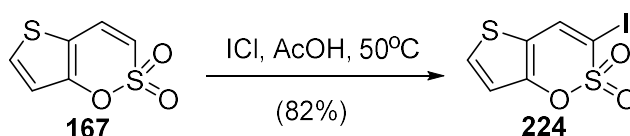
iesaistījām reakcijā ar 2-formil-3-metoksitiofēnu (**220**). Ar gāzu hromatogrāfu-masspektrometru izdevās detektēt produktu **221**, taču mēģinājumi izdalīt un attīrīt produktu beidzās neveiksmīgi savienojuma **221** nestabilitātes dēļ. Lai novērstu šo problēmu, nestabilo alkoholātu **222** *in situ* apstrādājām ar mezilhlorīdu, tādējādi iegūstot mezilātu **168** maisījumā ar ciklizēto produktu **223**. Ja reakcijā izmanto 1,5 ekvivalentus NaHMDS un dodeciltiola, ciklizētā produkta daudzums abu produktu maisījumā svārstās no 20-50 %. Mēģinājumi nobīdīt reakcijas līdzsvaru savienojuma **223** rašanās virzienā, palielinot NaHMDS un dodeciltiola daudzumu reakcijā līdz 2 un 3 ekvivalentiem, produkta **223** veidošanās daudzumu nepalielināja, taču samazinājās kopējais reakcijas iznākums (20-30 %). Cits mēģinājums nobīdīt reakcijas līdzsvaru spirta **223** rašanās virzienā bija ar NaHMDS: pievienojot mezilhlorīdu, veidojušos mezilātu *in situ* apstrādājām ar papildus ekvivalentu NaHMDS, taču šajā gadījumā ieguvām sabrukšanas produktus. Acīmredzot NaHMDS bija eliminējis savienojuma **168** mezilgrupu, kā rezultātā veidojās nestabilais savienojums **222**. Cits mēģinājums bija līdzīgs kā iepriekš, tikai papildus ekvivalenta NaHMDS vietā izmantojām citu bāzi – K₂CO₃ (2 ekv.). Šajā gadījumā ieguvām mezilāta **168** un spirta **223** maisījumu attiecībā 1:2,5 ar 27 % iznākumu. Augstāku produktu **168** un **223** maisījuma iznākumu izdevās sasniegt, savienojumu **220** apstrādājot ar 1,5 ekvivalentiem NaHMDS un dodeciltiola, tad *in situ* iegūtajam alkoholātam **222** 0 °C pievienojot MsCl un NEt₃, maisot 0 °C 30 min., tad istabas temperatūrā 30 minūtes. Šādi iznākumu izdevās paaugstināt līdz 60 %. Produktu **168** un **223** attiecība maisījumā ir 1:0,5.



2.50. att. Tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda sintēze

Savienojumu **168** un **223** maisījumu apstrādājot ar K_2CO_3 , veidojās spirta **223** un produkta **167** maisījums attiecībā 1:10. Iegūto maisījumu apstrādājām ar mezilhlorīdu, tādējādi iegūstot tiēnoatvasinājumu **167** ar 77 % iznākumu.

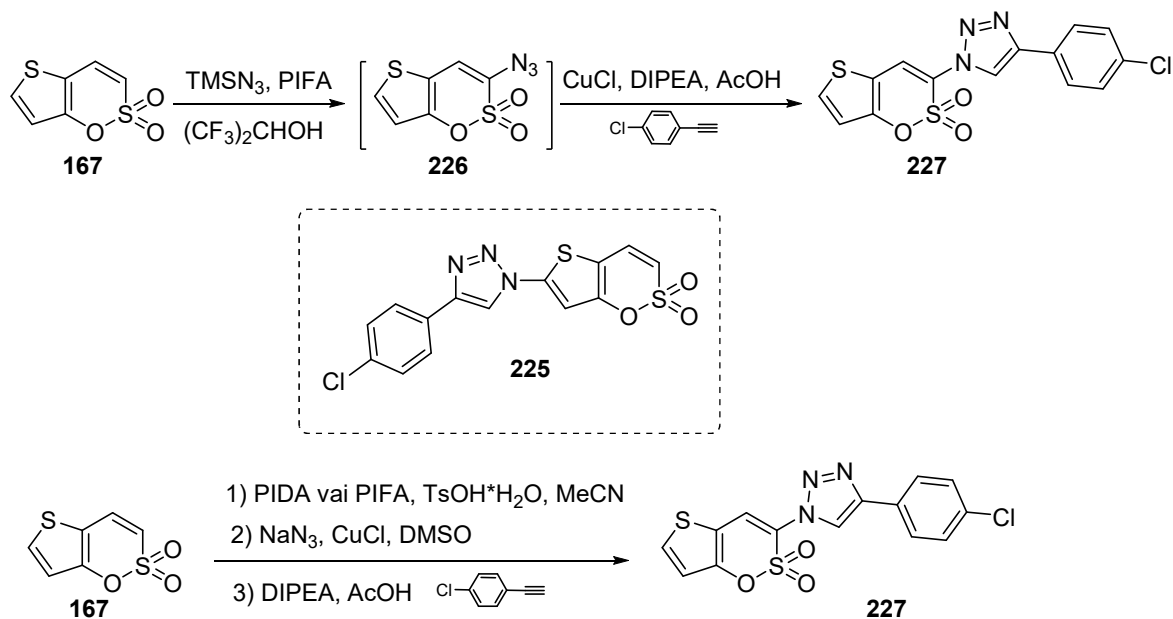
Nākamais solis bija jodēšanas reakcija. Sākotnēji bija plānots jodu ievadīt savienojuma **167** tiofēna gredzenā. Izmēģinājām vairākas jodēšanas metodes. Elektrofilās aizvietošanas reakcijās gan ar joda monohlorīdu, gan ar *in situ* pagatavotu *N*-jodsukcīnimīdu (KI+NCS), gan ar *in situ* pagatavotu 1,1,1-trifluoro-2-(jodoksi)-2-oksetānu (PIFA+jods) selektīvi ieguvām jodēšanas produktu **224**, jodēšanas reakciju tiofēna gredzenā nenovērojām (2.51. att.). Arī reakcijās ar litija amīdiem (LDA un litija [2-(dimetilamino)etil](metil)azanīdu) un jodu novērojām selektīvu jodēšanos 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda ciklā, iegūstot savienojumu **224**.



2.51. att. Jodēšanas reakcija

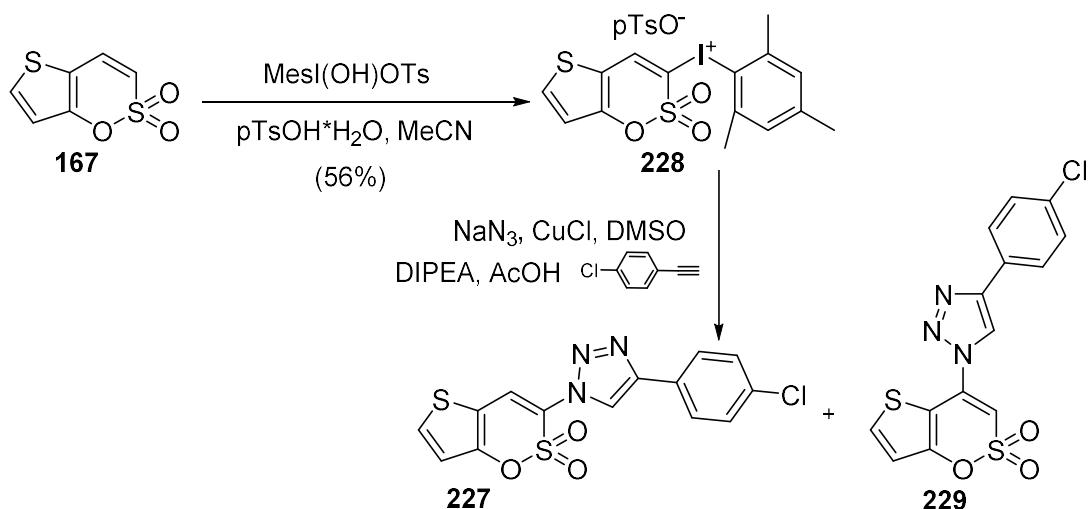
HIPERVALENTĀ JODA SAVIENOJUMI

Literatūrā ir zināmas divas azidēšanas metodes, izmantojot hipervalentā joda savienojumus [142-143]. Sākotnējais mērķis bija iegūt triazolilatvasinājumu **225**. Veicot reakciju pēc literatūras [142] metodikas, vispirms *in situ* tiek pagatavots azīds **226**, kurš tālāk tiek iesaistīts vara katalizētā reakcijā ar alkīnu, taču arī šajā gadījumā reakcija notika 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda ciklā, nevis tiofēna gredzenā (2.52. att.). Triazols **227** reakcijā veidojās niecīgos daudzumos (no 20 mg \rightarrow 0,1 mg), taču izejvielu reakcijas maisījumā nekonstatējām. Visticamāk reakcijas gaitā notikusi 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda cikla atvēršanās.



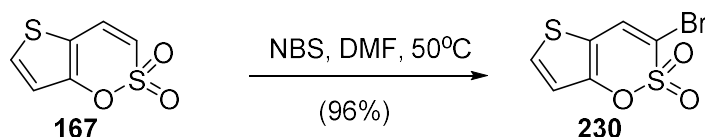
2.52. att. Triazolu iegūšanas pētījumi

Savukārt veicot reakciju pēc otras literatūras metodikas [143], mazā daudzumā bija veidojies triazols **227**, maisījumā pārsvarā bija neizreaģējusi izejviela **167** (2.52. att.). Acīmredzot (diacetoksijod)benzola (PIDA) un [bis(trifluoracetoksi)jod]benzola (PIFA) reakcijā ar skābi izveidojies Kozera reaģents (PhI(OH)OTs) nav pietiekami aktīvs, lai stātos reakcijā ar tiēnoatvasinājumu **167**, tāpēc reakcijā izmantojām citu hipervalentā joda reaģentu – MesI(OH)OTs. Šajā gadījumā ar vidēju iznākumu (56 %) veiksmīgi izdevās izolēt jodānu **228** (2.53. att.). Jāpiebilst, ka, lai nobīdītu reakcijas līdzsvaru produkta veidošanās virzienā, gan tozilskābe, gan MesI(OH)OTs bija jālieto pārkumā – 3,5 ekvivalenti. Tālāk jodāns **228** tika iesaistīts reakcijā: vispirms no jodāna **228** *in situ* tika pagatavots azīds, kurš tālāk reaģēja ar alkīnu vara katalizētā ciklopievienošanas reakcijā. Reakcijā ieguvām divu triazolu **227** un **229** maisījumu attiecībā 3:1. Ja reakcijā izmantojām 140 mg jodāna **228**, tad izdalījām vien 20 mg triazolu **227** un **229** maisījuma. Visticamāk *in situ* veidojies azīds ir nestabils.



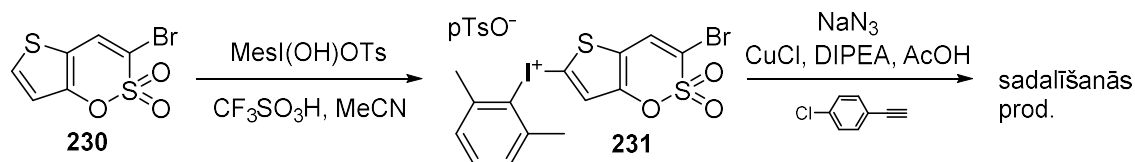
2.53. att. Triazolu sintēze

Lai panāktu aizvietotāju ievadīšanu tiofēna gredzenā, bromu izmantojām kā dubultsaites aizsarggrupu: savienojuma **167** reakcijā ar *N*-bromsukcīnimīdu ar ļoti augstu iznākumu (96 %) ieguvām bromu saturošo atvasinājumu **230** (2.54. att.).



2.54. att. Bromēšana ar NBS

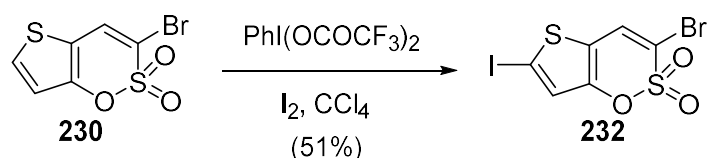
Bromu saturošo atvasinājumu **230** tālāk iesaistījām reakcijā ar MesI(OH)OTs , tādējādi bija plānots pagatavot jodānu **231** (2.55. att.). Šajā gadījumā bija nepieciešams izmantot stiprāku skābi - trifluorometilsulfonskābi, jo tozilskābes klātienē jodāns **231** neveidojās. ŠH-MS novērojām jodāna **231** veidošanos nelielā daudzumā. Pievienojot papildus daudzumu $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ un MesI(OH)OTs novērojām sadalīšanās produktu veidošanos. Tā kā reakcijas maisījumā bija izveidojies neliels daudzums jodāna **231**, tad *in situ* pievienojām alkīnu, tādējādi cerot iegūt triazolu, taču triazola veidošanos nenovērojām, maisījumā bija tikai sadalīšanās produkti.



2.55. att. Triazolu iegūšanas pētījums

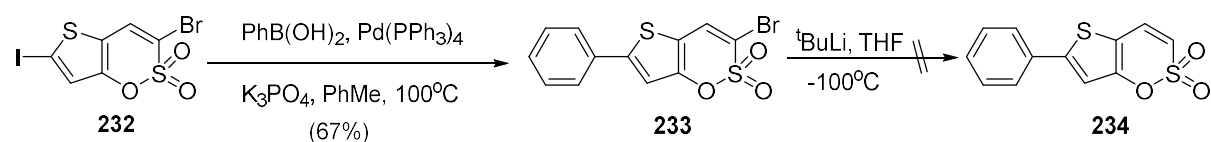
SUZUKI REAKCIJA

Tā kā bija nepieciešams ievadīt aizvietotājus tiofēna gredzenā, tad kā vienu no aizvietotāju klasēm izvēlējamies arilatvasinājumus, jo benzola analogiem (1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdiem) piemita selektivitāte uz CA IX un CA XII, kā arī augsta bioloģiskā aktivitāte. Lai pagatavotu arilatvasinājumus, tiofēna gredzenā bija nepieciešams ievadīt jodu – tas Suzuki reakcijā ir aktīvāks par bromu, līdz ar to selektīvi varētu iegūt arilatvasinājumus tiofēna gredzenā. Ne ar *N*-jodsukcinimīdu (NCS+KI), ne ar ICl jodētais produkts **232** neveidojās, reakcijas maisījumā bija tikai izejviela. Veicot jodēšanu ar PIFA un I₂, ar vidēju iznākumu (51 %) ieguvām jodēto produktu **232** (2.56. att.). Reakcijā *in situ* veidojas elektrofilā daļiņa F₃CCO₂I, kas ir jodējošais reaģents [144].



2.56. att. Bromatvasinājuma jodēšana

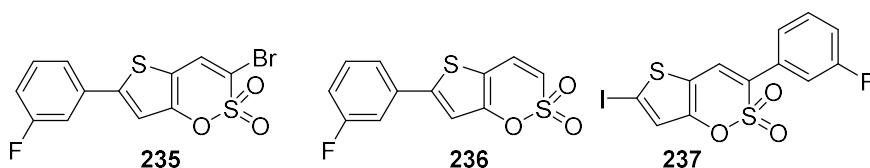
Iegūto bishalogenīdu **232** iesasītījām Suzuki reakcijā ar fenilborskābi, kā rezultātā ar labu iznākumu (67 %) izolējām arilatvasinājumu **233** (2.57. att.). Tālāk savienojumā **233** bija plānots noņemt bromo aizsarggrupu. Reakciju veicām ar ^tBuLi gan -78, gan -100 °C. Savienojums **234** reakcijās bija veidojies niecīgos daudzumos, novērojām sabrukšanas produktu veidošanos.



2.57. att. Suzuki reakcija un bromo eliminēšana

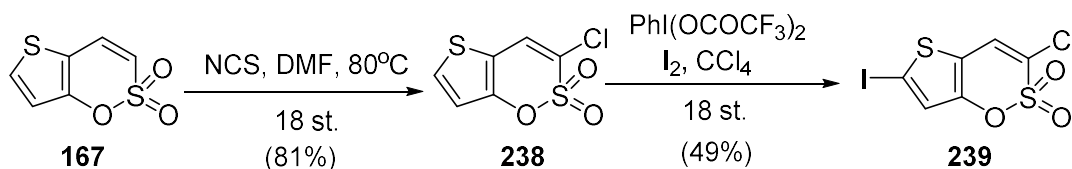
Suzuki reakciju veicām arī ar citām arilborskābēm. Ar 3-fluorofenilborskābi reakcijā ieguvām vairāku produktu maisījumu: arilatvasinājumu **235**, arilatvasinājumu **236**, kas bija veidojies ļoti mazā daudzumā un arilatvasinājumu **237** (2.58. att.). Pēc kolonnu hromatogrāfijas produktu **235** neizdevās atdalīt no piemaisījuma **237**, kas maisījumā bija 30 %. Variējām arī reakcijas temperatūru, tādējādi cerot samazināt piemaisījumu veidošanos. Visātrāk reakcija notika 100 °C. Pazeminot temperatūru (90, 80 un 70 °C), Suzuki reakcija notika ievērojami lēnāk, taču piemaisījumu daudzums diemžēl nesamazinājās. Reakciju veicot ar 3,4-dihlorfenilborskābi,

produkta **235** analogu konstatējām ar gāzu hromatogrāfu - masspektrometru, taču izdalīt produktu diemžēl neizdevās tā zemās stabilitātes dēļ.



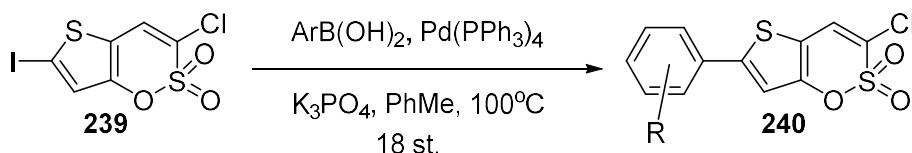
2.58. att. Suzuki reakcijas produkts un blakusprodukti

Lai palielinātu arilatvasinājumu stabilitāti, kā arī uzlabotu Suzuki reakcijas reģioselektivitāti, broma vietā ar *N*-hlorsukcīnīmīdu savienojumā **167** ievadījām hloru, kas ir elektronegatīvāks par bromu, līdz ar to hlors induktīvi atvelk elektronus no heterocikliem un palielina savienojumu stabilitāti. Tādējādi ar labu iznākumu (81 %) ieguvām hlorēto atvasinājumu **238**. Līdzīgi kā iepriekš ar PIFA un I₂ savienojumā **239** ar vidēju iznākumu (49 %) ievadījām jodu (2.59. att.).



2.59. att. Bishalogenīda **239** iegūšana

Tālāk bishalogenīdu **239** iesaistījām pallādijs katalizētās Suzuki reakcijās ar arilborskābēm, tādējādi iegūstot mērķsavienojumus **240** (2.60. att.).

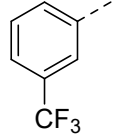
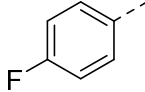
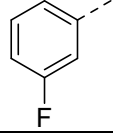
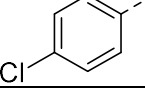
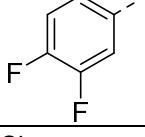
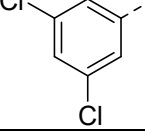
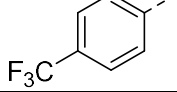
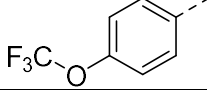
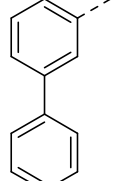
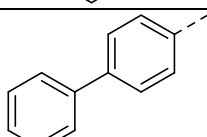
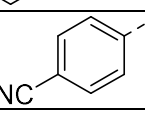
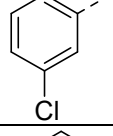
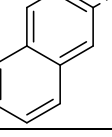


2.60. att. Arilatvasinājumu iegūšana Suzuki reakcijā

2.13. tabula

Arilatvasinājumi **240**

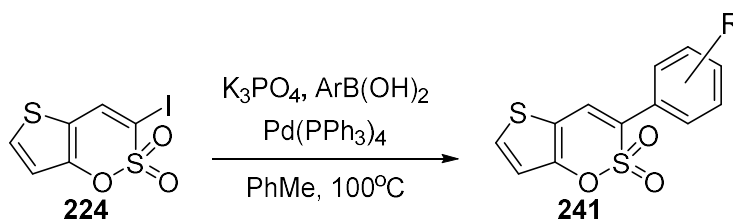
Nr.	Produkts 237	R	Iznākums, %
1.	a		48
2.	b		82
3.	c		58

4.	d		67
5.	e		65
6.	f		73
7.	g		79
8.	h		54
9.	i		65
10.	j		61
11.	k		72
12.	l		68
13.	m		0
14.	n		0
15.	o		0
16.	p		0

Arlatvasinājumus **240** ieguvām ar vidējiem (2.13. tabula, 1., 3., 8. rinda) un labiem (2.13. tabula, 2., 4.-7., 9.-12. rinda) iznākumiem. Reakcijās tika izmantotas

arilborskābes, kas satur elektronakceptorus aizvietotājus, jo ar elektrondonoriem aizvietotājiem produkti nebija stabili, tomēr ar arilborskābēm, kas 4. vietā saturēja fenil- vai ciānogrupu, 3. vietā – hloru, kā arī ar 2-naftilborskābi produktus **240m-p** izdalīt neizdevās to nestabilitātes dēļ (2.13. tabula, 13.-16. rinda).

No jodu saturošā atvasinājuma **224** un arilborskābēm ar labiem iznākumiem pagatavojām virkni arilatvasinājumu **241** Suzuki reakcijas apstākļos (2.61. att.). Reakcijas veicām toluolā, kā bāzi izmantojām K_3PO_4 un kā katalizatoru – $Pd(PPh_3)_4$. Iegūtie produkti un to iznākumi apkopoti 2.14. tabulā.

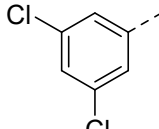


2.61. att. 3-aizvietotu arilatvasinājumu iegūšana

2.14. tabula

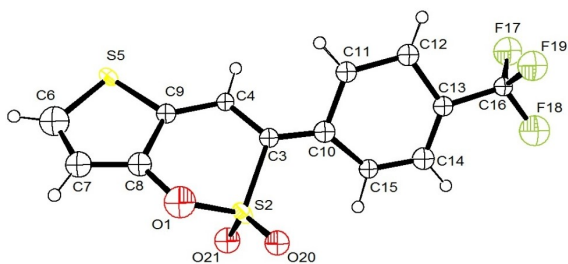
Suzuki reakcijas produkti

Nr.	Savienojums 241	R	Iznākums, %
1.	a		83
2.	b		90
3.	c		74
4.	d		47
5.	e		79
6.	f		65
7.	g		70
8.	h		75
9.	i		70

10.	j		71
-----	---	---	----

Pārsvārā visos gadījumos reakcijas produktus **241** ieguvām ar augstiem iznākumiem (1.-3., 5.-10. rinda), savienojuma **241d** gadījumā iznākums ir nedaudz zemāks (47 %), ko var skaidrot ar grūtībām produkta izdalīšanas un attīrīšanas gaitā (4. rinda). Kā redzams 2.12. tabulā, visos gadījumos reakcijās tika izmantotas borskābes ar elektronakceptoriem aizvietotājiem. Mēģinājām veikt reakcijas arī ar borskābēm, kas satur elektrondonorus aizvietotājus, piemēram, 4-metilfenilborskābi. Reakcijas maisījumu analizējot ar gāzu hromatogrāfu-masspektrometru, maisījumā konstatējām reakcijas produktu, visa izejviela **224** bija izreaģējusi, taču produktu izdalīt neizdevās tā zemās stabilitātes dēļ.

Savienojumam **241c** tika veikta rentgenstruktūranalīze. Tās aina apstiprina tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda ciklisko struktūru (2.62. att.).

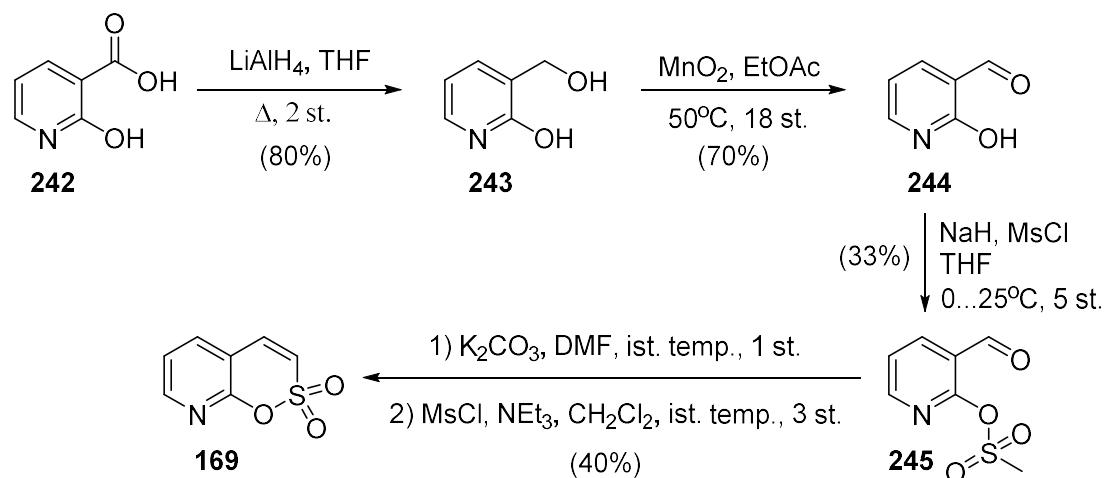


2.62. att. Tiēnoatvasinājuma **241c** rentgenstruktūra

2.13. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogi - [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīdi

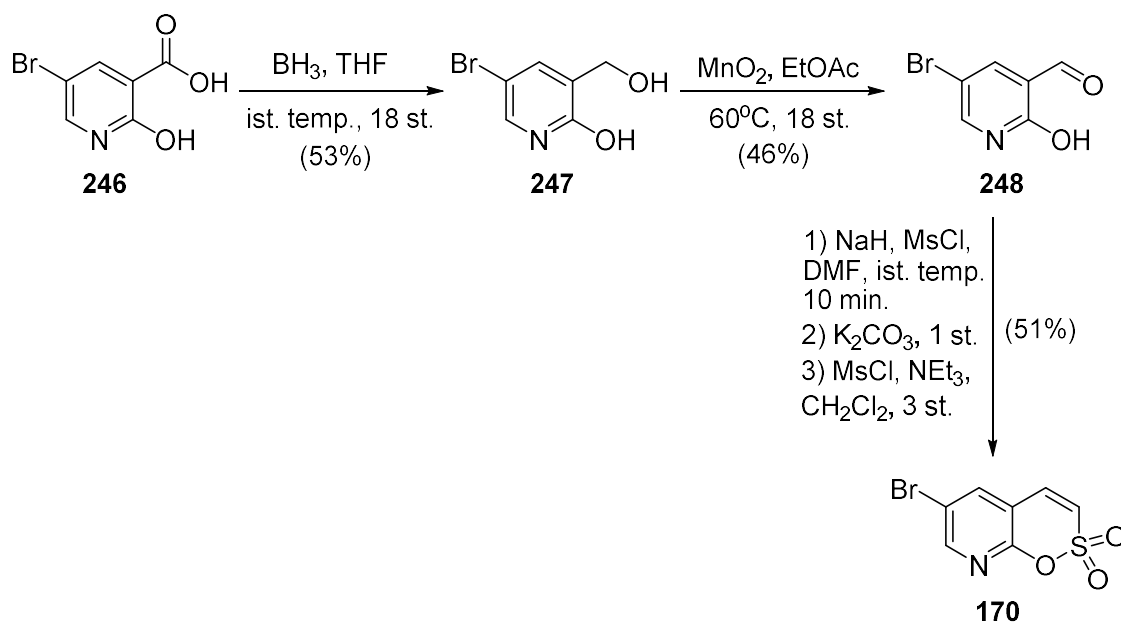
Lai uzlabotu savienojumu biopieejamību, 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda kondensēto benzola gredzenu aizvietojām ar piridīna gredzenu. Lai iegūtu 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogu - [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīdu (**169**), vispirms veicām 2-hidroksinikotīnskābes (**242**) reducēšanu ar litija alumohidrīdu, spirtu **243** ieguvām ar 80 % iznākumu (2.63. att.). Nākamais solis bija spirta **243** oksidēšana par 2-hidroksinikotīnaldehīdu (**244**), ko veicām ar MnO₂. Tālāk 2-hidroksinikotīnaldehīdu (**244**) selektīvi mezilējām un O-mezilātu **245** ieguvām ar 33 % iznākumu. Reakcijā kā blakusprodukts radās N-mezilēšanas produkts (~20 % maisījumā), kā arī produkts **169**. Mezilātu **245** ciklizējām K₂CO₃ klātienē un,

strapproduktā eliminējot ūdeni (metilsulfonskābes formā), ieguvām mērķsavienojumu **169**.



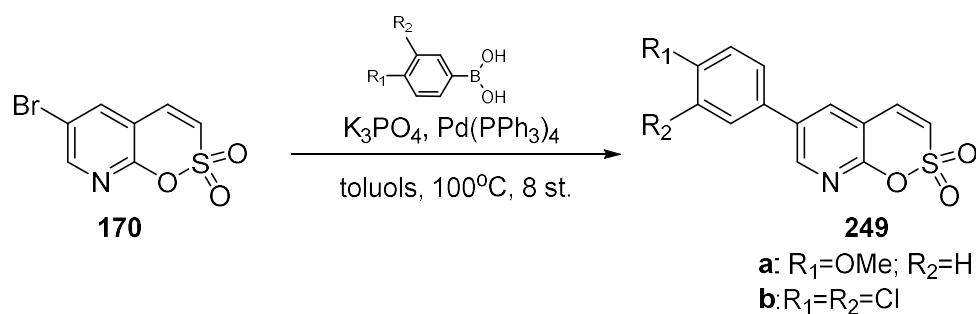
2.63. att. [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīda iegūšana

Lai iegūtu bromu saturošo 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogu **170**, no kura tālāk bija plānots pagatavot arilativasinājumus, vispirms veicām 5-brom-2-hidroksinikotīnskābes (**246**) karboksilgrupas reducēšanu (2.64. att.). Šajā gadījumā par reducētāju izmantojām borānu, jo ar LiAlH_4 novērojām broma atoma aizvietošanu ar hidrīdu, kā rezultātā kā blakusprodukts veidojās savienojums **169**. Savienojuma **247** spirta grupu tālāk oksidējām par aldehīdgrupu, ar 46 % iznākumu iegūstot savienojumu **248**. Savienojumu **248** selektīvi mezilējām un *in situ* iegūto mezilātu ciklizējām ar K_2CO_3 , tādējādi ar 51 % iznākumu ieguvām produktu **170**.



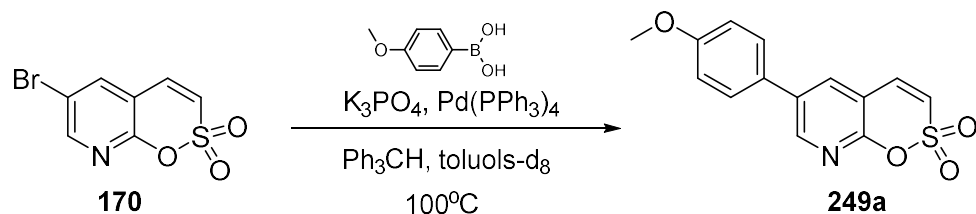
2.64. att. Bromu saturošā [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīda iegūšana

Bromīdu **170** iesaistījām Suzuki reakcijā gan ar elektrondonoro grupu saturošo 4-metoksifenilborskābi, gan ar elektronakceptorās grupas saturošo 3,4-dihlorfenilborskābi (2.65. att.). Rekcijas veicām sausos apstākļos, kā šķīdinātāju izmantojām toluolu un kā bāzi – K_3PO_4 . Abos gadījumos Suzuki reakcijas produkti bija veidojušies mazos daudzumos, kaut gan izejviela bija pilnībā izreaģējusi - no 100 mg izejvielas **170** ieguvām maisījumu, ko mēģinājām attīrīt ar kolonnu hromatogrāfiju. Pēc kolonnu hromatogrāfijas abos gadījumos ieguvām ~15 mg maisījuma, kas saturēja produktu **249a** vai **249b** un PPh_3 . Jāpiebilst, ka nevienā no gadījumiem nenovērojām debromētā produkta **169** veidošanos.



2.65. att. Bromatvasinājums **170** Suzuki reakcijā

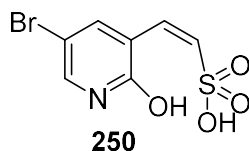
Lai izprastu reakcijas gaitu, deiterētā toluolā, 100 °C, argona atmosfērā veicām trīs secīgas reakcijas: 1) savienojuma **170** reakciju ar K_3PO_4 ; 2) savienojuma **170** reakciju ar K_3PO_4 un $Pd(PPh_3)_4$; 3) savienojuma **170** reakciju ar K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$ un 4-metoksifenilborskābi. Pirmajos divos gadījumos pēc 18 stundām reakcijas maisījumā bija neizreaģējusi izejviela **170**. Savukārt trešajā gadījumā reakcijas maisījumā, kas saturēja arī 4-metoksifenilborskābi, izejvielas **170** konversija bija pilnīga, detektējām produkta **249a** veidošanos. Tā kā izejvielas konversija ir pilnīga, taču produkts **249a** veidojās mazā daudzumā, reakcijā pievienojām iekšējo standartu – trifenilmetānu (2.66. att.).



2.66. att. Suzuki reakcijas pētīšana

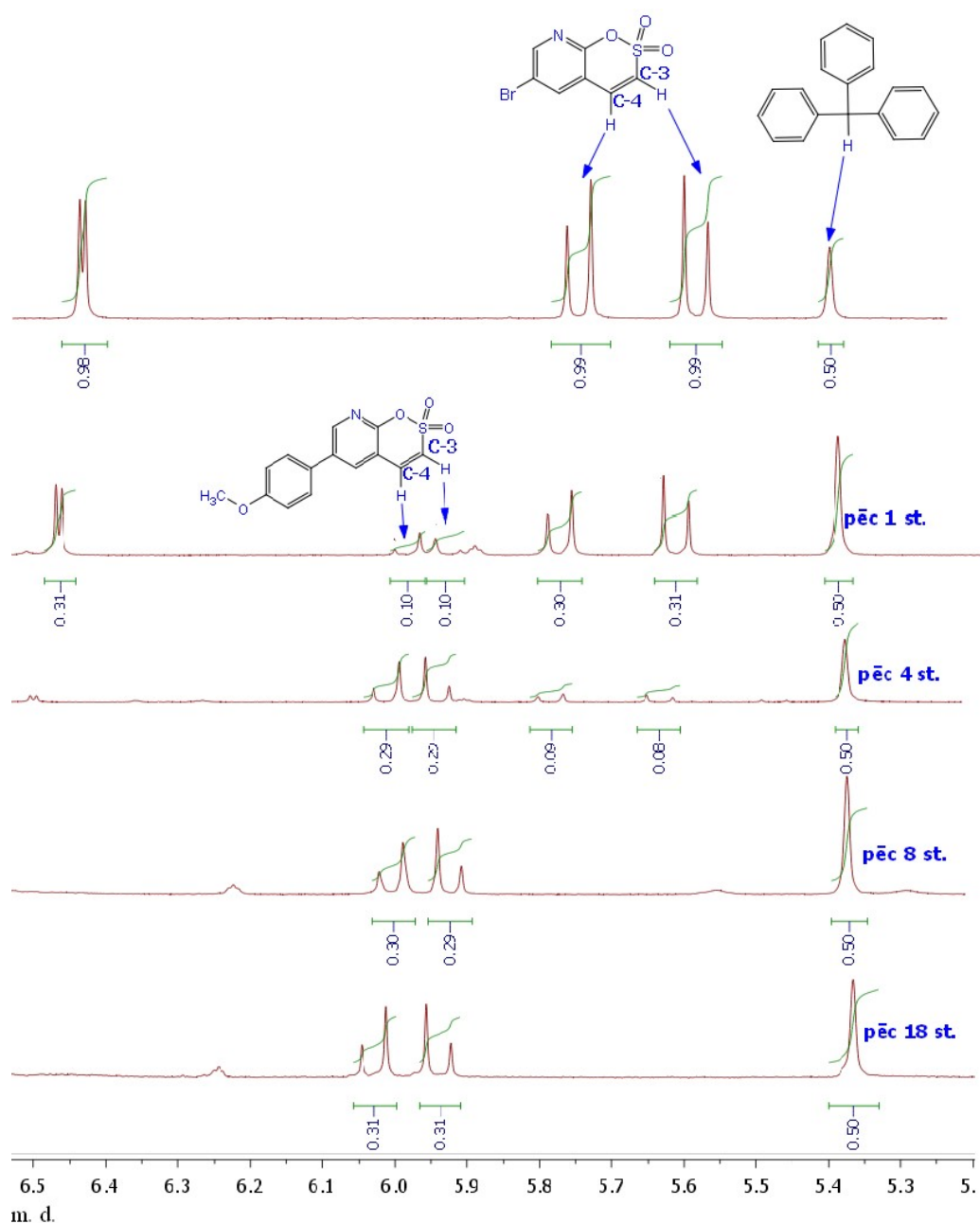
Pirms reakcijas uzņēmām izejvielas **170** un iekšējā standarta Ph_3CH 1H -KMR spektru (šķīdinātājs – toluols- d_8), kurā redzams, ka savienojuma **170** un Ph_3CH attiecība ir 2:1 (2.68. att.). Veicot reakcijas maisījuma 1H -KMR analīzi pēc stundas,

novērojām produkta **249a** veidošanos nelielā daudzumā, taču izejvielas daudzums attiecībā pret iekšējo standartu Ph₃CH reakcijas maisījumā bija samazinājies 3 reizes (2.68. att.). Analizējot reakcijas maisījumu ar šķidrums hromatogrāfu-masspektrometru, detektējām 1,2-oksatiīn-2,2-dioksīda cikla šķelšanās produktu **250** (2.67. att.). Konkurējošā cikla šķelšanās reakcija norit ātrāk nekā Suzuki reakcija. Jāpiebilst, ka savienojums **250** toluolā nešķīst, jo reakcijas maisījumā tas pastāv sāls formā, tāpēc protonu spektrā šo savienojumu nenovērojām.



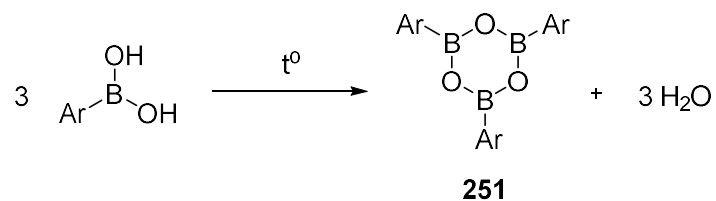
2.67. att. Suzuki reakcijas blakusprodukts

Analizējot reakcijas maisījumu pēc 4 stundām, izejviela **170** bija gandrīz izreaģējusi. Iekšējā standarta Ph₃CH, izejvielas **170** un produkta **249a** attiecība bija 1:0,2:0,6. Pēc 8 stundām izejviela **170** bija pilnībā izreaģējusi, produkta **249a** attiecība pret iekšējo standartu Ph₃CH bija 0,6:1. Pēc 18 stundām analizējot reakcijas maisījumu, secinājām, ka produkta **249a** daudzums attiecībā pret iekšējo standartu nesamazinās, tas ir tāds pats kā pēc 8 stundām - 0,6:1 (2.68. att.). Tātad produkts **249a** reakcijas apstākļos ir stabils.



2.68. att. KMR eksperimenti

Reakcijas vidē visticamāk notika borskābes anhidrīda **251** veidošanās, kā rezultātā *in situ* tika ģenerētas ūdens molekulas (2.69. att.), un bāziskajos reakcijas apstākļos notika izejvielas **170** cikla šķelšana, veidojot nestabīlu savienojumu **250**.



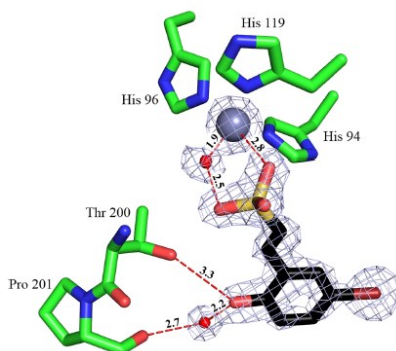
2.69. att. Borskābju anhidrīdu veidošanās

Pētījuma turpinājumā borskābju vietā Suzuki reakcijā plānots izmēģināt pinakolboronātus, kā arī alvas organiskos atvasinājumus.

2.14. Ogļskābes anhidrāžu inhibēšana – bioloģiskie rezultāti

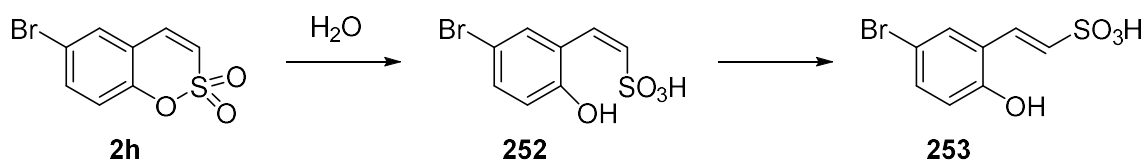
Lai noskaidrotu 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu CA inhibēšanas mehānismu, bija nepieciešams iegūt enzīma-inhibitora kokristālu. CA IX ir ļoti grūti kristalizējams, savukārt CA II kristalizējas relatīvi viegli. Pirmās ziņas literatūrā par CA II/CA IX aktīvā centra mimētiķi publicētas 2009. gadā. CA II aktīvajā centrā Ala65 aizstāts ar Ser un Asn67 aizstāts ar Gln. Šim CA II/CA IX aktīvā centra mimētiķim aktīvais centrs ir līdzīgs CA IX, taču tas kristalizējas ar inhibitoru krietni vieglāk nekā CA IX. Enzīmam ir liela nozīme CA IX inhibitoru konstruēšanā [145].

Arī Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā, K. Tāra grupā tika iegūts CA II/CA IX aktīvā centra mimētiķis, kurš tika kokristalizēts ar 6-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu **2h**. Tādējādi tika iegūts CA II/CA IX aktīvā centra mimētiķa un 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda kokristāls (2.70. att.). Attēlā redzams, ka enzīma aktīvajā centrā notikusi 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda cikla atvēršanās, veidojot vinilsulfonskābi.



2.70. att. CA II/CA IX aktīvā centra mimētiķa un savienojuma **2h** kokristāls. Attēlots enzīma aktīvais centrs

Enzīma aktīvajā centrā vispirms notiek cinka hidroksīda nukleofilais uzbrukums 6-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdam **2h**, tad notiek S-O saites šķelšanās, veidojot *cis*-vinilsulfonskābi **252**, kas izomerizējas par *trans*-vinilsulfonskābi **253** (2.71. att.). Jāpiebilst, ka kumarīnu gadījumā notiek analoga cikla atvēršanās CA aktīvajā centrā, veidojot 2-hidroksikanēļskābes atvasinājumus [100-101].



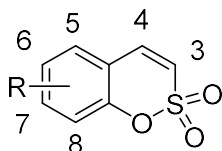
2.71. att. 6-brom-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda cikla atvēršanās

1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdiem noteikta bioloģiskā aktivitāte četrām cilvēkā sastopamajām CA izoformām: citosoliskajām CA I un CA II, kas ir plaši sastopamas cilvēka organismā, tāpēc to inhibēšana ir nevēlama (ne-mērķenzīmi), un transmembrānas CA IX un CA XII, kas sastopamas audzēju šūnās (pretvēža zāļvielu mērķis). Bioloģiskās aktivitātes eksperimentāli iegūtas pēc enzīma un inhibitoru šķīdumu 6 stundu inkubācijas (dati iegūti Florences universitātē, prof. C. T. Supurāna grupā). Jāpiebilst, ka parasti enzīmu un inhibitoru šķīdumiem inkubācijas periods ir 15 minūtes (piemēram, sulfonamīdiem), taču 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdi pēc 15 minūtēm uzrāda ļoti vāju enzīmu inhibēšanu. Tas saistīts ar 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda cikla atvēršanos enzīmā, veidojot bioloģiski aktīvo formu **253** analogi kā kumarīnu gadījumā, kuriem arī nepieciešamas 6 stundas inkubācijas periodā veiksmīgai cikla atvēršanai enzīmā.

2.14.1. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdi

2.15. tabulā apkopotas 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdu, kas satur aizvietotājus galvenokārt 6. pozīcijā (2.72. att.), bioloģiskās aktivitātes. Neviens no šiem savienojumiem neinhibē citosoliskās CA I un CA II, izņemot 6-aminoatvasinājumu **162**, kam piemīt ļoti vāja šo enzīmu inhibitorā aktivitāte ($K_I=6,78$ un $8,89 \mu M$) (7. rinda).

Spēcīgākais CA IX inhibitors ir 6-tetrametilamonija jodīda funkciju saturošais 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds **184**, ar $K_I=9,6$ nM tas ir 2,6 reizes aktīvāks par acetazolamīdu (**135**), kam $K_I=25$ nM. Nedaudz vājāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu ir 6-amino-, 6-metoksi- un 6-cianoatvasinājumi **162**, **2i**, **182** ar K_I 46,0; 42,1 un 33,8 nM attiecīgi (7., 9., 10. rinda). Selektīvi, taču jau ievērojami vājāki CA IX inhibitori ir 6-hidroksi-, 6-meziloksi-, 6-benziloksi-, 8-metoksi- un 5,6-benzoatvasinājumi **180**, **2g**, **2f**, **2a**, **2c** ar K_I robežās 275-375 nM (1.-4., 12. rinda). Savukārt ļoti vāja CA IX inhibitorā aktivitāte piemīt 6-brom-, 6-nitro- un 6,8-dihloratvasinājumiem **2h**, **2e**, **2d**, tiem $K_I=3260-6830$ nM (5., 6., 8. rinda).



2.72. att. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīdi

2.15. tabula

1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda atvasinājumu CA inhibēšanas dati

Nr.	Savienojums	R	K _I (nM) CA I	K _I (nM) CA II	K _I (nM) CA IX	K _I (nM) CA XII
1.	180	6-OH	>10000	>10000	300	234
2.	2g	6-OMs	>10000	>10000	324	254
3.	2f	6-OBn	>10000	>10000	275	219
4.	2c	5,6-benzo	>10000	>10000	375	717
5.	2h	6-Br	>10000	>10000	6830	4510
6.	2e	6-NO ₂	>10000	>10000	3770	3160
7.	162	6-NH ₂	6780	8890	46,0	23,0
8.	2d	6,8-Cl ₂	>10000	>10000	3260	2930
9.	2i	6-OMe	>10000	>10000	42,1	10,9
10.	182	6-CN	>10000	>10000	33,8	26,6
11.	184	6-NMe ₄ I	>10000	>10000	9,6	8,7
12.	2a	8-OMe	>10000	>10000	374	507

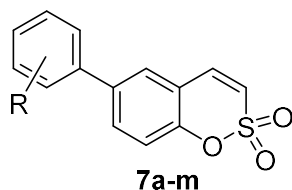
6-tetrametilamonija jodīdgrupu saturošais savienojums **184** ir arī spēcīgākais CA XII inhibitors. Tā K_I=8,7, kas ir līdzīga ar acetazolamīdu, kam K_I=5,7 (11. rinda). Aktīvs CA XII inhibitors ir arī 6-metoksiatvasinājums **2i** (K_I=10,9 nM), 6-aminoatvasinājums **162** (K_I=23,0 nM) un 6-ciānoatvasinājums **182** ar K_I 26,6 nM (9., 7. un 10. rinda). Ievērojami vājāka CA XII inhibitorā aktivitāte piemīt 6-hidroksi-, 6-meziloksi-, 6-benziloksi-, 8-metoksi- un 5,6-benzoatvasinājumiem **180**, **2g**, **2f**, **2c**, kam tā ir robežās 219-717 nM (1.-4., 12. rinda). Savukārt ļoti vāji CA XII inhibitori ir 6-brom-, 6-nitro- un 6,8-dihloratvasinājumi **2h**, **2e**, **2d** ar K_I=2930-4510 nM (5., 6., 8. rinda).

2.14.2. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumi

1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumu **7a-m** (2.73. att.) bioloģiskās aktivitātes apkopotas 2.16. tabulā. Arilatvasinājumi neinhibē organismā plaši izplatītās, citosoliskās CA I un CA II izoformas (K_I (nM) CA I un CA II > 10000), savukārt tiem piemīt CA IX inhibitorā aktivitāte, K_I ir robežās 9,0-95,3 nM. Daļai arilatvasinājumu – **7a-d**, **e,h** – piemīt vājāka bioloģiskā aktivitāte uz CA IX par acetazolamīdu, kam K_I=25 nM, to inhibēšanas konstantes ir 59,9-95,3 nM (1.-4., 6., 8.

rinda). Šie savienojumi **7a, l, h, f, k, g**, fenilgredzenā satur protonus, 4- un 2-metil, 4-fluoro, 4-metoksi un 4-trifluormetoksigrupas. Savukārt savienojumi **7m, i, c, d, j, b**, kas aromātiskajā gredzenā satur 3-fluoro, 4-*izo*-propiloksi, 4-*terc*-butil, 3-trifluormetil, 3-karboksimetil, 3,4-dihlorgrupas, ir 2 līdz 2,5 reizes aktīvāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu, to K_I ir robežās 9,0-10,3 nM (5., 7., 9., 11.-13. rinda). Savienojumam **7e**, kas arilgredzena 4. vietā satur trifluormetilgrupu, bioloģiskā aktivitāte ir līdzīga kā acetazolamīdam (10. rinda).

Bioloģisko aktivitāti ietekmē arilgredzena aizvietotāju pozīcija un īpašības. Piemēram, salīdzinot savienojumus **7f** un **7m**, kuri atšķiras tikai ar fluora atoma pozīciju, redzams, ka *meta*-aizvietotais savienojums **7m** ir 9,25 reizes aktīvāks par *para*-aizvietoto savienojumu **7f** (4., 5. rinda).



2.73. att. 6-arilatvasinājumi

2.16. tabula

6-arilatvasinājumu CA inhibēšanas dati*

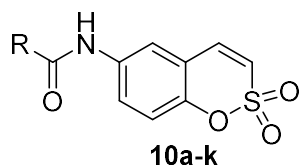
Nr.	Savienojums 7	Ar	K_I (nM) CA IX	K_I (nM) CA XII
1.	a	Ph	59,9	4,9
2.	l	4-Me-C ₆ H ₄	77,4	14,2
3.	h	2-Me-C ₆ H ₄	70,8	5,9
4.	f	4-F-C ₆ H ₄	95,3	4,6
5.	m	3-F-C ₆ H ₄	10,3	9,4
6.	k	4-MeO-C ₆ H ₄	70,9	10,5
7.	i	4- ^t PrO-C ₆ H ₄	9,8	8,0
8.	g	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	76,2	3,5
9.	c	4- ^t Bu-C ₆ H ₄	9,1	6,8
10.	e	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	29,7	3,7
11.	d	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	9,8	6,1
12.	j	3-CO ₂ Me-C ₆ H ₄	9,0	9,1
13.	b	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	9,4	5,7

* K_I (nM) CA I un CA II > 10000

6-arilatvasinājumi **7a-m** ir lieliski CA XII inhibitori, to inhibēšanas konstantes ir robežās 3,5-14,2 nM. Tās ir līdzīgas kā acetazolamīdam ($K_I=5,7$ nM). Savienojumiem **7l** un **7k** piemīt nedaudz vājāka inhibitorā aktivitāte, salīdzinot ar pārējiem arilatvasinājumiem ($K_I=14,2$ un 10,5), taču tie tāpat ir spēcīgi CA XII inhibitori (2. un 6. rinda).

2.14.3. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumi

2.17. tabulā apkopotas acilaminoatvasinājumu **10a-k** (2.74. att.) bioloģiskās aktivitātes. Neviens no acilaminoatvasinājumiem neinhibē organismā plaši izplatītās citosoliskās CA I un CA II izoformas (K_I (nM) CA I un CA II > 10000), tā ir liela šo savienojumu priekšrocība. Acilaminoatvasinājumi **10a-k** ir selektīvi ar vēzi saistīto CA izoformu inhibitori ar K_I vērtībām 5,6-81,3 nM attiecībā pret CA IX un 2,1-8,1 nM attiecībā pret CA XII.



2.74. att. 6-acilaminoatvasinājumi

2.17. tabula

6-acilaminoatvasinājumu bioloģiskās aktivitātes*

Nr.	Savienojums 10	R	K_I (nM) CA IX	K_I (nM) CA XII
1.	i	Me	17,2	3,7
2.	f	^t Bu	5,6	3,2
3.	b	Ph	6,6	8,1
4.	h	4-Me-C ₆ H ₄	9,0	2,4
5.	d	2-Br-C ₆ H ₄	9,7	7,0
6.	g	2-I-C ₆ H ₄	9,1	4,8
7.	a	Bn	81,3	4,0
8.	e	2-tienil	29,5	6,1
9.	c	2-furil	33,0	6,2
10.	k	3-piridil	10,5	6,8
11.	j	4-piridil	7,7	2,1

* K_I (nM) CA I un CA II > 10000

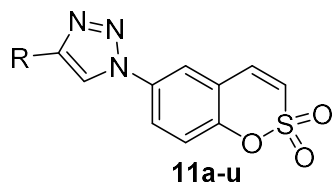
Alkylkarboksamīdatvasinājumi **10i, f** fenilkarboksamīdatvasinājumi **10b, h, d, g** un piridīnkarboksamīdatvasinājumi **10k, j** uzrāda lieliskus CA IX inhibēšanas rezultātus (1.-6., 10.-11. rinda), tie ir aktīvāki par medicīnā lietoto acetazolamīdu, kam K_I CA IX=25 nM. Savukārt, ja 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds starp karboksamīd- un fenilgrupu satur -CH₂- grupu kā benzilatvasinājuma **10a** gadījumā vai fenilgrupas vietā satur pieclocēkļu heterociklus (**10e** un **10c**), tā bioloģiskā aktivitāte samazinās – K_I vērtības 81,3, 29,5 un 33,0 attiecīgi (7.-9. rinda).

Visi acilaminoatvasinājumi **10a-k** ir izcili CA XII inhibitori (K_I CA XII=2,1-8,1 nM), to bioloģiskā aktivitāte ir līdzīga acetazolamīdam (K_I CA XII=5,7 nM).

2.14.4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 6-triazolilatvasinājumi

1,4-diaizvietoto triazolu **11a-j** (2.75. att.) bioloģiskās aktivitātes apkopotas 2.18. tabulā. Triazolēm **11a-j** piemīt ļoti vāja CA I un CA II inhibitorā aktivitāte (1.-10. rinda), K_I CA I ir robežās 6000-8930 nM un K_I CA II – 6330-9640 nM. Savukārt triazoli **11k-u** neinhibē citosoliskās CA I un CA II (11.-20. rinda).

Visiem 1,4-diaizvietotiem triazolēm **11a-u** piemīt CA IX inhibitorā aktivitāte, $K_I=7,8-875$ nM. Daži triazoli ir aktīvāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu ($K_I=25$ nM): savienojumi, kas arilgredzenā satur 4-metoksi-, 4-hlor-, 2-amino- un 3-fluorgrupu **11h, t, o, s**, to inhibitorās aktivitātes ir 18,0; 7,8; 7,9 un 9,0 nM attiecīgi, kā arī alkilatvasinājums – *terc*-butilgrupu saturošais savienojums **11l** ar $K_I=10,5$ nM (8., 15., 16., 19. un 12. rinda). Fenilgrupu saturošajam savienojumam **11a** un dietilaminometilgrupu saturošajam savienojumam **11f** piemīt līdzīga bioloģiskā aktivitāte kā acetazolamīdam, to K_I ir 29,0 un 25,0 nM (1. un 6. rinda). Vairumam arilgrupu saturošo triazolu piemīt vājāka bioloģiskā aktivitāte par acetazolamīdu: savienojumiem **11g, i, j, m, p, r, u**, kas satur 4-trifluormetoksi-, 3-trifluormetil-, 3-metoksi-, 3-hlor-, 3-amino-, 4-trifluormetil-, 4-fluorgrupas K_I ir 74,0; 48,0; 49,0; 93,1; 875; 136 un 531 nM attiecīgi (7., 9., 10., 14., 17., 18. un 20. rinda). Arī daži alkilgrupas saturošie triazoli (savienojumi **11b-e, k, n**) ir vājāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu. Šie savienojumi satur metoksikarbonil-, etoksikarbonil-, trimetilsilil-, hidroksimetil-, ciklopropil- un 1,1-dimetil-1-hidroksikarbonilgrupas, to K_I ir robežās 58,0-95,0 nM (2.-5., 11.-13. rinda). Spēcīgākie CA IX inhibitori 1,4-diaizvietoto triazolu rindā ir savienojumi **11o, s** un **t**, kas arilgredzenā satur 4-hlor-, 2-amino- un 3-fluorgrupas, tie ir 3 reizes aktīvāki par acetazolamīdu (15., 16. un 19. rinda). Savukārt vājākie CA IX inhibitori ir triazoli, kuru arilaizvietotāji satur 3-amino- un 4-fluorgrupas, tie ir 35 un 21 reizes vājāki inhibitori par acetazolamīdu (17. un 20. rinda).



2.75. att. 1,4-diaizvietoti 1,2,3-triazolilatvasinājumi

1,4-diaizvietoto triazolu CA inhibēšanas dati

Nr.	Savienojums 11	R	K _I (nM) CA I	K _I (nM) CA II	K _I (nM) CA IX	K _I (nM) CA XII
1.	a	Ph	6860	7760	29,0	32,0
2.	b	CO ₂ Me	8050	6330	95,0	12,0
3.	c	CO ₂ Et	8880	9210	86,0	13,0
4.	d	Me ₃ Si	6000	7200	60,0	9,0
5.	e	HOCH ₂	7200	9290	58,0	16,0
6.	f	Et ₂ NCH ₂	8110	9370	25,0	7,0
7.	g	4-F ₃ CO-C ₆ H ₄	8430	9640	74,0	14,0
8.	h	4-MeO-C ₆ H ₄	8930	9350	18,0	39,0
9.	i	3-F ₃ C-C ₆ H ₄	6710	7720	48,0	13,0
10.	j	3-MeO-C ₆ H ₄	7470	8610	49,0	21,0
11.	k	ciklopropil	>10000	>10000	60,6	5,9
12.	l	^t Bu	>10000	>10000	10,5	5,5
13.	n	(CH ₃) ₂ (OH)C	>10000	>10000	62,7	5,7
14.	m	3-Cl-C ₆ H ₄	>10000	>10000	93,1	7,6
15.	t	4-Cl-C ₆ H ₄	>10000	>10000	7,8	17,7
16.	o	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	>10000	>10000	7,9	6,3
17.	p	3-NH ₂ -C ₆ H ₄	>10000	>10000	875	9,2
18.	r	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	>10000	>10000	136	5,5
19.	s	3-F-C ₆ H ₄	>10000	>10000	9,0	6,9
20.	u	4-F-C ₆ H ₄	>10000	>10000	531	6,7

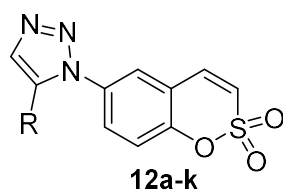
2.18. tabulā redzams, ka aizvietotāju novietojums arilgrupās ļoti ietekmē savienojumu CA IX inhibitoro aktivitāti. Piemēram, 3- un 4-trifluormetilgrupas izomēriem aromātiskajā gredzenā **11i** un **r** aktivitāte atšķiras 2,8 reizes (9. un 18. rinda), 3- un 4-hlorgrupas izomēriem **11m** un **t** – 12 reizes (14. un 15. rinda), 3- un 4-fluorgrupas izomēriem **11s** un **u** – 59 reizes (19., 20. rinda), savukārt 2- un 3-aminogrupas izomēriem **11o** un **p** atšķirība ir milzīga – 111 reizes (16. un 17. rinda).

1,4-diaizvietotie triazoli ir lieliski CA XII inhibitori, to K_I ir 5,5-39,0 nM. Spēcīgāko CA XII inhibitoru – savienojumu **11k**, **l**, **n**, **r** bioloģiskā aktivitāte ir līdzīga kā acetazolamīdam, kura K_I=5,7 nM (11.-13. un 18. rinda). Vājākie CA XII inhibitori 1,4-diaizvietoto triazolu rindā ir fenilaizvietotāju saturošais savienojums **11a** un 4-metoksiarilgrupu saturošais savienojums **11h**, to K_I ir 32,0 un 39,0 nM (1. un 8. rinda), taču šīs aktivitātes tāpat ir labas.

1,5-diaizvietoto triazolilatvasinājumu **12a-k** (2.76. att.) bioloģiskās aktivitātes apkopotas 2.19. tabulā. Atšķirībā no 1,4-diaizvietotajiem triazolīem **12** neviens no 1,5-diaizvietotajiem triazolīem **12** neinhībē citosoliskās CA I un CA II izoformas, tie inhībē vēža šūnās sastopamās CA IX (K_I=7,2-102 nM) un CA XII (K_I=7,2-44,0 nM).

Savienojumi **12b**, **d-k** ir spēcīgāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu, kur $K_I=25$ nM. Šie savienojumi arilgredzenā satur 2-amino-, 3-metoksi-, 4-metoksi-, 3-trifluormetil-, 4-trifluormetil-, 3-fluor-, 4-fluor-, 3-hlor- 4-hlorgrupas, to inhibēšanas konstantes K_I ir 7,2-9,6 nM (2., 4-11. rinda). Savukārt fenilgrupu un 4-trifluormetoksifenilgrupu saturošie savienojumi **12a** un **c** ir vājāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu, to K_I ir 67,1 un 102 nM (1. un 3. rinda).

Aktīvākie CA XII inhibitori 1,5-diaizvietoto triazolu rindā ir savienojumi **12a**, **b**, **g**, **e**, **j**, **h**, **k**, kas arilgredzenā satur protonus, 2-amino-, 3-metoksi-, 3-trifluormetil-, 3-fluor-, 4-fluor- un 3-hlorgrupas. Visiem šiem savienojumiem $K_I < 10$ nM (1., 2., 4., 6., 8.-10. rinda), taču neviens no tiem nav aktīvāks CA XII inhibitors par acetazolamīdu, kam $K_I=5,7$ nM. Vājāka CA XII inhibitorā aktivitāte piemīt savienojumiem **12c**, **d**, **i**, **f**, kas arilgredzenā satur 4-trifluormetoksi-, 4-metoksi-, 4-trifluormetil- un 4-hlorgrupas, to K_I ir 30,1-44,0 nM. Ja CA IX inhibitoro aktivitāti vienādu aizvietotāju reģioizomēri ietekmēja minimāli, tad CA XII gadījumā atšķirības ir pamanāmākas: savienojumiem, kas arilgredzenā satur 3- un 4-metoksigrupas **12g** un **d** inhibitorā aktivitāte atšķiras 5,8 reizes (4. un 5. rinda), 3- un 4-trifluormetilgrupas saturošajiem savienojumiem **12e** un **i** – 3,4 reizes (6. un 7. rinda), 3- un 4-hlorgrupas saturošajiem savienojumiem **12k** un **f** – 3,3 reizes (10. un 11. rinda), taču 3- un 4-fluorgrupu saturošo savienojumu **12j** un **h** gadījumā atšķirības gandrīz nav (8. un 9. rinda). 1,5-diaizvietotu triazolu gadījumā vērojama tendence, ka triazoli, kas aromātiskā gredzena 3. vietā satur aizvietotājus ir aktīvāki par savienojumiem ar aizvietotājiem aromātiskā gredzena 4. vietā.



2.76. att. 1,5-diaizvietoti 1,2,3-triazolilatvasinājumi

2.19. tabula

1,5-Diaizvietoto triazolu CA inhibēšanas dati*

Nr.	Savienojums 12	R	K_I (nM) CA IX	K_I (nM) CA XII
1.	a	Ph	67,1	9,5
2.	b	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	9,5	9,2
3.	c	4-F ₃ CO-C ₆ H ₄	102	42,9
4.	g	3-MeO-C ₆ H ₄	9,1	7,6
5.	d	4-MeO-C ₆ H ₄	8,3	44,0
6.	e	3-F ₃ C-C ₆ H ₄	9,6	8,9

7.	i	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	7,2	30,1
8.	j	3-F-C ₆ H ₄	7,4	7,2
9.	h	4-F-C ₆ H ₄	8,3	7,8
10.	k	3-Cl-C ₆ H ₄	8,8	9,4
11.	f	4-Cl-C ₆ H ₄	9,4	31,2

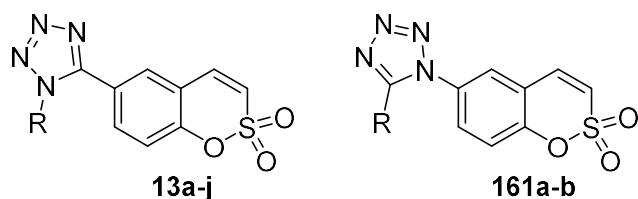
* K_i(nM) CA I un CA II > 10000

Salīdzinot līdzīgo 1,4- un 1,5-diaizvietoto triazolilreģioizomēru CA IX bioloģiskās aktivitātes, redzams, ka fenilaizvietotāja gadījumā 1,4-triazols **11a** ir 2,3 reizes aktīvāks inhibitors par 1,5-triazolu **12a**, taču CA XII gadījumā ir pretēji – 1,5-triazols **12a** ir 3,4 reizes aktīvāks par 1,4-triazolu **11a**. 1,4-triazolam **11a** piemīt arī ļoti vāja CA I un CA II inhibitorā aktivitāte (2.18. un 2.19. tabulas, 1. rindas). 1,4- un 1,5-triazoliem, kas arilgredzenā satur 2-aminogrupu **11o** un **12b**, CA IX un CA XII inhibēšanas konstantes ir līdzīgas, 1,4-diaizvietotais triazols **11o** ir nedaudz aktīvāks par 1,5-triazolu **12b** (2.18. tabula, 16. rinda, 2.19. tabula, 2. rinda). 4-triflormetoksigrupu saturošio izomēru gadījumā attiecībā uz CA IX 1,4-triazols **11g** ir 1,4 reizes aktīvāks par 1,5-triazolu **12c**, bet uz CA XII – 3,1 reizi. 1,4-triazolam **11g** piemīt arī vāja CA I un CA II inhibitorā aktivitāte (2.18. tabula, 7. rinda, 2.19. tabula, 3. rinda). 3-metoksiaizvietotāja gadījumā 1,5-triazols **12g** ir 5,4 reizes aktīvāks CA IX inhibitors par 1,4-triazolu **11j** un 2,8 reizes aktīvāks CA XII inhibitors, taču 1,4-triazols **11j** ir vājš CA I un CA II inhibitors, 1,5-triazols **12g** šos enzīmus neinhibē (2.18. tabula, 10. rinda, 2.19. tabula, 4. rinda). Arī 4-metoksiaizvietots 1,5-triazols **12d** ir aktīvāks CA IX inhibitors par 1,4-triazolu **11h** (2,2 reizes), taču CA XII inhibitorā aktivitāte tiem ir līdzīga. 1,4-izomēram **11h** atšķirībā no 1,5-izomēra **12d** piemīt CA I un CA II inhibēšanas spēja, kas gan ir vāja (2.18. tabula, 8. rinda, 2.19. tabula, 5. rinda). 3-trifluormetilaizvietotāja gadījumā 1,5-triazols **12e** ir 5 reizes aktīvāks CA IX inhibitors par 1,4-triazolu **11i**, bet tiem piemīt līdzīga bioloģiskā aktivitāte uz CA XII. Arī šajā gadījumā 1,4-triazols **11i** uzrāda vāju CA I un CA II inhibitoro aktivitāti, taču 1,5-triazols **12e** šos enzīmus neinhibē (2.18. tabula, 9. rinda, 2.19. tabula, 6. rinda). Triazolu, kas satur 4-trifluormetoksiaizvietotāju, gadījumā 1,5-triazols **12c** ir pat 18,9 reizes aktīvāks CA IX inhibitors par 1,4-izomēru **11g**, taču 1,4-triazols **11g** ir 5,5 reizes aktīvāks CA XII inhibitors. Visi četri 3- un 4-fluorgrupu saturošie izomēri **11s**, **u** un **12j**, **h** ir aktīvi CA XII inhibitori, to K_i ir līdzīgas, bet attiecībā uz CA IX gan abiem 1,5-triazoliem **12j**, **h**, gan 1,4-triazolam **11s**, kas arilgrupā satur fluoru 3. pozīcijā, inhibitorās aktivitātes ir līdzīgas, taču tā ievērojami atšķiras 1,4-triazolam **11u**, kas satur fluoru 4. pozīcijā. Tam aktivitāte ir 64 reizes

zemāka par tā 1,5-izomēru **12h** (2.18. tabula, 19.-20. rinda, 2.19. tabula, 8.-9. rinda). 3-hlorgrupu saturošo triazolilizomēru gadījumā 1,4-triazols **11m** ir 10,6 reizes aktīvāks CA IX inhibitors par 1,5-triazolu **12j**, taču tiem ir līdzīga CA XII inhibitorā aktivitāte (2.18. tabula, 14. rinda, 2.19. tabula, 10. rinda). Savukārt 4-hlor aizvietotāja gadījumā abiem 1,4- un 1,5-izomēriem **11t** un **12f** piemīt līdzīga CA IX inhibitorā aktivitāte, CA XII gadījumā 1,5-triazols **12f** ir 1,8 reizes aktīvāks (2.18. tabula, 15. rinda, 2.19. tabula, 11. rinda).

2.14.5. 1,2-benzoksatīn-2,2-dioksīda 6-tetrazolilatvasinājumi

Tetrazolilatvasinājumu **13a-j** un **161a, b** (2.77. att.) bioloģiskās aktivitātes apkopotas 2.20. tabulā. Tetrazoliem nepiemīt citosolisko CA I un CA II inhibitorā aktivitāte. To CA IX inhibēšanas konstantes ir robežās 6,5-68,6 nM. Vairums tetrazolu ir aktīvāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu: fenilgrupu saturošais tetrazols **13e**, tetrazoli **13h, g, i, d, f**, kas satur aizvietotājus arilgrupā – 4-metil-, 4-metoksi-, 4-hlor-, 3-hlor-4-fluor-, 3,4-dihlorgrupas, kā arī 1-naftilaizvietots atvasinājums **13j**. Šo savienojumu K_i ir 6,5-9,1 nM (1., 2., 4., 7.-10. rinda). Līdzīga CA IX inhibitorā aktivitāte kā acetazolamīdam ir savienojumam **13a**, kas arilgredzena 3. pozīcijā satur metilgrupu (3. rinda). Savukārt vājāki CA IX inhibitori par acetazolamīdu ir tetrazoli **13b, c**, kas arilgrupā satur 4-trifluormetil- un 3-bromaizvietotājus, kā arī neaizvietotais tetrazolilreģioizomērs **161a** un metilgrupu saturošais **161b**. Savienojumu inhibēšanas konstantes ir robežās 39,3-68,6 (5.-6., 11.-12. rinda). Spēcīgākie CA IX inhibitori tetrazolu rindā ir 1-naftilgrupu saturošais savienojums **13j** un 3-hlor-4-fluorarilgrupu saturošais savienojums **13d** ar K_i 6,5 un 6,9 nM attiecīgi (10. un 8. rinda). Savukārt vājākie CA IX inhibitori tetrazolu rindā ir savienojumi **161a**, kas ir 5-neaizvietots un **161b**, kas tetrazola gredzena 5. vietā satur metilgrupu, to K_i ir 68,6 un 65,9 nM (11. un 12. rinda). Salīdzinot izomērus, kas arilgrupas 3. un 4. pozīcijā satur metilgrupu, 4-metilatvasinājums **13h** ir 3 reizes aktīvāks CA IX inhibitors par 3-metilatvasinājumu **13a** (2., 3. rinda).



2.77. att. Tetrazolilatvasinājumi

Tetrazolu CA inhibēšanas dati*

Nr.	Savienojums	R	K _I (nM) CA IX	K _I (nM) CA XII
1.	13e	Ph	8,5	7,1
2.	13h	4-Me-C ₆ H ₄	9,1	6,1
3.	13a	3-Me-C ₆ H ₄	27,1	59,8
4.	13g	4-MeO-C ₆ H ₄	8,7	6,3
5.	13b	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	39,3	8,1
6.	13c	3-Br-C ₆ H ₄	56,8	7,3
7.	13i	4-Cl-C ₆ H ₄	8,8	4,3
8.	13d	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	6,9	5,4
9.	13f	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	8,2	13,5
10.	13j	1-naftil	6,5	5,7
11.	161a	H	68,6	6,4
12.	161b	Me	65,9	8,8

* K_I(nM) CA I un CA II > 10000

Attiecībā uz CA XII tetrazolu inhibitorās aktivitātes ir robežās 4,3-59,8 nM. Savienojums **13i**, kas arilgrupas 4. pozīcijā satur hlora atomu, ir aktīvākais CA XII inhibitors tetrazolu rindā, tas ar K_I 4,3 nM ir aktīvāks par acetazolamīdu (7. rinda). Vairumam tetrazolu piemīt līdzīga bioloģiskā aktivitāte kā acetazolamīdam: fenilgredzenu saturošajam **13e**, savienojumiem **13h**, **g**, **b-d** ar aizvietotājiem arilgrupā – 4-metil-, 4-metoksi-, 4-trifluormetil-, 3-brom-, 3-hlor-4-fluor-, 1-naftilatvasinājumam **13j**, kā arī 5-neaizvietotajam **161a** un metilatvasinājumam **161b**. Šo savienojumu K_I ir 5,4-8,8 nM (1., 2., 4.-6., 8., 10-12. rinda). 3,4-dihlorarilgrupu saturošais **13f** ir nedaudz vājāks CA XII inhibitors par acetazolamīdu, taču ar K_I 13,5 nM tas joprojām ir spēcīgs CA XII inhibitors. Vājāka CA XII inhibitorā aktivitāte piemīt 3-metilarilgrupu saturošajam **13a**, kam K_I=59,8 nM (3. rinda). Salīdzinājumā ar 4-metilarilizomēru **13h**, tas ir 9,8 reizes vājāks CA XII izomērs (2. un 3. rinda).

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Sintezētie savienojumi raksturoti, izmantojot KMR spektroskopiju. Plānslāņa hromatogrāfijai lietotas *Silica gel F₂₅₄* (*Merck*) sorbenta plāksnes. Produktu detektēšanai izmantota UV (254 nm) lampa.

Kolonnu hromatogrāfijai izmantots silikagels *Silicagel* 0,035 – 0,070 mm (*Merck*).

Apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfijā izmantots *Armen Spot Flash* šķīdumu hromatogrāfs ar kolonnu KP-C18-SH.

Sintēzēs lietotie šķīdinātāji pirms lietošanas pārdestilēti. Reakcijām nepieciešamie reaģenti iegādāti *Acros*, *AlfaAesar*, *Apollo Scientific*, *Fluorochem* un *Combi-Blocks* kompānijās.

Sausie šķīdinātāji pagatavoti, izmantojot MB-SPS MBraun šķīdinātāju attīrīšanas iekārtu ar Al₂O₃ žāvēšanas kolonnām.

¹H-KMR spektri uzņemti ar *VARIAN* 400 MHz vai *Brucker* 300 MHz spektrometru un DMSO-*d*₆ kā šķīdinātāju.

¹³C-KMR spektri uzņemti ar *VARIAN* 400 MHz spektrometru un DMSO-*d*₆ kā šķīdinātāju.

AEŠH-MS analīzes veiktas ar *Waters Alliance 2695* AEŠH iekārtu, kolonna *Xbridge* C18 (3,5 μm, 2,1×50 mm), kustīgā fāze gradients 10 % MeCN 0,01 % TFA šķīdumā līdz 95 % MeCN, plūsmas ātrums 0,50 mL/min., *Waters* 3100 masas detektors un platjoslas UV detektors.

GH-MS uzņemti, izmantojot *Agilent Technologies* 7890A sērijas gāzu hromatogrāfu, kolonna – HP-5HS (*d*_f = 0,25 μm, ID = 0,25 mm, garums – 30 m) ar *Agilent Technologies* 5975C sērijas masselektīvo detektoru.

Elementanalīze veikta ar *CARLO ERBA* firmas iekārtu *ELEMENTAL ANALYZER* EA 1108.

Rentgenstruktūranalīze veikta ar automātisko monokristālu rentgendifraktometru *Bruker Nonius Kappa CCD*. Grafīta monohromators, molibdēna rentgenstarojums ar viļņa garumu λ = 0,71073 Å.

Infrasarkanie spektri uzņemti ar *Shimadzu FTIR IR Prestige-21* spektrometru.

Augstas izšķirtspējas masspektri uzņemti ar Q-TOF *Micro* augstas izšķirtspējas masspektrometru.

KMR, IS un AIMS spektri, kā arī rentgenstruktūra uzņemti Latvijas Organiskās sintēzes institūta Fizikāli – organiskās ķīmijas laboratorijā.

3.1. Izejvielu sintēze

5-(benziloksi)-2-hidroksibenzaldehīds

1,00 g (7,24 mmol) 2,5-dihidroksibenzaldehīda pievienoja 50 mL MeCN un 0,73 g (8,65 mmol) NaHCO₃. Reakcijas maisījumu maisīja 1 st. istabas temperatūrā, tad pievienoja 0,95 mL (7,96 mmol) benzilbromīda un vārīja 5 d. Reakcijas maisījumu izlēja ledus ūdenī un ekstrahēja ar EtOAc (3×60 mL), ekstraktu mazgāja ar 1 M HCl (1×40 mL) un pies. NaCl (1×40 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Sauso atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EtOAc (3:1). Ieguva 0,66 g 5-(benziloksi)-2-hidroksibenzaldehīda un bisbenzilētā savienojuma maisījuma attiecībā 1:1,7 (pēc GH-MS), ko izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanas. MS (m/z, %): 65,1 (16); 91,1 (100); 228,1 (19) a. m. v.

3.2. Mezilātu sintēze

M1 metode. 2-hidroksibenzaldehīda atvasinājumu šķīdināja CH₂Cl₂, šķīdumam pievienoja NEt₃. Maisījumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja mezilhlorīdu. Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja H₂O un ekstrahēja ar EtOAc. Organisko slāni mazgāja ar pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, un ietvaicēja.

2-formilfenilmetilsulfonāts (160a) (lit. [148])

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksibenzaldehīda (1,50 g; 12,3 mmol), NEt₃ (2,01 mL; 14,7 mmol), MsCl (1,52 mL; 19,7 mmol) un CH₂Cl₂ (50 mL) kā dzeltenu eļļu (2,43 g, 99 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.59 (s, 3H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 10.24 (s, 1H) m. d.

6-formil-2-metoksifenilmetilsulfonāts (160b) (lit. [149])

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehīda (1,00 g; 6,57 mmol), NEt₃ (1,10 mL; 7,88 mmol), MsCl (0,82 mL; 10,6 mmol) un CH₂Cl₂ (40 mL). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EA (3:1). Ieguva 1,36 g (90 %) dzeltenas eļļas **95b**. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆,

δ): 3.52 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.43 (dd, 1H, $J=8.2, 1.7$ Hz), 7.50 (t, 1H $J=8.2$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J=8.2, 1.7$ Hz), 10.16 (s, 1H) m. d.

1-formilnaftalīn-2-ilmetilsulfonāts (160c)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksinaftalīn-1-karbaldehīda (3,00 g; 17,4 mmol), NEt₃ (2,90 mL; 20,9 mmol), MsCl (2,20 mL; 28,1 mmol) un CH₂Cl₂ (100 mL) kā rozā vielu (3,86 g; 89 %). 0,50 g iegūtās vielas pārkristalizēja no EtOH, ieguva 0,35 g baltas kristāliskas vielas **95c** ar k. t. 118-119 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1686 (C=O), 1355 (S=O), 1345 (S=O), 1174 (S=O), 1153 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.68 (s, 3H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 9.10 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 10.65 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 38.2, 121.6, 122.9, 124.8, 127.3, 128.8, 130.1, 131.9, 137.2, 151.9, 190.9 m. d. Aprēķināts: C, 57,59; H, 4,03. C₁₂H₁₀O₄S. Noteikts: C, 57,51; H, 3,80.

2,4-dihlor-6-formilfenilmetilsulfonāts (160d)

Ieguva pēc **M1** metodes no 3,5-dihlor-2-hidroksibenzaldehīda (3,00 g; 15,7 mmol), NEt₃ (2,62 mL; 18,9 mmol), MsCl (1,96 mL; 25,3 mmol) un CH₂Cl₂ (70 mL) kā baltu vielu (4,19 g; 99 %) ar k. t. 110-111 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1693 (C=O), 1350 (S=O), 1329 (S=O), 1183 (S=O), 1147 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.72 (s, 3H), 7.83 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 10.08 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 39.1, 127.2, 129.8, 132.5, 132.9, 135.4, 144.5, 186.8 m. d. Aprēķināts: C, 35,71; H, 2,25. C₈H₆Cl₂O₄S. Noteikts: C, 35,39; H, 2,33.

2-formil-4-nitrofenilmetilsulfonāts (160e) (lit. [150])

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehīda (3,00 g; 18,0 mmol), NEt₃ (2,99 mL; 21,5 mmol), MsCl (2,24 mL; 28,9 mmol) un CH₂Cl₂ (70 mL) kā dzeltenu vielu (4,38 g; 99 %) ar k. t. 90-91 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.70 (s, 3H), 7.84 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 8.62 (dd, 1H, $J=9.0, 2.9$ Hz), 10.26 (s, 1H) m. d.

4-(benziloksi)-2-formilfenilmetilsulfonāts (160f)

Ieguva pēc **M1** metodes no 5-(benziloksi)-2-hidroksibenzaldehīda un bisbenzilētā piemaisījuma maisījuma (0,66 g; 2,89 mmol), NEt₃ (0,48 mL; 3,47 mmol), MsCl (0,36 mL; 4,65 mmol) un CH₂Cl₂ (30 mL) kā produkta un bisbenzilētā savienojuma maisījumu (0,96 g), ko izmantoja nākamajā reakcijas solī. **95g**: MS (m/z, %): 65,1 (6,1); 79,0 (2,4); 91,1 (100); 306,1 (6,2) a. m. v.

2-formilfenil-1,4-diildimetilsulfonāts (160g)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2,5-dihidroksibenzaldehīda (1,00 g; 7,24 mmol), NEt₃ (2,42 mL; 17,4 mmol), MsCl (1,80 mL; 23,3 mmol) un CH₂Cl₂ (50 mL) kā gaiši rozā vielu (2,10 g; 99 %) ar k. t. 89-90 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1696 (C=O), 1361 (S=O), 1351 (S=O), 1332 (S=O), 1178 (S=O), 1162 (S=O), 1132 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.48 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 10.20 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 37.5, 37.8, 122.1, 126.1, 129.7, 130.6, 147.6, 147.9, 187.7 m. d.

4-brom-2-formilfenilmetilsulfonāts (160h) (lit. [151])

Ieguva pēc **M1** metodes no 5-brom-2-hidroksibenzaldehīda (3,00 g; 14,9 mmol), NEt₃ (2,49 mL; 17,9 mmol), MsCl (1,86 mL; 24,0 mmol) un CH₂Cl₂ (70 mL) kā dzeltenu vielu (4,10 g; 99 %) ar k. t. 76-77 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.60 (s, 3H), 7.53 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 8.04-7.98 (m, 2H), 10.16 (s, 1H) m. d.

2-formil-4-metoksifenilmetilsulfonāts (160i)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksi-5-metoksibenzaldehīda (1,50 g; 9,86 mmol), NEt₃ (1,64 mL; 11,8 mmol), MsCl (1,23 mL; 15,9 mmol) un CH₂Cl₂ (50 mL). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (1:1). Ieguva 2,22 g (98 %) dzeltenas eļļas. IS (filma, cm⁻¹): 1695 (C=O), 1369 (S=O), 1349 (S=O), 1155 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.54 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 10.18 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 37.5, 55.9, 111.8, 122.0, 125.3, 130.0, 143.3, 158.1, 188.5 m. d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₉H₁₀NaO₅S: 253,0147. Noteikts: 253,0162.

2-formil-4-jodfenilmetilsulfonāts (160j)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksi-5-jodbenzaldehīda (4,32 g; 17,4 mmol), NEt₃ (3,63 mL; 26,1 mmol), MsCl (2,17 mL; 28,0 mmol) un CH₂Cl₂ (30 mL) kā dzeltenu eļļu (5,61 g; 99 %). IS (filma, cm⁻¹): 1694 (C=O), 1369 (S=O), 1356 (S=O), 1183 (S=O), 1165 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.59 (s, 3H), 7.35–7.38 (m, 1H), 8.13–8.17 (m, 2H), 10.12 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 37.8, 93.3, 126.1, 130.7, 137.4, 144.2, 149.3, 187.6 m. d. AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₈H₇O₄SiNa: 348,9008. Noteikts: 348,9015.

5-brom-2-formilfenilmetilsulfonāts (160k)

Ieguva pēc **M1** metodes no 4-brom-2-hidroksibenzaldehīda (3,00 g; 14,9 mmol), NEt₃ (2,49 mL; 17,9 mmol), MsCl (1,39 mL; 17,9 mmol) un CH₂Cl₂ (40 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH un ieguva baltu vielu (2,91 g; 70 %) ar k. t. 95-96 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1698 (C=O), 1359 (S=O), 1333 (S=O), 1185 (S=O), 1161 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.63 (s, 3H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 10.18 (d, 1H, *J*=0.65 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 37.9, 126.8, 128.4, 128.7, 130.4, 131.2, 149.4, 187.9 m. d. Aprēķināts: C, 34,43; H, 2,53. C₈H₇BrO₄S. Noteikts: C, 34,38; H, 2,50.

3-formilbenzol-1,2-diildimetilsulfonāts (160l)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2,3-dihidroksibenzaldehīda (2,00 g; 14,5 mmol), NEt₃ (4,43 mL; 31,9 mmol), MsCl (2,47 mL; 31,9 mmol) un CH₂Cl₂ (40 mL). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 1:1. Ieguva 4,10 g (96 %) baltas vielas. IS (filma, cm⁻¹): 1700 (C=O), 1369 (S=O), 1179 (S=O), 1154 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.59 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 10.18 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 38.6, 38.9, 127.3, 128.8, 130.1, 131.6, 141.8, 141.9, 187.8 m. d. AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₉H₁₀O₇S₂Na: 316,9806. Noteikts: 316,9766.

4-formilbenzol-1,3-diildimetilsulfonāts (160m)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2,4-dihidroksibenzaldehīda (2,00 g; 14,5 mmol), NEt₃ (4,45 mL; 31,9 mmol), MsCl (2,47 mL; 31,9 mmol) un CH₂Cl₂ (40 mL). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents heksāns-EtOAc (1:1). Ieguva 4,13 g (97%) baltas vielas ar k. t. 123-124 °C. ¹H-KMR (400 MHz,

DMSO- d_6 , δ): 3.53 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 7.58 (ddd, 1H, $J=8.6, 2.2, 0.7$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 10.20 (d, 1H, $J=0.7$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 37.8, 37.9, 118.1, 121.9, 128.2, 130.7, 150.3, 153.3, 187.6. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_7\text{S}_2$: 294,9946. Noteikts: 294,9943.

2-acetilfenilmetilsulfonāts (160n) (lit. [152])

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksiacetofenona (1,77 ml; 14,7 mmol), NEt_3 (2,45 ml; 17,6 mmol), MsCl (1,83 ml; 23,67 mmol) un CH_2Cl_2 (20 mL) kā dzeltenu eļļu (2,88 g, 91 %). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.57 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H) m. d.

2-acetil-4-metoksifenilmetilsulfonāts (160o)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksiacetofenona (0,60 g; 3,61 mmol), NEt_3 (0,75 ml; 5,42 mmol), MsCl (0,45 ml; 5,81 mmol) un CH_2Cl_2 (20 mL) kā dzeltenu eļļu (0,84 g, 96 %). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.20 (dd, 1H, $J=9.0, 3.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=9.0$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 30.1, 37.6, 55.8, 114.5, 118.3, 124.7, 134.4, 139.1, 157.7, 197.8 m. d. Aprēķināts: C, 49,17; H, 4,95. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$. Noteikts: C, 48,91; H, 4,98.

2-acetil-4-nitrofenilmetilsulfonāts (160p)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-hidroksi-5-nitroacetofenona (0,60 g; 3,31 mmol), NEt_3 (0,69 ml; 4,97 mmol), MsCl (0,41 ml; 5,33 mmol) un CH_2Cl_2 (20 mL) kā dzeltenu eļļu (0,85 g, 99 %). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 7.79 (d, 1H, $J=9.0$), 8.50 (dd, 1H, $J=9.0, 2.9$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J=2,9$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 30.3, 38.4, 124.8, 125.3, 128.2, 133.9, 145.7, 150.0, 196.3 m. d. Aprēķināts: C, 41,70; H, 3,50; N, 5,40. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_6\text{S}$. Noteikts: C, 41,47; H, 3,54; N, 5,37.

3.3. 1,2-benzoksatīn-2,2-dioksīda atvasinājumu sintēze

M2 metode. Benzaldehīda 2-meziloksiatvasinājumu izšķīdināja sausā CH_2Cl_2 . Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja DBU. Maisījumu maisīja 0 °C 2 st., argona atmosfērā, tad izlēja 10% HCl /ledus maisījumā un ekstrahēja ar Et_2O . Organisko slāni

žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, un ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausā piridīnā, šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un lēnām pievienoja POCl₃. Reakcijas maisījumu maisīja 3 st. istabas temperatūrā, tad izlēja ledus ūdenī. Nogulsnes filtrēja.

1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2a)

A) 1,00 g (4,99 mmol) savienojuma **160a** pievienoja 30 mL sausa CH₂Cl₂. Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja 0,75 mL (4,99 mmol) DBU, maisīja 0 °C 2 st. argona atmosfērā, tad izlēja 10% HCl/ledus maisījumā un ekstrahēja ar Et₂O (3×30 mL), ekstraktu žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un ietvaicēja. Ieguva 0,86 g vielu **96** un **2** maisījuma. Iegūtajam savienojumu **173** un **2a** maisījumam pievienoja 10 mL piridīna, šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, lēnām pievienoja 0,60 mL (6,49 mmol) POCl₃. Reakcijas maisījumu maisīja 3 st. istabas temperatūrā, tad izlēja ledus ūdenī. Nogulsnes filtrēja un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,581 g (71%) baltas kristāliskas vielas **2** ar k. t. 82-83 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1367 (S=O), 1352 (S=O), 1182 (S=O), 1167 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.4, 118.9, 122.7, 126.3, 130.0, 132.6, 136.6, 150.8 m. d. Aprēķināts: C, 52,74; H, 3,32. C₈H₆O₃S. Noteikts: C, 52,33; H, 3,28.

B) Ieguva no 0,50 g (2,50 mmol) **160a**, 0,31 mL (2,50 mmol) TMG un 0,28 mL (2,96 mmol) POCl₃. Nogulsnes pārkristalizēja no EtOH, ieguva 0,23 g (53%) baltas kristāliskas vielas **2a** ar k. t. 82-83 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H) m. d.

C) Ieguva no 0,21 g (1,02 mmol) **160a**, 0,13 mL (1,02 mmol) DBN un 0,09 mL (0,95 mmol) POCl₃. Reakcijas maisījumu izlēja ledus ūdenī, ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL), organisko slāni mazgāja ar pies. NaCl (1×30 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,12 g (67 %) baltas kristāliskas vielas **2a** ar k. t. 82-83 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H) m. d.

D) Ieguva no 0,21 g (1,05 mmol) **160a**, 0,15 g (1,05 mmol) TBD un 0,06 mL (0,67 mmol) POCl₃. Reakcijas maisījumu izlēja ledus ūdenī, ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL), organisko slāni mazgāja ar pies. NaCl (1×30 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,074 g (39 %) baltas

kristāliskas vielas **2a** ar k. t. 82-83 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H) m. d.

8-metoksi-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2b)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160b** (5,00 g; 21,7 mmol), DBU (3,25 mL; 21,7 mmol), CH₂Cl₂ (40 mL), POCl₃ (2,55 mL; 27,3 mmol) un piridīna (22 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH un ieguva 3,57 g (78 %) baltas kristāliskas vielas **2b** ar k. t. 128-129 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1356 (S=O), 1178 (S=O), 1164 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.90 (s, 3H), 7.24 (dd, 1H, *J*=6.4, 2.8 Hz), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 56.3, 115.7, 119.6, 120.9, 122.9, 126.3, 136.7, 139.6, 148.1 m. d. Aprēķināts: C, 50,94; H, 3,80. C₉H₈O₄S. Noteikts: C, 51,01; H, 3,56.

1,2-dihidronafto[1,2-*e*][1,2]oksatiīn-1-ol-3,3-dioksīds (174c)

1,00 g (4,00 mmol) savienojuma **160c** pievienoja 30 mL sausa CH₂Cl₂. Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja 0,60 mL (4,00 mmol) DBU, maisīja 0 °C 2 st. argona atmosfērā, tad izlēja 10% HCl/ledus maisījumā un ekstrahēja ar Et₂O (3×30 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un ietvaicēja. Ieguva 0,48 g (48 %) baltas vielas **174c** ar k. t. 156-157 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3452 (S=O), 1376 (S=O), 1360 (S=O), 1175 (S=O), 1158 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.00 (dd, 1H, *J*=14.6, 4.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, *J*=14.6, 5.7 Hz), 5.79-5.85 (m, 1H), 6.18 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.31 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.54-7.70 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 8.03 (d, 1H, *J*=9.1 Hz), 8.28 (d, 1H, *J*=8.6 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.2, 63.3, 118.1, 124.9, 125.8, 127.4, 128.5, 131.1, 131.3, 147.9 m. d. Aprēķināts: C, 57,59; H, 4,03. C₁₂H₁₀O₄S. Noteikts: C, 57,79; H, 3,85.

Nafto[1,2-*e*][1,2]oksatiīn-3,3-dioksīds (2c)

0,48 g (1,91 mmol) savienojuma **174c** pievienoja 3,0 mL piridīna, šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, lēnām pievienoja 0,22 mL (2,41 mmol) POCl₃. Reakcijas maisījumu maisīja 3 st. istabas temperatūrā, tad izlēja ledus ūdenī. Nogulsnes filtrēja un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,28 g (62 %) [30 % rēķinot no mezilāta] baltas kristāliskas vielas **2c** ar k. t. 152-153 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1178 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.60 (d, 1H, *J*=9.1 Hz), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.73-

7.78 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 8.46 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J=10.6$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 113.3, 117.7, 122.0, 122.9, 126.7, 128.8, 129.0, 129.4, 130.7, 133.1, 133.8, 150.1 m. d. Aprēķināts: C, 62,06; H, 3,47. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 61,99; H, 3,32.

6,8-dihlor-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2d)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160d** (0,300 g; 1,11 mmol), DBU (0,17 mL; 1,11 mmol), CH_2Cl_2 (5 mL), POCl_3 (0,10 mL; 1,11 mmol) un piridīna (3 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,089 g (32 %) vielas ar k. t. 105-106 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1369 (S=O), 1347 (S=O), 1173 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.72 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=2.5$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 121.4, 123.4, 124.3, 128.4, 130.3, 131.9, 135.5, 145.4 m. d. Aprēķināts: C, 38,27; H, 1,61. $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 38,37; H, 1,56.

6-nitro-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2e)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160e** (3,00 g; 12,2 mmol), DBU (1,83 mL; 12,2 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL), POCl_3 (1,14 mL; 12,2 mmol) un piridīna (12 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 1,77 g (64 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 181-182 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1538 (N=O), 1367 (S=O), 1344 (S=O), 1327 (N=O), 1174 (S=O), 1132 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.72 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 8.42 (dd, 1H, $J=9.0$, 2.8 Hz), 8.73 (d, 1H, $J=2.8$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.3, 120.0, 124.1, 125.7, 127.4, 135.5, 144.9, 154.5 m. d. Aprēķināts: C, 42,29; H, 2,22; N, 6,17. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_5\text{S}$. Noteikts: C, 42,61; H, 2,42; N, 6,03.

6-(benziloksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2f)

Ieguva pēc **M2** metodes no savienojuma **160f** un bisbenzilētā piemaisījuma maisījuma (0,96 g), DBU (0,47 mL; 3,12 mmol), CH_2Cl_2 (19 mL), POCl_3 (0,25 mL; 2,68 mmol) un piridīna (15 mL). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EtOAc (2:1). Ieguva 0,12 g (36 %) dzeltenas vielas ar k. t. 150-151 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1361 (S=O), 1348 (S=O), 1173 (S=O), 1160 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.15 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=9.1$, 3.1 Hz), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J=10.3$ Hz) m. d.

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 69.9, 114.8, 119.0, 119.5, 119.6, 123.2, 127.8, 128.0, 128.5, 136.3, 136.5, 144.6, 155.8 m. d. Aprēķināts: C, 62,49; H, 4,20. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$. Noteikts: C, 62,45; H, 4,17.

2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il-metilsulfonāts (2g)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160g** (0,50 g; 1,70 mmol), DBU (0,25 mL; 1,70 mmol), CH_2Cl_2 (35 mL), POCl_3 (0,21 mL; 2,21 mmol) un piridīna (10 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,254 g (54%) baltas kristāliskas vielas ar k. t. 130-131°C. IS (KBr, cm^{-1}): 1375 (S=O), 1363 (S=O), 1185 (S=O), 1170 (S=O), 1139 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.47 (s, 3H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.78-7.80 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 37.5, 120.0, 120.4, 123.5, 123.6, 126.3, 135.7, 146.0, 149.1 m. d. Aprēķināts: C, 39,12; H, 2,92. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$. Noteikts: C, 38,97; H, 2,64.

6-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2h)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160h** (1,09 g; 3,90 mmol), DBU (0,58 mL; 3,90 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL), POCl_3 (0,46 mL; 4,91 mmol) un piridīna (12 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,641 g (63 %) baltas kristāliskas vielas ar k. t. 143-144 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1363 (S=O), 1342 (S=O), 1168 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.44 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J=8.8, 2.5$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=2.5$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 118.0, 120.7, 123.7, 132.2, 134.9, 135.4, 149.9 m. d. Aprēķināts: C, 36,80; H, 1,93. $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 36,96; H, 1,94.

6-metoksi-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2i)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160i** (1,50 g; 6,51 mmol), DBU (0,97 mL; 6,51 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL), POCl_3 (1,21 mL; 13,0 mmol) un piridīna (10 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši brūnus kristālus (1,05 g, 76 %) ar k. t. 115-116 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1343 (S=O), 1165 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.80 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz) m.

d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 55.8, 113.7, 118.3, 119.5, 119.6, 123.2, 136.4, 144.5, 156.8. m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_8\text{NaO}_4\text{S}$: 235,0041. Noteikts: 235,0070.

6-jod-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2j)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160j** (3,00 g; 9,20 mmol), DBU (1,38 mL; 9,20 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL), POCl_3 (1,72 mL; 18,4 mmol) un piridīna (30 mL) kā dzeltenu vielu (2,00 g, 71 %) ar k. t. 140-141 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1369 (S=O), 1171 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.27 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=8.7, 2.3$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J=2.3$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 90.5, 120.7, 120.9, 123.5, 135.4, 138.0, 140.7, 150.5 m. d. Aprēķināts: C, 31,19; H, 1,64. $\text{C}_8\text{H}_5\text{IO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 31,46; H, 1,69.

5-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2k)

2-brom-6-hidroksibenzaldehīda (2,88 g; 14,3 mmol) šķīdumam CH_2Cl_2 (20 mL) pievienoja NEt_3 (3,00 mL; 21,5 mmol). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja mezilhlorīdu (1,66 mL; 21,5 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 st. Pievienoja H_2O un ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūto maisījumu šķīdināja DMF (8 mL) un pievienoja K_2CO_3 (3,95 g; 28,6 mmol). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 16 st. Tad pievienoja 10 % HCl un iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūto eļļu šķīdināja piridīnā (5 mL), atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja POCl_3 (1,73 mL; 18,6 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 st., tad izlēja ledus ūdenī. Nogulsnes filtrēja un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši brūnus kristālus (1,69 g, 45 %) ar k. t. 88-90 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1365 (S=O), 1344 (S=O), 1168 (S=O), 1139 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.49-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.73-7.78 (m, 2H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 118.6, 118.9, 123.2, 124.5, 130.5, 133.6, 135.0, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 36,80; H, 1,93. $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 36,72; H, 1,96.

7-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2l)

Mezilātu **160k** (1,50 g; 5,37 mmol) un K_2CO_3 (1,49 g; 10,7 mmol) suspendēja sausā DMF (6 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 16 st. Tad pievienoja 10 % HCl un iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūto eļļu šķīdināja piridīnā (3 mL), atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja $POCl_3$ (0,33 mL; 3,59 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 st., tad izlēja ledus ūdenī. Nogulsnes filtrēja un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva brūnas adatas (0,614 g, 44 %) ar k. t. 120-122 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1360 (S=O), 1170 (S=O), 1136 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 7.58 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.82-7.83 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 118.1, 121.6, 122.8, 124.8, 129.5, 131.4, 136.0, 151.0 m. d. Aprēķināts: C, 36,80; H, 1,93. $C_8H_5BrO_3S$. Noteikts: C, 36,92; H, 1,93.

8-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (2m)

3-brom-2-hidroksibenzaldehīdu (1,44 g; 7,16 mmol) šķīdināja CH_2Cl_2 (15 mL), pievienoja NEt_3 (1,49 mL; 10,7 mmol). Maisījumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja MsCl (0,75 mL; 10,7 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja H_2O (15 mL), maisījumu ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausā CH_2Cl_2 (20 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja DBU (1,18 mL; 7,88 mmol), maisīja 0 °C 50 min. Maisījumu izlēja 10 % HCl/ledus maisījumā, ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (3×25 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja piridīnā (8 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja $POCl_3$ (0,95 mL; 10,2 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 st., tad izlēja ledus ūdenī un nogulsnes filtrēja un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva brūnus kristālus (0,939 g, 50 %) ar k. t. 146-148 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1369 (S=O), 1352 (S=O), 1165 (S=O), 1150 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 7.35-7.40 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.88-7.91 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 111.2, 120.6, 123.3, 127.4, 129.5, 135.6, 136.5, 147.5 m. d. Aprēķināts: C, 36,80; H, 1,93. $C_8H_5BrO_3S$. Noteikts: C, 36,99; H, 1,96.

2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-8-il metilsulfonāts (2n)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160l** (1,50 g; 5,10 mmol), DBU (0,76 mL, 5,10 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL), POCl₃ (0,60 mL; 6,43 mmol) un piridīna (8 mL) kā gaiši brūnu vielu (0,56 g, 40 %) ar k. t. 128-129 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1352 (S=O), 1335 (S=O), 1178 (S=O), 1162 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.54 (s, 3H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, *J*=10,4 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 38.5, 120.6, 123.4, 126.6, 126.8, 128.6, 136.4, 137.2, 143.0 m. d. Aprēķināts: C, 39,12; H, 2,92. C₉H₈O₆S₂. Noteikts: C, 39,55; H, 2,95.

1,2-benzoksatiīn-7-ol-2,2-dioksīds (177) (lit. [153])

A) Mezilātu **160m** (0,500 g; 1,70 mmol) suspendēja sausā CH₂Cl₂ (6 mL), suspensiju atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja DBU (1,53 mL; 10,2 mmol) un MsCl (0,39 mL; 5,10 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N₂ atmosfērā 20 st. Tad pievienoja 1M HCl un maisījumu ekstrahēja ar Et₂O (3×50 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents heksāns-EtOAc (1:1). Ieguva baltu vielu (0,127 g, 38 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.74 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J*=8.5, 2.3 Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.57 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 10.78 (pl. s, 1H) m. d.

B) Mezilātu **160m** (0,500 g; 1,70 mmol) un K₂CO₃ (0,940 g; 6,80 mmol) suspendēja sausā DMF (6 mL), tad pievienoja MsCl (0,13 mL; 1,70 mmol). Maisījumu maisīja 60 °C, N₂ atmosfērā 16 st. Pievienoja 1M HCl un maisījumu ekstrahēja ar Et₂O (3×50 mL). Organisko slāni mazgāja ar ūdeni (3×30 mL) un pies. NaCl (1×50 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents heksāns-EtOAc (1:1). Ieguva baltu vielu (0,098 g, 29 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.74 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J*=8.5, 2.3 Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.57 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 10.78 (pl. s, 1H) m. d.

4-metil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (179a)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160n** (3,37 g; 15,7 mmol), DBU (2,35 ml; 15,7 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL), POCl₃ (1,85 ml; 19,9 mmol) un piridīna (20 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši brūnus kristālus (1,74 g,

56 %) ar k. t. 87-88 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.38 (d, 3H, *J*=1.4 Hz), 7.39 (kv, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.61 (dt, 1H, *J*=7.8, 1.5 Hz), 7.78 (dd, 1H, *J*=7.8, 1.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 18.9, 118.7, 119.3, 120.5, 126.2, 127.2, 132.6, 145.5, 149.9 m. d. Aprēķināts: C, 55,09; H, 4,11. C₉H₈O₃S. Noteikts: C, 55,12; H, 4,23.

6-metoksi-4-metil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (179b)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160o** (0,83 g; 3,39 mmol), DBU (0,51 mL; 3,39 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL), POCl₃ (0,95 ml; 10,2 mmol) un piridīna (15 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva bezkrāsainus kristālus (0,63 g, 83 %) ar k. t. 161-162 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.37 (d, 3H, *J*=1.4 Hz), 3.84 (s, 3H), 7.16 (dd, 1H, *J*=9.0, 3.0 Hz), 7.23 (d, 1H, *J*=3.0 Hz), 7.35-7.40 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 18.9, 55.9, 111.5, 117.9, 119.7, 121.4, 143.6, 145.4, 156.8 m. d. Aprēķināts: C, 53,09; H, 4,46. C₁₀H₁₀O₄S. Noteikts: C, 53,16; H, 4,51.

4-metil-6-nitro-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (179c)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **160p** (0,86 g; 3,31 mmol), DBU (0,49 ml; 3,31 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL), POCl₃ (0,92 ml; 9,94 mmol) un piridīna (15 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši brūnus kristālus (0,63 g, 83 %) ar k. t. 148-149 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.48 (d, 3H, *J*=1.4 Hz), 7.66 (kv, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.44 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.8 Hz), 8.54 (d, 1H, *J*=2.8 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 19.0, 120.3, 120.6, 121.1, 122.8, 127.5, 144.7, 144.9, 153.7 m. d. Aprēķināts: C, 44,81; H, 2,92; N, 5,81. C₉H₇NO₅S. Noteikts: C, 44,96; H, 2,86; N, 5,72.

1,2-benzoksatiīn-6-ol-2,2-dioksīds (180)

A) Savienojumu **2i** (0,69 g; 3,25 mmol) šķīdināja sausā CH₂Cl₂ (15 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja 1 M BBr₃ šķīdumu CH₂Cl₂ (6,50 mL; 6,50 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 18 st., tad atdzesēja līdz 0 °C, lēnām pievienoja MeOH un ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EtOAc (1:1). Ieguva 0,618 g (96 %) dzeltenas vielas ar k. t. 146-147 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3498 (O-H), 1340 (S=O), 1169 (S=O), 1155 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.94 (dd, 1H, *J*= 8.9, 2.9 Hz),

7.03 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 9.93 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.1, 119.0, 119.4, 119.6, 122.8, 136.6, 143.4, 155.1 m. d. Aprēķināts: C, 48,48; H, 3,05. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{S}$. Noteikts: C, 47,54; H, 3,17.

B) Pagatavoja LDA: 0,63 mL (4,45 mmol) diizopropilamīna šķīdināja 15 mL sausa THF, reakcijas maisījumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja 2,22 mL (5,56 mmol) 2,5 M butillitija šķīduma heksānā. Maisījumu maisīja 10 min. 0 °C, argona atmosfērā. Iegūto LDA šķīdumu pievienoja 0,77 g (2,78 mmol) savienojuma **2i** šķīdumam sausā THF (35 mL). Maisījumu maisīja 5,5 st. -78 °C, argona atmosfērā. Tad reakcijas maisījumam pievienoja 20 mL pies. NH_4Cl šķīduma. Iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×40 mL) Organisko slāni mazgāja ar ūdeni (1×50 mL) un pies. NaCl šķīdumu (1×50 mL), žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 , filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – *t*-BuOMe. Ieguva 0,15 g (27 %) dzeltenas vielas. ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6.94 (dd, 1H, $J= 8.9, 2.9$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 9.93 (s, 1H) m. d.

1,2-benzoksatiīn-8-ol-2,2-dioksīds (181)

Savienojuma **2b** (1,92 g; 9,05 mmol) šķīdumu sausā CH_2Cl_2 (60 mL) atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja 1M BBr_3 šķīdumu CH_2Cl_2 (22,6 mL, 22,6 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 18 st., tad atdzesēja līdz 0 °C un lēnām pievienoja MeOH. Iegūto maisījumu ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 1:1. Ieguva baltu vielu (1,68 g, 94 %) ar k. t. 152.5-153.5 °C. IS (nujols, cm^{-1}): 3449 (O-H), 1376 (S=O), 1348 (S=O), 1158 (S=O), 1133 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.07-7.12 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 10.45 (pl. s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.7, 119.8, 120.0, 122.6, 126.2, 136.9, 138.9, 146.4 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{SNa}$: 220,9879. Noteikts 220,9869.

1,2-benzoksatiīn-6-karbonitril-2,2-dioksīds (182)

Savienojumu **2j** (0,200 g; 0,649 mmol), CuCN (0,120 g; 1,30 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,020 g; 0,016 mmol) suspendēja sausā DMF (5 mL). Suspensiju maisīja 145 °C, Ar atmosfērā 20 st., tad pievienoja EtOAc un filtrēja. Filtrātu mazgāja ar 10 % NH_3 šķīdumu, žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar

kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EtOAc (2:1) un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,106 g (79 %) baltas kristāliskas vielas ar k. t. 168-170 °C. IS (filma, cm^{-1}): 2237 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1368, ($\text{S}=\text{O}$), 1161 ($\text{S}=\text{O}$). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.68 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.69-7.76 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H, $J=8.7$, 2.0 Hz), 8.29 (d, 1H, $J=2.0$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 109.2, 117.5, 119.6, 120.0, 124.1, 134.5, 135.3, 136.2, 153.4. m. d. Aprēķināts: C, 52,17; H, 2,43; N, 6,76. $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 52,13; H, 2,44; N, 6,65.

1,2-benzoksatiīn-6-amino-2,2-dioksīds (162)

AcOH (0,46 mL), EtOH (33 mL) un H_2O (22 mL) maisījumam pievienoja savienojumu **2e** (3,04 g; 13,4 mmol) un dzelzs pulveri (4,48 g; 80,3 mmol). Maisījumu maisīja 75 °C 1 stundu, tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un pievienoja EtOAc (300 mL). EtOAc slāni mazgāja ar pies. NaHCO_3 šķīdumu, žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 , filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Ieguva 2,33 g (88 %) dzeltenas vielas ar k. t. 139-140 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 3494 (N-H), 3400 (N-H), 1361 ($\text{S}=\text{O}$), 1344 ($\text{S}=\text{O}$), 1166 ($\text{S}=\text{O}$), 1130 ($\text{S}=\text{O}$). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 5.39 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H, $J=8.7$, 2.8 Hz), 6.74 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.7$ Hz) 7.32 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=10.2$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 112.8, 117.0, 118.9, 119.3, 122.5, 137.0, 141.3, 147.0 m. d. Aprēķināts: C, 48,72; H, 3,58; N, 7,10. $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 48,71; H, 3,55; N, 6,79.

N,N,N-trimetil-1,2-benzoksatiīn-6-amonija 2,2-dioksīda jodīds (184)

Savienojuma **162** (0,200 g; 1,01 mmol) šķīdumam *N*-metil-2-pirolidinonā (15 mL) pievienoja metiljodīdu (0,38 mL; 6,06 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 48 st., tad pievienoja Et_2O līdz kolbā veidojās eļļa (150 mL). Et_2O slāni dekantēja un eļļaino jēlproduktu mazgāja ar Et_2O (3×70 mL), tad sakristalizēja ar EtOH. Ieguva dzeltenus kristālus (0,221 g, 60%) ar k. t. 167-169 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1368 ($\text{S}=\text{O}$), 1350 ($\text{S}=\text{O}$), 1156 ($\text{S}=\text{O}$). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.65 (s, 9H), 7.75 (s, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=9.4$ Hz), 8.24 (dd, 1H, $J=9.4$, 3.2 Hz), 8.43 (d, 1H, $J=3.2$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 56.6, 119.3, 120.1, 122.7, 124.4, 125.1, 135.5, 144.3, 150.7 m. d. Aprēķināts: C, 35,98; H, 3,84; N, 3,81. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 35,90; H, 3,71; N, 3,83.

2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-ilazīds (163)

Savienojumu **162** (2,50 g; 12,7 mmol) izšķīdināja trifluoretiķskābē (16 mL). Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, lēnām pievienoja NaNO₂ (0,964 g; 13,8 mmol), maisīja 0 °C temperatūrā 30 min. NaN₃ (0,826 g; 12,7 mmol) izšķīdināja ūdenī (4,5 mL) un atdzesēja līdz 0 °C. Pagatavoto šķīdumu pievienoja reakcijas maisījumam, maisīja 1 st. 0 °C temperatūrā. Izkritušās nogulsnes filtrēja, žāvēja vakuumā. Ieguva 2,52 g (89 %) oranžas cietas vielas ar k. t. 113,5-114,5 °C. IS (filma, cm⁻¹): 2116 (N₃), 1364 (S=O), 1288 (S=O), 1173 (S=O), 1125 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.31 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.8 Hz), 7.49 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 7.59 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.69 (d, 1H, *J*=10.4 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.9, 120.0, 120.1, 123.6, 135.8, 137.5, 141.3, 147.0 m. d. Aprēķināts: C, 43,05; H, 2,26; N, 18,83. C₈H₅N₃O₃S. Noteikts: C, 42,73; H, 2,32; N, 18,69.

3-brom-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (185)

Savienojumam **2a** (1,20 g; 6,59 mmol) un *N*-bromsukcīnimīdam (2,58 g; 14,5 mmol) pievienoja sausu DMF (6 mL). Reakcijas maisījumu maisīja 80 °C, Ar atmosfērā 20 st. Maisījumam pievienoja H₂O (15 mL), ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni mazgāja ar pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūto maisījumu ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1 un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva dzeltenus kristālus (0,894 g, 52 %) ar k. t. 93-95 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1172 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.47 (td, 1H, *J*=7.6, 1.2 Hz), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.21 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 112.1, 118.6, 120.3, 127.0, 129.5, 132.6, 137.7, 149.8 m. d. Aprēķināts: C, 36,80; H, 1,93. C₈H₅BrO₃S. Noteikts: C, 36,68; H, 1,91.

2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-4-iltrifluormetilsulfonāts (186)

1,2-benzoksatiīn-4(3H)-onu (**187**) (1,00 g; 5,05 mmol) šķīdina sausā CH₂Cl₂ (20 mL). Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja NEt₃ (1,05 mL; 7,57 mmol) un Tf₂O (1,27 mL; 7,57 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 2 st. Pievienoja H₂O (15 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3×20 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1 un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 1,55 g (93 %) baltu adatu ar k. t. 63-64 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1367 (S=O), 1339 (S=O), 1185 (S=O),

1136 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.60-7.64 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.43 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 114.9, 116.1, 117.9 (kv, *J*=321.0 Hz), 119.3, 124.8, 127.3, 135.3, 148.5, 149.7. Aprēķināts: C, 32,73; H, 1,53. C₉H₅F₃O₆S₂. Noteikts: C, 32,80; H, 1,56.

3.4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu atvasināšana. Suzuki reakcija.

M3 metode. Bromatvasinājumam vai triflātam (1 ekv.), arilborskābei (1,5 ekv.), K₃PO₄ (2 ekv.) un Pd(PPh₃)₄ (0,05 ekv.) pievienoja sausu toluolu (0,5 mL/mmol). Maisījumu maisīja 100 °C, Ar atmosfērā 18 st. Pievienoja EtOAc, suspensiju filtrēja caur celītu un filtrātu ietveicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (3:1).

3-arilatvasinājumi:

3-fenil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (4a)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **185** (0,200 g; 0,766 mmol), fenilborskābes (0,140 g; 1,15 mmol), K₃PO₄ (0,325 g; 1,53 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu kristālisku vielu (0,151 g, 76 %) ar k. t. 203-205 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1363 (S=O), 1165 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.47 (td, 1H, *J*=7.5, 1.2 Hz), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.7 Hz), 7.92 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.2, 120.3, 126.6, 127.5, 129.2, 129.6, 130.1, 130.3, 132.0, 132.3, 135.2, 150.1 m. d. Aprēķināts: C, 65,10; H, 3,90. C₁₄H₁₀O₃S. Noteikts: C, 64,72; H, 3,89.

3-(3,4-dihlorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (4b)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **185** (0,200 g; 0,766 mmol), 3,4-dihlorfenilborskābes (0,219 g; 1,15 mmol), K₃PO₄ (0,325 g; 1,53 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva pelēku vielu (0,190 g, 76 %) ar k. t. 210-212 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1363 (S=O), 1166 (S=O), 1152 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.50 (td, 1H, *J*=7.5, 1.2 Hz), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H, *J*=8.4, 2.1 Hz), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=2.1 Hz), 8.09 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.3, 120.0, 126.8, 127.6, 129.2, 130.1, 130.6, 131.3, 132.1, 132.4, 132.8, 132.9,

133.9, 150.2 m. d. Aprēķināts: C, 51,39; H, 2,46. C₁₄H₈Cl₂O₃S. Noteikts: C, 51,40; H, 2,55.

3-(4-*terc*-butilfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (4c)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **185** (0,200 g; 0,766 mmol), 4-*terc*-butilfenilborskābes (0,205 g; 1,15 mmol), K₃PO₄ (0,325 g; 1,53 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu kristālisku vielu (0,188 g, 78 %) ar k. t. 163-165 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1360 (S=O), 1332 (S=O), 1169 (S=O), 1154 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.32 (s, 9H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H, *J*=7.7, 1.6 Hz), 7.86 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 30.9, 34.6, 118.2, 120.3, 126.0, 126.6, 126.8, 127.3, 130.2, 131.2, 132.1, 135.2, 150.1, 152.9 m. d. Aprēķināts: C, 68,76; H, 5,77. C₁₈H₁₈O₃S. Noteikts: C, 68,57; H, 5,80.

3-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (4d)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **185** (0,200 g; 0,766 mmol), 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,218 g; 1,15 mmol), K₃PO₄ (0,325 g; 1,53 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva brūnas adatas (0,147 g, 59 %) ar k. t. 113-115 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1358 (S=O), 1335 (S=O), 1167 (S=O), 1133 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.50 (td, 1H, *J*=7.5, 1.2 Hz), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.12 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.3, 120.1, 123.8 (kv, *J*=272.6 Hz), 124.1 (kv, *J*=3.9 Hz), 126.6 (kv, *J*=3.9 Hz), 126.8, 130.0 (kv, *J*=32.1 Hz), 130.4, 130.6, 130.7, 131.5 (kv, *J*=1.2 Hz), 132.8, 133.4, 133.9, 150.3 m. d. Aprēķināts: C, 55,21; H, 2,78. C₁₅H₉F₃O₃S. Noteikts: C, 55,21; H, 2,83.

4-arilatvasinājumi:

4-fenil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (5a)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **186** (0,200 g; 0,606 mmol), fenilborskābes (0,111 g; 0,908 mmol), K₃PO₄ (0,257 g; 1,21 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,035 g; 0,0303 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu vielu (0,090 g, 57 %) ar k. t. 126-127 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1341 (S=O), 1161 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.27-7.31 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H),

7.47-7.51 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 5H), 7.63-7.69 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.3, 119.9, 120.2, 126.3, 128.96, 129.02, 129.1, 130.3, 132.9, 134.1, 148.0, 150.5 m. d. Aprēķināts: C, 65,10; H, 3,90. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 65,01; H, 3,96.

4-(3,4-dihlorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (5b)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **186** (0,200 g, 0,606 mmol), 3,4-dihlorfenilborskābes (0,173 g; 0,908 mmol), K_3PO_4 (0,257 g; 1,21 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,035 g; 0,0303 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu vielu (0,132 g, 67 %) ar k. t. 184-185 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1374 (S=O), 1337 (S=O), 1170 (S=O), 1132 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.32 (dd, 1H, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=8.3, 2.1$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J=8.3, 1.2$ Hz), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.3, 119.9, 121.0, 126.5, 128.9, 129.4, 131.0, 131.8, 133.07, 133.12, 134.6, 145.6, 150.4 m. d. Aprēķināts: C, 51,39; H, 2,46. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 51,21; H, 2,50.

4-(4-terc-butilfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (5c)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **186** (0,200 g; 0,606 mmol), 4-terc-butilfenilborskābes (0,162 g; 0,908 mmol), K_3PO_4 (0,257 g; 1,21 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,035 g; 0,0303 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltas adatas (0,122 g, 64 %) ar k. t. 146-148 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1373 (S=O), 1339 (S=O), 1169 (S=O), 1145 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.34 (s, 9H), 7.32 (dd, 1H, $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 4H), 7.63-7.68 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 31.0, 34.6, 119.3, 119.4, 120.2, 125.8, 126.3, 128.8, 129.2, 131.3, 132.8, 147.9, 150.5, 153.1 m. d. Aprēķināts: C, 68,76; H, 5,77. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 68,73; H, 5,78.

4-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (5d)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **186** (0,200 g; 0,606 mmol), 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,172 g; 0,908 mmol), K_3PO_4 (0,257 g; 1,21 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,035 g; 0,0303 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu vielu (0,114 g, 58 %) ar k. t. 173-175 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1367 (S=O), 1163 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.24 (dd, 1H $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.39-7.44 (m, 1H),

7.58 (dd, 1H, $J=8.2, 1.2$ Hz), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.3, 120.0, 121.1, 123.8 (kv, $J=273.2$ Hz), 125.7 (kv, $J=3.8$ Hz), 126.5, 126.9 (kv, $J=3.8$ Hz), 128.8, 129.7 (kv, $J=32.2$ Hz), 130.1, 133.0, 133.3 (kv, $J=1.2$ Hz), 135.1, 146.5, 150.4 m. d. Aprēķināts: C, 55,21; H, 2,78. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 55,26; H, 2,86.

5-arilatvasinājumi:

5-fenil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (6a)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **2k** (0,200 g; 0,766 mmol), fenilborskābes (0,140 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva sudrabbaltas adatas (0,175 g, 66 %) ar k. t. 125-127 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1372 (S=O), 1169 (S=O), 1130 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.30 (dd, 1H, $J=10.5, 0.6$ Hz), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.44 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.67 (t, 1H, $J=8.0$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 116.7, 117.8, 122.9, 127.4, 128.5, 128.8, 129.6, 132.3, 134.7, 137.2, 142.5, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 65,10; H, 3,90. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 65,09; H, 3,86.

5-(3,4-dihlorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (6b)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **2k** (0,200 g; 0,766 mmol), 3,4-dihlorfenilborskābes (0,219 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva brūnus kristālus (0,126 g, 50 %) ar k. t. 198-200 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1361 (S=O), 1160 (S=O), 1133 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.35-7.39 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=8.2$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 116.8, 118.5, 123.2, 127.5, 130.0, 130.8, 131.4, 131.50, 131.52, 132.4, 134.4, 137.9, 139.8, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 51,39; H, 2,46. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 51,20; H, 2,49.

5-(4-*terc*-butilfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (6c)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **2k** (0,200 g; 0,766 mmol), 4-*terc*-butilfenilborskābes (0,205 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol) kā baltu vielu (0,168 g, 70 %) ar k. t. 135-137 °C. IS (filma,

cm⁻¹): 1373 (S=O), 1169 (S=O), 1130 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.34 (s, 9H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, *J*=7.7, 1.1 Hz), 7.42 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.66 (t, 1H, *J*=8.0 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 31.0, 34.4, 116.7, 117.5, 122.7, 125.6, 127.4, 129.4, 132.3, 134.4, 134.9, 142.4, 151.0, 151.4 m. d. Aprēķināts: C, 68,76; H, 5,77. C₁₈H₁₈O₃S. Noteikts: C, 68,94; H, 5,86.

5-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (6d)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **2k** (0,200 g; 0,766 mmol), 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,218 g; 1,15 mmol), K₃PO₄ (0,325 g; 1,53 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši brūnu vielu (0,148 g, 59 %) ar k. t. 103-105 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1375 (S=O), 1335 (S=O), 1169 (S=O), 1129 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.30 (dd, 1H, *J*=10.4, 0.4 Hz), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.9, 118.5, 123.3, 124.0 (kv, *J*=272.3 Hz), 125.2 (kv, *J*=3.9 Hz), 126.0 (kv, *J*=3.9 Hz), 127.7, 129.6 (kv, *J*=31.7 Hz), 129.9, 132.4, 133.9 (kv, *J*=1.1 Hz), 134.3, 138.3, 140.8, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 55,21; H, 2,78. C₁₅H₉F₃O₃S. Noteikts: C, 55,10; H, 2,78.

6-arilatvasinājumi:

M4 metode. Jodīdu **2j** (0,200 g; 0,649 mmol), arilborskābi (0,974 mmol), K₃PO₄ (0,276 g; 1,30 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,022 g; 0,0195 mmol) suspendēja sausā toluolā (5 mL). Suspensiju maisīja 100 °C, argona atmosfērā 20 st., tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un pievienoja EtOAc (10 mL). Iegūto maisījumu filtrēja caur celītu un celīta slāni mazgāja ar EtOAc (20 mL) filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (4:1) un pārkristalizēja no EtOH.

6-fenil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7a)

Ieguva pēc **M4** metodes no fenilborskābes (0,119 g; 0,974 mmol) kā baltus kristālus (0,092 g, 55 %) ar k. t. 123-124 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1368 (S=O), 1340 (S=O), 1169 (S=O), 1132 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.39-7.44 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.88 (dd, 1H, *J*=8.5, 2.3 Hz), 8.05 (d, 1H, *J*=2.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR

(100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.0, 119.2, 123.0, 126.8, 128.1, 128.2, 129.1, 130.6, 136.6, 138.2, 138.3, 150.1 m. d. Aprēķināts: C, 65,10; H, 3,90. C₁₄H₁₀O₃S. Noteikts: C, 64,79; H, 3,79.

6-(3,4-dihlorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7b)

Ieguva pēc **M4** metodes no 3,4-dihlorfenilborskābes (0,186 g; 0,974 mmol) kā baltus kristālus (0,111 g, 52 %) ar k. t. 146-147 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1368 (S=O), 1173 (S=O), 1138 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.54 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H, $J=8.6, 2.3$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=2.3$ Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.1, 119.3, 123.2, 127.0, 128.5, 128.6, 130.8, 130.9, 131.1, 131.9, 135.5, 136.4, 138.8, 150.6 m. d. Aprēķināts: C, 51,39; H, 2,46. C₁₄H₈Cl₂O₃S. Noteikts: C, 51,67; H, 2,46.

6-(4-*terc*-butilfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7c)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-*terc*-butilfenilborskābes (0,173 g; 0,974 mmol) kā brūnus kristālus (0,111 g, 54 %) ar k. t. 135-136 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1364 (S=O), 1173 (S=O), 1137 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.32 (s, 9H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J=8.6, 2.3$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=2.3$ Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 31.0, 34.3, 118.9, 119.2, 123.0, 125.9, 126.5, 127.9, 130.4, 135.4, 136.7, 138.1, 149.9, 150.6 m. d. Aprēķināts: C, 68,76; H, 5,77. C₁₈H₁₈O₃S. Noteikts: C, 68,33; H, 5,51.

6-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7d)

Ieguva pēc **M4** metodes no 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,185 g; 0,974 mmol) kā baltus kristālus (0,110 g, 52 %) ar k. t. 84-86 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1372 (S=O), 1336 (S=O), 1173 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.56 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.71-7.80 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.16 (d, 1H, $J=2.4$ Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.1, 119.3, 123.2, 123.3 (kv, $J=3.6$ Hz), 124.2 (kv, $J=272.9$ Hz), 124.6 (kv, $J=3.6$ Hz), 128.7, 129.9 (kv, $J=31.5$ Hz), 130.2, 130.9, 131.0, 136.4, 136.5, 139.3, 150.6 m. d. Aprēķināts: C, 55,21; H, 2,78. C₁₅H₉F₃O₃S. Noteikts: C, 55,13; H, 2,80.

6-[4-(trifluormetil)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7e)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-(trifluormetil)fenilborskābes (0,185 g; 0,974 mmol) kā baltus kristālus (0,108 g, 51 %) ar k. t. 106-108 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1367 (S=O), 1174 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.56-7.62 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 3H), 8.14 (d, 1H $J=2.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.2, 119.3, 123.2, 124.3 (kv, $J=272.0$ Hz), 125.9 (kv, $J=3.6$ Hz), 127.6, 128.4 (kv, $J=32.1$ Hz), 128.7, 131.0, 136.5, 136.6, 142.2, 150.8. Aprēķināts: C, 55,21; H 2,78. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 55,25; H, 2,88.

6-(4-fluorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7f)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-fluorfenilborskābes (0,136 g; 0,974 mmol) kā pelēkus kristālus (0,076 g, 42 %) ar k. t. 118-120 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1368 (S=O), 1173 (S=O), 1137 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.30-7.37 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.86 (dd, 1H, $J=8.6$, 2.4 Hz), 8.03 (d, 1H, $J=2.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.9 (d, $J=21.6$ Hz), 119.0, 119.2, 123.1, 128.1, 128.9 (d, $J=8.6$ Hz), 130.5, 134.7 (d, $J=3.1$ Hz), 136.6, 137.2, 150.1, 162.2 (d, $J=245.7$ Hz). Aprēķināts: C, 60,86; H, 3,28. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 60,74; H, 3,33.

6-[4-(trifluormetoksi)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7g)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-(trifluormetoksi)fenilborskābes (0,201 g; 0,974 mmol) kā baltus kristālus (0,106 g, 48 %) ar k. t. 76-78 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1372 (S=O), 1139 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.47-7.52 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, $J=8.6$, 2.4 Hz), 8.07 (d, 1H $J=2.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 117.6 (kv, $J=257.1$ Hz), 119.1, 119.2, 121.6, 123.1, 128.4, 128.8, 130.8, 136.5, 136.8, 137.6, 148.2 (kv, $J=1.6$ Hz), 150.4 m. d. Aprēķināts: C, 52,63; H, 2,65. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$. Noteikts: C, 52,52; H, 2,80.

6-(2-metilfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7h)

Ieguva pēc **M4** metodes no 2-metilfenilborskābes (0,132 g; 0,974 mmol) kā zaļganus kristālus (0,083 g, 47 %) ar k. t. 122-123 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1368 (S=O), 1172 (S=O), 1135 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.24 (s, 3H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H) m. d. ^{13}C -

KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 20.1, 118.3, 118.7, 122.9, 126.1, 128.0, 129.6, 130.3, 130.5, 133.0, 134.8, 136.5, 139.2, 139.3, 149.7 m. d. Aprēķināts: C, 66,16; H, 4,44. C₁₅H₁₂O₃S. Noteikts: C, 65,75; H, 4,48.

6-[4-(propān-2-iloksi)fenil]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7i)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-izo-propoksifenilborskābes (0,175 g; 0,974 mmol) kā brūnas adatas (0,106 g, 52 %) ar k. t. 101-102 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1173 (S=O), 1137 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.29 (d, 6H, *J*=6.0 Hz), 4.67 (septets, 1H, *J*=6.0 Hz), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.81 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.4 Hz), 7.98 (d, 1H, *J*=2.4 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 21.8, 69.3, 116.0, 118.8, 119.2, 122.9, 127.5, 128.0, 129.9, 130.2, 136.7, 138.0, 149.6, 157.6 m. d. Aprēķināts: C, 64,54; H, 5,10. C₁₇H₁₆O₄S. Noteikts: C, 64,44; H, 4,99.

Metil-3-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)benzoāts (7j)

Ieguva pēc **M4** metodes no 3-(metoksikarbonil)fenilborskābes (0,175 g; 0,974 mmol) sausā toluolā (2,5 mL) un sausā dioksānā (2,5 mL) kā šķīdinātājiem. Attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (2:1), jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltus kristālus (0,105 g, 51 %) ar k. t. 118-119 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1719 (C=O), 1369 (S=O), 1173 (S=O), 1139 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.90 (s, 3H), 7.55 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.59 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.66 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.80 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.4 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 8.01 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 8.12 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.22-8.24 (m, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.3, 119.1, 119.3, 123.1, 127.2, 128.4, 128.7, 129.7, 130.5, 130.8, 131.6, 136.5, 137.0, 138.7, 150.5, 166.0. Aprēķināts: C, 60,75; H, 3,82. C₁₆H₁₂O₅S. Noteikts: C, 60,70; H, 3,65.

6-(4-metoksifenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7k)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-metoksifenilborskābes (0,148 g; 0,974 mmol) kā gaiši brūnus kristālus (0,138 g, 74 %) ar k. t. 131-133 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1368 (S=O), 1169 (S=O), 1136 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.81 (s, 3H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.82 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.4 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=2.4 Hz) m.

d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 55.2, 114.5, 118.9, 119.2, 122.9, 127.5, 127.9, 130.0, 130.5, 136.7, 137.9, 149.6, 159.3 m. d. Aprēķināts: C, 62,49; H, 4,20. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$. Noteikts: C, 62,38; H, 4,28.

6-(4-metilfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7l)

Ieguva pēc **M4** metodes no 4-metilfenilborskābes (0,132 g; 0,974 mmol) kā gaiši brūnus kristālus (0,098 g, 55 %) ar k. t. 110-111 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1364 (S=O), 1172 (S=O), 1137 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.35 (s, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.84 (dd, 1H, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=2.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 20.7, 118.9, 119.2, 122.9, 126.6, 127.8, 129.7, 130.3, 135.3, 136.6, 137.5, 138.1, 149.9 m. d. Aprēķināts: C, 66,16; H, 4,44. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 66,00; H, 4,47.

6-(3-fluorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (7m)

Ieguva pēc **M4** metodes no 3-fluorfenilborskābes (0,136 g; 0,974 mmol) kā baltus kristālus (0,096 g; 54 %) ar k. t. 130-132 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1363 (S=O), 1179 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.22-7.28 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 5H), 7.74 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=8.7, 2.3$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J=2.3$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 113,6 (d, $J=22.6$ Hz), 114.8 (d, $J=21.0$ Hz), 119.0, 119.2, 122.9 (d, $J=2.4$ Hz), 123.1, 128.4, 130.7, 131.1 (d, $J=8.8$ Hz), 136.5, 136.8 (d, $J=2.2$ Hz), 140.6 (d, $J=8.0$ Hz), 150.5, 162.7 (d, $J=243.8$ Hz) m. d. Aprēķināts: C, 60,86; H, 3,28. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FO}_3\text{S}$. Noteikts: C, 60,76; H, 3,49.

7-arilatvasinājumi:

7-fenil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (8a)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **2l** (0,200 g; 0,766 mmol), fenilborskābes (0,140 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši pelēkas adatas (0,134 g, 68 %) ar k. t. 151-153 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1355 (S=O), 1162 (S=O), 1143 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.42-7.47 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.73-7.81 (m, 6H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 116.2, 117.8, 122.3, 124.3, 127.0, 128.8, 129.1, 130.5, 136.2, 137.7, 144.2, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 65,10; H, 3,90. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 64,92; H, 3,93

7-(3,4-dihlorfenil)-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (8b)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **21** (0,200 g; 0,766 mmol), 3,4-dihlorfenilborskābes (0,219 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $Pd(PPh_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu kristālisku vielu (0,092 g, 37 %) ar k. t. 193-195 °C. IS (nujols, cm^{-1}): 1376 (S=O), 1348 (S=O), 1174 (S=O), 1140 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 7.55 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 3H), 7.87-7.88 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=2.1$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 116.6, 118.5, 122.8, 124.5, 127.2, 128.9, 130.5, 131.1, 131.6, 132.0, 136.1, 138.2, 141.3, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 51,39; H, 2,46. $C_{14}H_8Cl_2O_3S$. Noteikts: C, 51,43; H, 2,43.

7-(4-*terc*-butilfenil)-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (8c)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **21** (0,200 g; 0,766 mmol), 4-*terc*-butilfenilborskābes (0,205 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $Pd(PPh_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol) kā gaiši oranžu vielu (0,217 g, 90 %) ar k. t. 153-155 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1368 (S=O), 1167 (S=O), 1145 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 1.31 (s, 9H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.70-7.79 (m, 6H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 31.0, 34.4, 115.9, 117.5, 122.1, 124.1, 125.9, 126.7, 130.4, 134.9, 136.2, 144.1, 151.4, 151.5 m. d. Aprēķināts: C, 68,76; H, 5,77. $C_{18}H_{18}O_3S$. Noteikts: C, 68,43; H, 5,86.

7-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (8d)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **21** (0,200 g; 0,766 mmol), 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,218 g; 1,15 mmol), K_3PO_4 (0,325 g; 1,53 mmol) un $Pd(PPh_3)_4$ (0,044 g; 0,0383 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva baltu kristālisku vielu (0,203 g, 81 %) ar k. t. 122-124 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1371 (S=O), 1337 (S=O), 1166 (S=O), 1124 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 7.56 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.71-7.84 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H, $J=8.1, 1.7$ Hz), 7.92-7.93 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 116.8, 118.4, 122.8, 123.7 (kv, $J=3.9$ Hz), 121.4 (kv, $J=272.6$ Hz), 124.7, 125.3 (kv, $J=3.9$ Hz), 130.0 (kv, $J=31.8$ Hz), 130.2, 130.6, 131.2 (kv, $J=1.3$ Hz), 136.1, 138.8, 142.4, 151.3 m. d. Aprēķināts: C, 55,21; H, 2,78. $C_{15}H_9F_3O_3S$. Noteikts: C, 55,26; H, 2,94.

8-arilatvasinājumi:

8-fenil-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (8a)

Ieguva pēc **M3** metodes no savienojuma **2m** (0,200 g; 0,766 mmol), fenilborskābes (0,140 g; 1,15 mmol), K₃PO₄ (0,325 g; 1,53 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0383 mmol) kā dzeltenu vielu (0,065 g, 33 %) ar k. t. 121-123 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1371 (S=O), 1359 (S=O), 1166 (S=O), 1138 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.43-7.58 (m, 7H), 7.64 (dd, 1H, *J*=7.8, 1.7 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J*=7.8, 1.7 Hz), 7.78 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.7, 122.8, 126.4, 128.3, 128.7, 129.2, 129.4, 131.4, 133.4, 134.5, 136.9, 147.4 m. d. Aprēķināts: C, 65,10; H, 3,90. C₁₄H₁₀O₃S. Noteikts: C, 64,59; H, 3,90.

4'-terc-butil-2-hidroksibifenil-3-karbaldeīds (190) (lit. [154])

Ieguva pēc **M3** metodes no 3-brom-2-hidroksibenzaldehīda (**189**) (0,700 g; 3,48 mmol), 4-terc-butilfenilborskābes (0,929 g; 5,22 mmol), K₃PO₄ (1,85 g; 8,70 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,201 g; 0,174 mmol) un toluola (10 mL). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EtOAc (3:1). Ieguva 0,417 g (47 %) baltas vielas. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.32 (s, 9H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.34 (s, 1H) m. d.

3',4'-dihlor-2-hidroksibifenil-3-karbaldeīds (192) (lit. [155])

3-brom-2-metoksibenzaldehīdu (**191**) (0,600 g; 2,79 mmol), 3,4-dihlorfenilborskābi (0,799 g; 4,19 mmol), K₃PO₄ (1,18 g; 5,58 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,161 g; 0,140 mmol) suspendēja sausā toluolā (20 mL). Maisījumu maisīja 100 °C, Ar atmosfērā 18 st., tad pievienoja EtOAc un maisījumu filtrēja caur celītu, filtrātu ietvaicēja. Maisījumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – PE-EtOAc (3:1). Jēlproduktu šķīdināja sausā CH₂Cl₂ (12 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja 1M BBr₃ šķīdumu CH₂Cl₂ (9,96 mL; 9,96 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 18 st., tad atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja MeOH. Ietvaicēja. Ieguva 0,550 g (73 %) baltas vielas. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.16-7.23 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 2H), 10.10 (s, 1H), 11.40 (s, 1H) m. d. AIMS (m/z): [M-H]⁻ aprēķināts C₁₄H₉O₄SCl₂: 342,9599. Noteikts: 342,9601.

3',4'-dihlor-3-formilbifenil-2-ilmetilsulfonāts (193a)

Ieguva pēc **M1** metodes no 3-(3,4-dihlorfenil)-2-hidroksibenzaldehīda (**190**) (0,650 g; 2,43 mmol), mezilhlorīda (0,28 mL; 3,65 mmol) un NEt_3 (0,51 mL; 3,65 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1. Ieguva 0,747 g (89 %) dzeltenas eļļas. IS (filma, cm^{-1}): 1373 (S=O), 1153 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 3.13 (s, 3H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 10.24-10.26 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 38.4, 128.3, 128.6, 129.7, 130.79, 130.82, 131.2, 131.3, 131.4, 134.4, 136.4, 137.2, 146.4, 188.5 m. d.

4'-terc-butil-3-formilbifenil-2-ilmetilsulfonāts (193b)

Ieguva pēc **M1** metodes no 2-formil-6-(4-terc-butilfenil)fenola (**192**) (0,365 g; 1,44 mmol), mezilhlorīda (0,17 mL; 2,15 mmol) un NEt_3 (0,30 mL; 2,15 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 5:1. Ieguva baltu vielu (0,376 g, 79 %) ar k. t. 130-132 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1695 (C=O), 1370 (S=O), 1195 (S=O), 1151 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 1.33 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.64 (td, 1H, $J=7.7$, 0.8 Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=7.6$, 1.8 Hz), 7.90 (dd, 1H, $J=7.6$, 1.8 Hz), 10.25 (d, 1H, $J=0.8$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 31.0, 34.4, 38.2, 125.5, 127.4, 128.2, 129.2, 130.8, 132.7, 136.5, 137.1, 147.2, 151.0, 188.4 m. d. Aprēķināts: C, 65,04; H, 6,06. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$. Noteikts: C, 65,02; H, 6,09.

8-(3,4-dihlorfenil)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (9b)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **193a** (0,690 g; 2,00 mmol), DBU (0,30 mL; 2,00 mmol), CH_2Cl_2 (12 mL), POCl_3 (0,30 mL; 3,20 mmol) un piridīna (9 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši dzeltenus kristālus (0,341 g, 52 %) ar k. t. 142-143 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1371 (S=O), 1169 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 7.50-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.6 Hz), 7.75-7.83 (m, 4H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 119.7, 122.9, 126.5, 128.8, 129.5, 130.2, 130.8, 131.0, 131.3, 131.4, 133.4, 135.0, 136.8, 147.3 m. d. Aprēķināts: C, 51,39; H, 2,46. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 51,14; H, 2,51.

8-(4-*terc*-butilfenil)-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (9c)

Ieguva pēc **M2** metodes no mezilāta **193b** (0,340 g; 1,02 mmol), DBU (0,17 mL; 1,13 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), POCl₃ (0,15 mL; 1,63 mmol) un piridīna (5 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva dzeltenus kristālus (0,205 g, 64 %) ar k. t. 108-110 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1166 (S=O), 1152 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.33 (s, 9H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.63 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.6 Hz), 7.71 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.6 Hz), 7.77 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 31.0, 34.4, 119.7, 122.8, 125.5, 126.4, 128.9, 129.2, 131.3, 131.6, 133.4, 136.9, 147.4, 150.8 m. d. Aprēķināts: C, 68,76; H, 5,77. C₁₈H₁₈O₃S. Noteikts: C, 68,61; H, 5,93.

3.5. 1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīda 6-acilaminoatvasinājumu sintēze

M5 metode. Aminoatvasinājumu **162** (0,200g; 1,01 mmol) izšķīdināja sausā CH₂Cl₂ (20 mL/mmol izejvielas **162**), šķīdumam pievienoja attiecīgo karbonskābes hlorīdu (1,1 ekv.) un NEt₃ (0,14 mL; 1,01 mmol). Maisīja 2 st. istabas temperatūrā, argona atmosfērā. Amīdi **10a**, **10f** un **10i** veidoja nogulsnes, kuras filtrēja. Amīdu **10b-e** un **10g-h** gadījumā reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (20 mL/mmol aminoatvasinājuma **162**) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Apvienotos ekstraktus žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja un atlikumu žāvēja vakuumā.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiin-6-il)-2-fenilacetamīds (10a)

Ieguva pēc **M5** metodes no fenilacetilhlorīda (0,15 mL; 1,12 mmol) kā dzeltenu vielu (0,280 g, 88 %) ar k. t. 184-186 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3524 (N-H), 1675 (C=O), 1363 (S=O), 1168 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.66 (s, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 4H), 7.39 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.49 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.7 Hz), 7.70 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 8.01 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 10.46 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 43.2, 118.9, 119.0, 119.7, 122.9, 123.0, 126.6, 128.3, 129.1, 135.7, 136.7, 137.0, 146.1, 169.4 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₄NO₄S: 316,0638. Noteikts: 316,0599.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiin-6-il)benzamīds (10b)

Ieguva pēc **M5** metodes no benzoilhlorīda (0,13 mL; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,153 g, 50 %) ar k. t. 223-224 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3523 (N-H), 1654 (C=O),

1369 (S=O), 1345 (S=O), 1174 (S=O), 1166 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.46 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.7 Hz), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 10.53 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.8, 118.9, 121.0, 123.0, 124.2, 127.7, 128.5, 131.9, 134.4, 136.7, 137.1, 146.5, 165.7 m. d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₅H₁₁NO₄SNa: 324,0296. Noteikts: 324,0283.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)furān-2-karboksamīds (10c)

Ieguva pēc **M5** metodes no 2-furoilhlorīda (0,11 mL; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,217 g, 74 %) ar k. t. 247-248 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3529 (N-H), 1654 (C=O), 1355 (S=O), 1349 (S=O), 1164 (S=O), 1138 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.72 (dd, 1H, *J*=3.5, 1.8 Hz), 7.37 (d, 1H, *J*=3.5 Hz), 7.44 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.52 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.84 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.5 Hz), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.15 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 10.48 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 112.3, 115.3, 118.8, 118.9, 121.0, 123.0, 124.3, 136.4, 136.7, 146.1, 146.5, 147.1, 156.3 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₃H₉NO₅S: 292,0274. Noteikts: 292,0244.

2-brom-*N*-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)benzamīds (10d)

Ieguva pēc **M5** metodes no 2-brombenzoilhlorīda (0,15 mL; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,263 g, 68 %) ar k. t. 234-235 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3220 (N-H), 1653 (C=O), 1360 (S=O), 1350 (S=O), 1163 (S=O), 1138 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.42-7.48 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.6 Hz), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.19 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 10.79 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.9, 119.0, 119.1, 120.1, 123.1, 123.4, 127.8, 128.9, 131.4, 132.8, 136.7, 136.8, 138.6, 146.6, 166.0 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₅H₁₁NO₄SBr: 379,9587. Noteikts: 379,9594.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)tiofēn-2-karboksamīds (10e)

Ieguva pēc **M5** metodes no 2-tiofēnkarbonilhlorīda (0,12 mL; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,155 g, 50 %) ar k. t. 224-225 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3366 (N-H), 1641 (C=O), 1358 (S=O), 1347 (S=O), 1166 (S=O), 1137 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.25 (dd, 1H, *J*=4.9, 3.9 Hz), 7.46 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.53 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.82 (dd, 1H, *J*=8.9, 2.7 Hz), 7.89 (dd, 1H,

$J=4.9, 1.1$ Hz), 8.04 (dd, 1H, $J=3.9, 1.1$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 10.50 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 118.8, 118.9, 121.1, 123.0, 124.2, 128.2, 129.5, 132.3, 136.6, 136.7, 139.4, 156.5, 160.1 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}_2$: 308,0051. Noteikts: 308,0070.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-2,2-dimetilpropānamīds (10f)

Ieguva pēc **M5** metodes no 2,2-dimetilpropanoilhlorīda (0,11 mL; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,278 g, 98 %) ar k. t. 182-184 °C. IS (filma, cm^{-1}): 3313 (N-H), 1664 (C=O), 1369 (S=O), 1173 (S=O), 1153 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.23 (s, 9H), 7.38 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.67-7.74 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 9.49 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 27.1, 39.2, 118.5, 118.7, 121.0, 122.9, 124.1, 136.7, 137.2, 146.1, 176.7 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$: 282,0800. Noteikts: 282,0811.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-2-jodbenzamīds (10g)

Ieguva pēc **M5** metodes no 2-jodbenzoilhlorīda (0,297 g; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,335 g, 77 %) ar k. t. 260-261 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 3218 (N-H), 1653 (C=O), 1357 (S=O), 1349 (S=O), 1169 (S=O), 1163 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.23-7.28 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 10.73 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 93.6, 119.0, 119.1, 120.0, 123.1, 123.4, 128.1, 128.2, 131.3, 136.7, 136.9, 139.1, 142.6, 146.5, 167.8 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{SI}$: 427,9454. Noteikts: 427,9425.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-metilbenzamīds (10h)

Ieguva pēc **M5** metodes no 4-metilbenzoilhlorīda (0,15 mL; 1,12 mmol) kā baltu vielu (0,140 g, 44 %) ar k. t. 234-236 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 3240 (N-H), 1646 (C=O), 1360 (S=O), 1349 (S=O), 1167 (S=O), 1140 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.39 (s, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 10.43 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 21.0, 118.7, 118.8, 121.0, 123.0, 124.2, 127.7, 129.0, 131.5, 136.8, 137.1, 142.0, 146.4, 165.5 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$: 316,0644. Noteikts: 316,0672.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)acetamīds (**10i**)

Ieguva pēc **M5** metodes no acetilhlorīda (0,08 mL; 1,12 mmol) kā dzeltenu vielu (0,237 g, 98 %) ar k. t. 197-199 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3303 (N-H), 1668 (C=O), 1358 (S=O), 1344 (S=O), 1181 (S=O), 1167 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.07 (s, 3H), 7.38 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.49 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.62 (dd, 1H, *J*=8.9, 2.7 Hz), 7.72 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 10.22 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 23.9, 118.8, 118.9, 119.5, 122.7, 122.9, 136.7, 137.2, 146.0, 168.6 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₀H₁₀NO₄S: 240,0331. Noteikts: 240,0338.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)piridīn-4-karboksamīds (**10k**)

Pagatavoja piridīn-4-karbonskābes hlorīdu: piridīn-4-karbonskābei (0,408 g; 3,31 mmol) pievienoja tionilhlorīdu (5 mL), maisīja 3 st. 70 °C temperatūrā, tad ietvaicēja. Iegūtajam piridīn-4-karbonskābes hlorīdam pievienoja amīnu **162** (0,200 g; 1,01 mmol), izšķīdinātu sausā CH₂Cl₂ (20 mL), un NEt₃ (0,14 mL; 1,01 mmol). Maisījumu maisīja 2 st. istabas temperatūrā, argona atmosfērā. Izkritušās nogulsnes filtrēja, šķīdināja etilacetātā, EtOAc slāni mazgāja ar pies. NaHCO₃ šķīdumu, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, ietvaicēja un pārkristalizēja no EtOH. Žāvēja vakuumā. Ieguva 0,179 g (58 %) gaiši brūnas kristāliskas vielas ar k. t. 200-201 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3336 (N-H), 1680 (C=O), 1363 (S=O), 1167 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.46 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.53 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 7.70 (ddd, 1H, *J*=7.7, 4.7, 1.3 Hz), 7.73 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 8.00 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.7 Hz), 8.07 (dt, 1H, *J*=7.7, 1.7 Hz), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.75-8.77 (m, 1H), 10.96 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 79.2, 118.8, 118.9, 121.1, 122.6, 123.0, 124.5, 127.2, 136.7, 138.2, 146.6, 148.5, 149.5, 162.9 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₄H₁₁N₂O₄S: 303,0440. Noteikts: 303,0452.

N-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)piridīn-3-karboksamīds (**10l**)

Pagatavoja piridīn-3-karbonskābes hlorīdu: piridīn-3-karbonskābei (0,417 g; 3,38 mmol) pievienoja tionilhlorīdu (5 mL), maisīja 3 st. 70 °C temperatūrā, tad ietvaicēja. Iegūtajam piridīn-3-karbonskābes hlorīdam pievienoja amīnu **162** (0,200 g; 1,01 mmol), izšķīdinātu sausā CH₂Cl₂ (20 mL), un NEt₃ (0,14 mL; 1,01 mmol). Maisījumu maisīja 2 st. istabas temperatūrā, argona atmosfērā. Izkritušās nogulsnes filtrēja, šķīdināja etilacetātā, EtOAc slāni mazgāja ar pies. NaHCO₃ šķīdumu, žāvēja

ar b/ū Na₂SO₄ un filtrātu ietvaicēja. Žāvēja vakuumā. Ieguva 0,168 g (55 %) dzeltenas cietas vielas ar k. t. 232-234 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 3342 (N-H), 1669 (C=O), 1363 (S=O), 1350 (S=O), 1169 (S=O), 1144 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.48 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.5 Hz), 8.19 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H, *J*=4.9, 1.6 Hz), 9.12-9.15 (m, 1H), 10.72 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 118.9, 119.0, 121.1, 123.1, 123.6, 124.2, 130.2, 135.7, 136.6, 136.7, 146.7, 148.6, 152.2, 164.2 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₄H₁₁N₂O₄S: 303,0440. Noteikts: 303,0452.

3.6 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze

M6 metode. Azīdam **163** (1 ekv.) pievienoja sausu THF (1 mL/mmol azīda **163**), DIPEA (50 ekv.), CuI (2 ekv.) un attiecīgo alkīnu (1,1 – 5,0 ekv.). Suspensiju maisīja argona atmosfērā, istabas temperatūrā 20 st., tad pievienoja pies. NH₄Cl (20 mL/mmol azīda **163**), ekstrahēja ar EtOAc (3×40 mL) un mazgāja ar pies. NaCl. Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja un filtrātu ietvaicēja.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazols (**11a**)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,142 g; 0,64 mmol), DIPEA (5,57 mL; 32 mmol), fenilacetilēna (0,08 mL; 0,70 mmol) un CuI (0,244 g; 1,28 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,111 g (53 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 239-240 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1374 (S=O), 1355 (S=O), 1179 (S=O), 1170 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.38-7.43 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.85 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.8 Hz), 8.41 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 9.35 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.7, 119.8, 120.0, 121.2, 123.5, 123.8, 125.2, 128.2, 128.9, 129.8, 134.1, 135.7, 147.3, 149.9 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₂N₃O₃S: 326,0631. Noteikts: 326,0641.

Metil-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-1,2,3-triazolil-4-karboksilāts (**11b**)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), metilpropiolāta (0,09 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (2:1).

Ieguva 0,056 g (20 %) gaiši brūnas cietas vielas ar k. t. 259 °C (sadalās). IS (KBr, cm^{-1}): 1705 (C=O), 1369 (S=O), 1156 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.90 (s, 3H), 7.71 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.19 (dd, 1H, $J=8.9, 2.9$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 9.56 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 52.1, 119.8, 120.1, 122.1, 124.1, 124.4, 127.7, 133.7, 135.8, 139.7, 150.5, 160.4 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$: 330,0161. Noteikts: 330,0159.

Etil-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazolil-4-karboksilāts (11c)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), etilpropiolāta (0,10 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,136 g (47 %) gaiši oranžas kristālisks vielas ar k. t. 192,5–193,5 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1706 (C=O), 1363 (S=O), 1358 (S=O), 1178 (S=O), 1153 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.34 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 4.38 (kv, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.19 (dd, 1H, $J=9.0, 2.5$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 9.25 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 14.2, 60.9, 119.8, 120.1, 122.0, 124.1, 124.3, 127.6, 133.7, 135.8, 139.9, 150.5, 160.0 m. d. Aprēķināts: C, 48,59; H, 3,45; N, 13,08. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Noteikts: C, 48,79; H, 3,56; N, 13,00.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-trimetilsilanil-1H-1,2,3-triazols (11d)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), trimetilsililacetilēna (0,64 mL; 4,50 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (1:1). Ieguva 0,099 g (34 %) dzeltenas cietas vielas ar k. t. 149-150 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1373 (S=O), 1175 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.33 (s, 9H), 7.68 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J=8.9, 2.8$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 8.89 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): -1.1, 119.8, 120.1, 121.5, 123.9, 129.0, 134.2, 135.9, 146.5, 149.9 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$: 322,0682. Noteikts: 322,0687.

[1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metanols (11e)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), propargilspirta (0,06 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol).

Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,085 g (34 %) gaiši brūnas kristāliskas vielas ar k. t. 179-180 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1363 (S=O), 1175 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.63 (d, 2H, *J*=5.6 Hz), 5.38 (t, 1H, *J*=5.6 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.69 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.78 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.10 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.7 Hz), 8.36 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.72 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 55.0, 119.8, 120.1, 121.2, 121.3, 123.6, 123.9, 134.4, 135.9, 149.5, 149.9 m. d. Aprēķināts: C, 47,31; H, 3,25; N, 15,05. C₁₁H₉N₃O₄S. Noteikts: C, 47,31; H, 3,29; N, 14,79.

N-{[1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil}-*N*-dietilamīns
(11f)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 3-dietilamino-1-propīna (0,14 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents EtOAc-MeOH (1:1) un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,047 g (16 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 156,5-157,5. IS (KBr, cm⁻¹): 1363 (S=O), 1344 (S=O), 1170 (S=O), 1144 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.03 (t, 6H, *J*=7.2 Hz), 2.47 (kv, 4H, *J*=7.2 Hz), 3.76 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.69 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.80 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.12 (dd, 1H, *J*=8.9, 2.5 Hz), 8.37 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 8.70 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 12.0, 46.1, 46.6, 119.8, 120.0, 121.2, 122.0, 123.6, 123.9, 134.3, 135.9, 145.4, 149.9 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₅H₁₉N₄O₃S: 335,1178. Noteikts: 335,1142.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-[4-(trifluormetoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazols
(11g)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 4-(trifluormetoksi)fenilacetilēna (0,15 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,197 g (54 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 215-216 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1378 (S=O), 1179 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.53 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.13 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.8 Hz), 8.40 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 9.41 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 120.1 (kv, *J*=256.4 Hz), 119.9, 120.2, 120.4, 121.4, 121.7, 123.7, 124.0, 127.2, 129.4, 134.1, 135.8, 146.2, 148.1 (kv, *J*=1.6 Hz), 150.5 m. d.

Aprēķināts: C, 49,88; H, 2,46; N, 10,27. C₁₇H₁₀F₃N₃O₄S. Noteikts: C, 50,07; H, 2,49; N, 10,19.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazols (11h)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 4-metoksifenilacetilēna (0,13 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (1:1), tad MeOH. Ieguva 0,107 g (33 %) dzeltenas cietas vielas ar k. t. 251-252 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1376 (S=O), 1182 (S=O), 1175 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.81 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.82-7.89 (m, 3H), 8.13 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.8 Hz), 8.39 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 9.24 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 55.2, 114.5, 118.9, 119.9, 120.1, 121.2, 122.5, 123.6, 124.0, 126.7, 134.3, 135.9, 147.5, 150.0, 159.4 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₇H₁₄N₃O₄S: 356,0705. Noteikts: 356,0714.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-[3-(trifluormetil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazols (11i)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 3-(trifluormetil)fenilacetilēna (0,14 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,246 g (69 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 231-232 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1367 (S=O), 1328 (S=O), 1184 (S=O), 1165 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.71 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.85 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.14 (dd, 1H, *J*=8.9, 2.8 Hz), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.41 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 9.55 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.8, 120.1, 120.8, 121.2, 121.5 (kv, *J*=3.8 Hz), 123.5, 123.9, 124.0 (kv, *J*=272.8 Hz), 124.7 (kv, *J*=3.8 Hz), 128.9, 129.8 (kv, *J*=31.9 Hz), 130.2, 131.0, 134.0, 135.7, 145.9, 150.1 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₇H₁₁N₃O₃F₃S: 394,0473. Noteikts: 394,0510.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-(3-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazols (11j)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 3-metoksifenilacetilēna (0,13 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,202 g (63 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 236,5-237,5 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1378 (S=O), 1183 (S=O), 1168 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.84 (s, 3H), 6.97 (dd, 1H, *J*=8.2,

2.5 Hz), 7.42 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 8.13 (dd, 1H, $J=9.0, 2.7$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 9.36 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 55.1, 110.6, 114.1, 117.6, 119.8, 120.1, 121.3, 123.7, 123.9, 130.2, 131.3, 134.2, 135.8, 147.4, 150.0, 159.7 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 356,0705. Noteikts: 356,0714.

4-ciklopropil-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazols (11k)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), ciklopropilacetilēna (0,23 mL; 2,70 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol) kā dzeltenu vielu (0,223 g, 86 %) ar k. t. 183-184 °C. IS (nujols, cm^{-1}): 1377 (S=O), 1175 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.78-0.83 (m, 2H), 0.95-1.01 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=8.9, 2.7$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.57 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6.9, 8.2, 119.7, 120.2, 120.5, 121.5, 123.9, 124.4, 134.8, 136.3, 150.3, 151.0 m. d. Aprēķināts: C, 53,97; H, 3,83; N, 14,52. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 54,26; H, 3,73; N, 14,16.

4-terc-butil-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazols (11l)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 3,3-dimetil-1-butīna (0,33 mL; 2,70 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,094 g, 34 %) ar k. t. 185-186 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1371 (S=O), 1175 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.35 (s, 9H), 7.68 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.10 (dd, 1H, $J=8.9, 2.7$ Hz), 8.33 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.64 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 30.1, 30.6, 118.6, 119.8, 120.0, 121.1, 123.5, 123.9, 134.5, 135.9, 149.8, 157.7 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 306,0912. Noteikts: 306,0930.

4-(3-hlorfenil)-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazols (11m)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 1-hlor-3-etinilbenzola (0,12 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,292 g, 90 %) ar k. t. 212-213 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1363 (S=O), 1180 (S=O), 1140 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.43-7.47 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.84 (d,

1H, $J=10.3$ Hz), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.97 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J=8.9$, 2.7 Hz), 8.39 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 9.44 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.9, 120.2, 120.8, 121.3, 123.7, 123.8, 124.0, 125.0, 128.2, 131.1, 132.1, 133.8, 134.1, 135.8, 146.1, 150.2 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$: 360,0210. Noteikts: 360,0240.

2-[1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propān-2-ols (11n)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 2-metilbut-3-īn-2-ola (0,10 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol) kā gaiši brūnu cietu vielu (0,200 g, 72 %) ar k. t. 153-154 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 3325 (O-H), 1363 (S=O), 1169 (S=O), 1140 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.54 (s, 6H), 5.29 (s, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 8.12 (dd, 1H, $J=8.9$, 2.7 Hz), 8.36 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.64 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 30.6, 67.0, 119.2, 119.8, 120.1, 121.2, 123.6, 123.9, 134.4, 135.9, 149.9, 157.2 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$: 330,0524. Noteikts: 330,0553.

2-[1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]anilīns (11o)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol), DIPEA (7,84 mL; 45 mmol), 2-etīnilanilīna (0,11 mL; 0,99 mmol) un CuI (0,343 g; 1,80 mmol) kā brūnu cietu vielu (0,303 g, 99 %) ar k. t. 195-196 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 3433 (N-H), 3342 (N-H), 1372 (S=O), 1355 (S=O), 1170 (S=O), 1142 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6.12 (pl. s, 2H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.4 Hz), 7.70 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.18 (dd, 1H, $J=9.0$, 2.7 Hz), 8.42 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 9.23 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 112.1, 116.0, 116.1, 119.8, 119.9, 120.2, 121.5, 123.9, 124.0, 127.9, 129.0, 134.2, 135.9, 148.1, 150.1 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 341,0708. Noteikts: 341,0714.

3-[1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]anilīns (11p)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,150 g; 0,67 mmol) DIPEA (5,85 mL; 33,6 mmol), 3-etīnilanilīna (0,08 mL; 0,74 mmol) un CuI (0,256 g; 1,34 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,081 g (35 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 257-258 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 3496 (N-H), 3399 (N-H), 1366 (S=O), 1345

(S=O), 1179 (S=O), 1167 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.12 (pl. s, 2H), 6.65 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 6.82 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H, *J*=7.8, 1.2 Hz), 7.70 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.83 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.18 (dd, 1H, *J*=8.9, 2.6 Hz), 8.42 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 9.22 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 112.1, 116.0, 116.1, 119.8, 119.9, 120.2, 121.5, 123.9, 124.0, 127.9, 129.0, 134.2, 135.9, 148.1, 150.1 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₃N₄O₃S: 341,0708. Noteikts: 341,0724.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-[4-(trifluormetil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazols (**11r**)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,150 g; 0,67 mmol) DIPEA (5,85 mL; 33,6 mmol), 4-(trifluormetil)fenilacetilēna (0,16 mL; 1,01 mmol) un CuI (0,256 g; 1,34 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,165 g, 63 %) ar k. t. 251-252 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1360 (S=O), 1320 (S=O), 1171 (S=O), 1133 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.71 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.77 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.89 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 8.12-8.18 (m, 3H), 8.41 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 9.52 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.9, 120.2, 121.3, 121.5, 123.8, 124.1, 124.2 (kv, *J*=272.1 Hz), 125.9, 126.1 (kv, *J*=3.8 Hz), 128.5 (kv, *J*=31.6 Hz), 134.0, 134.1, 135.8, 146.1, 150.2 m. d. Aprēķināts: C, 51,91; H, 2,56; N, 10,68. C₁₇H₁₀N₃O₃SF₃. Noteikts: C, 51,72; H, 2,59; N, 10,44.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-(3-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazols (**11s**)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,150 g; 0,67 mmol) DIPEA (5,85 mL; 33,6 mmol), 3-fluorofenilacetilēna (0,08 mL; 0,71 mmol) un CuI (0,256 g; 1,34 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,122 g, 53 %) ar k. t. 226-227 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1376 (S=O), 1176 (S=O), 1165 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.20-7.27 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.85 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.12 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.7 Hz), 8.39 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 9.42 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 112.0 (d, *J*=23.0 Hz), 115.1 (d, *J*=21.2 Hz), 119.9, 120.2, 120.7, 121.37, 121.40, 123.8, 124.0, 131.3 (d, *J*=8.5 Hz), 132.4 (d, *J*=8.7 Hz), 134.1, 135.8, 146.4 (d, *J*=2.5 Hz), 150.2, 162.6 (d, *J*=244.1 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 55,97; H, 2,94; N, 12,24. C₁₆H₁₀N₃O₃SF. Noteikts: C, 55,71; H, 2,87; N, 11,96.

4-(4-hlorfenil)-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-1,2,3-triazols (**11t**)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,150 g; 0,67 mmol) DIPEA (5,85 mL; 33,6 mmol), 4-hlorfenilacetilēna (0,101 g; 0,74 mmol) un CuI (0,256 g; 1,34 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,186 g (77 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 236–237 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1179 (S=O), 1169 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.55-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.84 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.7 Hz), 8.38 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 9.38 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.9, 120.2, 120.3, 121.4, 123.7, 124.0, 127.0, 128.9, 129.2, 132.9, 134.2, 135.8, 146.4, 150.1 m. d. Aprēķināts: C, 53,41; H, 2,80; N, 11,68. C₁₆H₁₀N₃O₃SCl. Noteikts: C, 53,22; H, 2,79; N, 11,32.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-4-(4-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazols (**11u**)

Ieguva pēc **M6** metodes no azīda **163** (0,150 g; 0,67 mmol) DIPEA (5,85 mL; 33,6 mmol), 4-fluorfenilacetilēna (0,161 g; 1,34 mmol) un CuI (0,256 g; 1,34 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,185 g, 80 %) ar k. t. 224-225 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1359 (S=O), 1179 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.32-7.39 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=8.9 Hz), 7.84 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.94-8.00 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H, *J*=8.9, 2.6 Hz), 8.39 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 9.33 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.1 (d, *J*=21.9 Hz), 119.88, 119.91, 120.2, 121.4, 123.7, 124.0, 126.6 (d, *J*=3.2 Hz), 127.4 (d, *J*=8.3 Hz), 134.2, 135.9, 146.6, 150.1, 162.4 (d, *J*=245.3 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 55,97; H, 2,94; N, 12,24. C₁₆H₁₀N₃O₃SF. Noteikts: C, 55,78; H, 2,94; N, 12,24.

3.7. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda 1,5-diaizvietotu triazolu sintēze

M7 metode. Azīdu **163** (1,0 ekv.) un attiecīgo alkīnu (1,1 – 4,8 ekv.) šķīdināja 2 mL sausa DMF. Savienojuma **12j** gadījumā pievienoja Cp*Ru(PPh₃)₂Cl (0,02 ekv.). Maisījumu maisīja 48 st. 100 °C (savienojuma **12a** gadījumā 110°C) temperatūrā, argona atmosfērā, tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un ietvaicēja. Sauso atlikumu savienojuma **5a** gadījumā attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents acetonitrils-ūdens gradients), savienojumus **12b-k** attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela. Savienojumiem **12a-b** kā eluentu izmantoja PE-EtOAc (1:1), savienojumiem **12c-k** – PE-EtOAc (2:1).

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazols (12a)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol) un fenilacetilēna (0,15 mL; 1,34 mmol) kā gaiši brūnu cietu vielu (0,070 g, 24 %) ar k. t. 162-163 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1351 (S=O), 1176 (S=O), 1136 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.32-7.35 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H, *J*=9.0, 2.6 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.98 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 8.17 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.6, 119.8, 123.7, 125.9, 127.1, 128.6, 129.0, 129.4, 129.5, 133.4, 133.8, 135.7, 137.9, 150.8 m. d. Aprēķināts: C, 59,07; H, 3,41; N, 12,92. C₁₆H₁₁N₃O₃S. Noteikts: C, 59,00; H, 3,41; N, 12,84.

2-[1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]anilīns (12b)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 2-etinilanilīna (0,14 mL; 1,23 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,174 g, 46 %) ar k. t. 181-182 °C. IS (filma, cm⁻¹): 3467 (N-H), 3369 (N-H), 1369 (S=O), 1174 (S=O), 1137 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.10 (pl. s, 2H), 6.51-6.56 (m, 1H), 6.69 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 6.90 (dd, 1H, *J*=7.7, 1.6 Hz), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.4 Hz), 7.54 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.73 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.96 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.97 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 109.9, 115.7, 116.4, 119.7, 119.8, 124.1, 126.3, 128.3, 131.2, 131.4, 134.5, 134.6, 136.1, 136.2, 147.5, 150.8 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₃N₄O₃S: 341,0708. Noteikts: 341,0717.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-[4-(trifluormetoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazols

(12c)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,200 g; 0,90 mmol) un 1-etinil-4-(trifluormetoksi)benzola (0,66 mL; 4,30 mmol) kā dzeltenu vielu (0,108 g, 29 %) ar k. t. 57-58 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1375 (S=O), 1175 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.41-7.51 (m, 4H), 7.59 (dd, 1H, *J*=6.5, 2.2 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.00 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 8.23 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.7, 119.9, 120.0 (kv, *J*=257.2 Hz), 121.5 (kv, *J*=1.0 Hz), 123.8, 125.3, 127.2, 129.4, 130.8, 133.6, 133.8, 135.7, 136.7, 148.9 (kv, *J*=1.9 Hz), 150.9 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₇H₁₀N₃O₄SF₃: 410,0422. Noteikts: 410,0408.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-(4-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazols (12d)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 4-metoksifenilacetilēna (0,29 mL; 2,24 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,111 g (28 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 135–136 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1176 (S=O), 1135 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.76 (s, 3H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.98 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 8.09 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 55.3, 114.5, 117.9, 119.6, 119.8, 123.7, 127.1, 129.4, 130.0, 132.9, 133.9, 135.7, 137.8, 150.7, 160,0 m. d. Aprēķināts: C, 57,46; H, 3,69; N, 11,82. C₁₇H₁₃N₃O₄S. Noteikts: C, 57,41; H, 3,65; N, 11,75.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-[3-(trifluormetil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazols (12e)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 3-(trifluormetil)fenilacetilēna (0,18 mL; 1,23 mmol) kā dzeltenu vielu (0,081 g, 18 %) ar k. t. 195-196 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1374 (S=O), 1340 (S=O), 1173 (S=O), 1129 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.56-7.60 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.99-8.01 (m, 1H), 8.33 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.7, 119.9, 122.2 (kv, *J*=272.7 Hz), 123.8, 125.3 (kv, *J*=3.1 Hz), 126.1 (kv, *J*=3.1 Hz), 127.0, 127.2, 129.5, 129.7 (kv, *J*=32.0 Hz), 130.1, 132.6, 133.5, 134.0, 135.6, 136.6, 151.0 m. d. Aprēķināts: C, 51,91; H, 2,56; N, 10,68. C₁₇H₁₀N₃O₃SF₃. Noteikts: C, 52,06; H, 2,64; N, 10,34.

5-(4-hlorfenil)-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-1,2,3-triazols (12f)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 4-hlorfenilacetilēna (0,306 g; 2,24 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,071 g, 18 %) ar k. t. 152-153 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1351 (S=O), 1175 (S=O), 1136 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.34-7.38 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.5 Hz), 7.62 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 8.20 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.7, 119.9, 123.7, 124.8, 127.0, 129.1, 129.3, 130.4, 133.5, 133.6, 134.4, 135.7, 136.9, 150.8 m. d. Aprēķināts: C, 53,41; H, 2,80; N, 11,68. C₁₆H₁₀N₃O₃SCl. Noteikts: C, 53,40; H, 2,78; N, 11,40.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-(3-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazols (12g)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 3-metoksifenilacetilēna (0,21 mL; 1,68 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,159 g, 40 %) ar k. t. 121-122 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1352 (S=O), 1176 (S=O), 1136 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.83–6.87 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.59 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.98 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 8.19 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 55.1, 114.1, 115.1, 119.6, 119.8, 120.7, 123.8, 127.0, 127.1, 129.5, 130.2, 133.4, 133.8, 135.7, 137.8, 150.8, 159.3 m. d. Aprēķināts: C, 57,46; H, 3,69; N, 11,82. C₁₇H₁₃N₃O₄S. Noteikts: C, 57,44; H, 3,65; N, 11,73.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazols (12h)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 4-fluorfenilacetilēna (0,269 g; 2,24 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,107 g, 28 %) ar k. t. 157-158 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1176 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.25-7.32 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.97 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 8.17 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.1 (d, *J*=22.1 Hz), 119.6, 119.8, 122,4 (d, *J*=3.2 Hz), 123.7, 127.1, 129.3, 131.1 (d, *J*=8.8 Hz), 133.4, 133.6, 135.7, 137.0, 150.8, 162.6 (d, *J*=247.7 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 55,97; H, 2,94; N, 12,24. C₁₆H₁₀N₃O₄SF. Noteikts: C, 56,17; H, 2,93; N, 11,93.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazols (12i)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol) un 4-(trifluormetil)fenilacetilēna (0,37 mL; 2,24 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,127 g, 29 %) ar k. t. 75-76 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1375 (S=O), 1326 (S=O), 1176 (S=O), 1128 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.55-7.59 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 8.30 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.7, 119.9, 123.7, 123.9 (kv, *J*=272.7 Hz), 125.9 (kv, *J*=3.8 Hz), 127.1, 129.40, 129.43, 129.5 (kv, *J*=32.0 Hz), 130.1, 133.5, 134.2, 135.6, 136.6, 151.0 m. d. Aprēķināts: C, 51,91; H, 2,56; N, 10,68. C₁₇H₁₀N₃O₃SF₃. Noteikts: C, 52,21; H, 2,72; N, 10,32.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-(3-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazols (12j)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **163** (0,250 g; 1,12 mmol), 3-fluorfenilacetilēna (0,14 mL; 1,23 mmol) un Cp*Ru(PPh₃)₂Cl (0,013 g; 0,017 mmol) kā dzeltenu vielu (0,055 g, 14 %) ar k. t. 141-142 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1176 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.09-7.13 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 8.24 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 115.7 (d, *J*=23.2 Hz), 116.4 (d, *J*=21.1 Hz), 119.7, 119.8, 123.8, 124.8 (d, *J*=2.9 Hz), 127.1, 128.1 (d, *J*=8.7 Hz), 129.4, 131.2 (d, *J*=8.6 Hz), 133.6, 133.8, 135.7, 136.8 (d, *J*=2.2 Hz), 150.9, 162.0 (d, *J*=245.3 Hz) m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₁FN₃O₃S: 344,0505. Noteikts: 344,0521.

5-(3-hlorfenil)-1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-1,2,3-triazols (12k)

Ieguva pēc **M7** metodes no azīda **92** (0,250 g; 1,12 mmol) un 3-hlorfenilacetilēna (0,17 mL; 1,34 mmol) kā dzeltenu vielu (0,121 g, 30 %) ar k. t. 177-178 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1177 (S=O), 1135 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.18-7.22 (m, 1H), 7.43 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 8.25 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.6, 119.8, 123.8, 127.1, 127.2, 128.0, 128.4, 129.4, 130.8, 133.5, 133.6, 133.9, 135.6, 136.6, 150.9 m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₁N₃O₃SCl: 360,0210. Noteikts: 360,0193.

3.8. 5-neaizvietotu tetrazolu sintēze

M8 metode. Attiecīgajam aminoatvasinājumam (1,0 ekv.), NaN₃ (1,2 ekv.) un trietilortoformiātam (savienojuma **161b** gadījumā trietilortoacetātam) (1,5 ekv.) pievienoja AcOH (3 mL/g amīna). Maisījumu maisīja 100 °C temperatūrā 4 st., tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai, izlēja ledus ūdenī un izkritušās nogulsnes filtrēja.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1H-tetrazols (161a)

Ieguva pēc **M8** metodes no amīna **162** (2,31 g; 11,7 mmol), NaN₃ (0,914 g; 14,1 mmol) un trietilortoformiāta (2,92 mL; 17,6 mmol). Jēlproduktu pārkrīstalizēja no EtOH. Ieguva 2,11 g (72 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 173,5-174,5 °C. IS

(KBr, cm^{-1}): 1369 (S=O), 1358 (S=O), 1171 (S=O), 1148 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.72 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.13 (dd, 1H, $J=9.0, 2.6$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 10.11 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 120.4, 120.7, 123.1, 124.6, 125.5, 131.8, 136.1, 143.0, 151.1 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 251,0239. Noteikts: 251,0269.

1-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-5-metil-1H-tetrazols (161b)

Ieguva pēc **M8** metodes no amīna **161** (0,400 g; 2,03 mmol), NaN_3 (0,159 g; 2,44 mmol) un trietilortoacetāta (0,56 mL; 3,05 mmol). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva 0,239 g (45 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 209,5-210,5 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1363 (S=O), 1175 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.60 (s, 3H), 7.72 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=8.7, 2.6$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J=2.6$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9.3, 119.8, 120.2, 124.0, 126.4, 128.7, 131.2, 135.6, 151.2, 152.5 m. d. Aprēķināts: C, 45,45; H, 3,05; N, 21,20. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 45,40; H, 2,99; N, 20,94.

1-(3-metilfenil)-1H-tetrazols (197a) (lit. [156])

Ieguva pēc **M8** metodes no 3-metilaniļīna (1,01 mL; 9,33 mmol), NaN_3 (0,728 g; 11,2 mmol), $(\text{EtO})_3\text{CH}$ (2,33 mL; 14,0 mmol) un AcOH (3 mL) kā zaļgandzeltenu cietu vielu (1,10 g, 73 %). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.42 (s, 3H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.53 (t, 3H, $J=7.9$ Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 10.08 (s, 1H) m. d.

1-[4-(trifluormetil)fenil]-1H-tetrazols (197b) (lit. [157])

Ieguva pēc **M8** metodes no 4-(trifluormetil)aniļīna (0,77 mL; 6,21 mmol), NaN_3 (0,48 g; 7,45 mmol), $(\text{EtO})_3\text{CH}$ (1,55 mL; 9,32 mmol) un AcOH (3 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH un ieguva 0,732 g (55 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 156-157 °C (lit. 152-157 °C [157]). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.03-8.08 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 2H), 10.24 (s, 1H) m. d.

1-(3-bromfenil)-1H-tetrazols (197c) (lit. [157])

Ieguva pēc **M8** metodes no 3-bromanilīna (0,63 mL; 5,81 mmol), NaN₃ (0,48 g; 7,45 mmol), (EtO)₃CH (1,55 mL; 9,32 mmol) un AcOH (3 mL) kā dzeltenu cietu vielu (1,01 g, 77 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.58-7.64 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 10.13 (s, 1H) m. d.

1-(3-hlor-4-fluorfenil)-1H-tetrazols (197d) (lit. [158, 159])

Ieguva pēc **M8** metodes no 3-hlor-4-fluoranilīna (1,00 g; 6,87 mmol), NaN₃ (0,536 g; 8,24 mmol), (EtO)₃CH (1,71 mL; 10,3 mmol) un AcOH (3 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH un ieguva 0,736 g (54 %) gaiši brūnas kristāliskas vielas ar k. t. 98-99 °C (lit. 97-98 °C, pārkristalizēts no propān-2-ola [159]). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.72-7.77 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 10.09 (s, 1H).

1-fenil-1H-tetrazols (197e) (lit. [157])

Ieguva pēc **M8** metodes no anilīna (1,96 mL; 21,5 mmol), NaN₃ (1,676 g; 25,8 mmol), (EtO)₃CH (5,36 mL; 32,2 mmol) un AcOH (3 mL) kā dzeltenu cietu vielu (2,21 g, 70 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.55-7.60 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 10.11 (s, 1H) m. d.

1-(3,4-dihlorfenil)-1H-tetrazols (197f) (lit. [160])

Ieguva pēc **M8** metodes no 3,4-dihloranilīna (1,00 g; 6,17 mmol), NaN₃ (0,481 g; 7,41 mmol), (EtO)₃CH (1,54 mL; 9,26 mmol) un AcOH (3 mL) kā dzeltenu cietu vielu (1,01 g, 76 %) ar k. t. 147-148 °C ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.94-7.96 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 1H), 10.14 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 121.3, 123.1; 132.0, 132.1, 132.4, 133.3, 142.5 m. d. Aprēķināts: C, 39,10; H, 1,87; N, 26,05. C₇H₄Cl₂N₄. Noteikts: C, 39,17; H, 1,95; N, 26,07.

1-(4-metoksifenil)-1H-tetrazols (197g) (lit. [157, 161])

Ieguva pēc **M8** metodes no 4-metoksianilīna (1,00 g; 8,12 mmol), NaN₃ (0,633 g; 9,74 mmol), (EtO)₃CH (2,03 mL; 12,2 mmol) un AcOH (3 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH un ieguva 1,24 g (87 %) zaļganbrūnas kristāliskas vielas ar k. t. 117-118 °C (lit. 117-118 °C [161]). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.84 (s, 3H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 9.98 (s, 1H) m. d.

1-(4-metilfenil)-1*H*-tetrazols (197h) (lit. [157, 162])

Ieguva pēc **M8** metodes no 4-metilaniļina (1,00 g; 9,33 mmol), NaN₃ (0,728 g; 11,2 mmol), (EtO)₃CH (2,33 mL; 14,0 mmol) un AcOH (3 mL). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH un ieguva 0,746 g (50 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 96-97 °C (lit. 94-95 °C, pārkristalizēts no heksāna/EtOAc maisījuma [162]). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.40 (s, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 2H), 10.05 (s, 1H) m. d.

1-(4-hlorfenil)-1*H*-tetrazols (197i) (lit. [157, 162])

Ieguva pēc **M8** metodes no 4-hloraniļina (1,00 g; 7,84 mmol), NaN₃ (0,612 g; 9,41 mmol), (EtO)₃CH (1,96 mL; 11,8 mmol) un AcOH (3 mL) kā dzeltenu cietu vielu (1,01 g, 75 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.72-7.76 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H), 10.11 (s, 1H) m. d.

1-(naftalīn-1-il)-1*H*-tetrazols (197j) (lit. [159])

Ieguva pēc **M8** metodes no naftalīn-1-amīna (1,00 g; 6,98 mmol), NaN₃ (0,545 g; 8,38 mmol), (EtO)₃CH (1,74 mL; 10,5 mmol) un AcOH (3 mL) kā brūnu cietu vielu (0,896 g, 65 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.38-7.43 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 10.01 (s, 1H) m. d.

1-[4-(propān-2-il)fenil]-1*H*-tetrazols (197k) (lit. [158])

Ieguva pēc **M8** metodes no 4-(propān-2-il)aniļina (1,01 g; 7,40 mmol), NaN₃ (0,577 g; 8,88 mmol), (EtO)₃CH (1,85 mL; 11,1 mmol) un AcOH (3 mL) kā dzeltenu cietu vielu (1,20 g, 86 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.24 (d, 6H, *J*=7.0 Hz), 3.00 (septets, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2H), 10.05 (s, 1H) m. d.

4-[4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]morfolīns (197l)

Ieguva pēc **M8** metodes no 4-(morfolīn-4-il)aniļina (1,00 g; 5,61 mmol), NaN₃ (0,438 g; 6,73 mmol), (EtO)₃CH (1,40 mL; 8,42 mmol) un AcOH (3 mL). Vielu pārkristalizēja no EtOH un ieguva 0,982 g (76 %) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 190-191 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.19-3.24 (m, 4H), 3.73-3.78 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H), 9.95 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz,

DMSO-*d*₆, δ): 47.7, 65.9, 115.2, 122.2, 125.1, 141.9, 151.7 m. d. Aprēķināts: C, 57,13; H, 5,67; N, 30,28. C₁₁H₁₃N₅O. Noteikts: C, 57,10; H, 5,62; N, 30,51.

3.9. Tetrazolu sintēze C-H aktivācijas reakcijā

M9 metode. 6-jod-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu (**2j**) (0,200 g; 0,649 mmol), attiecīgo tetrazolu **197** (2 ekv.; 1,30 mmol), Cs₂CO₃ (0,233 g; 0,714 mmol), CuI (0,124 g; 0,649 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0146 g; 0,0649 mmol) un tris(2-furil)fosfīnu (0,030 g; 0,130 mmol) suspendēja 3 mL sausa toluola. Suspensiju maisīja 40 °C temperatūrā, argona atmosfērā 20 st., tad pievienoja 20 mL EtOAc un filtrēja caur celītu. Celītu papildus mazgāja ar 20 mL EtOAc. Filtrātu ietvaicēja un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (eluents PE-EtOAc 2:1). Savienojumu **13g** un **13i** gadījumā jēlprodukti tika attīrīti ar apgrieztās fāzes kolonnu (sorbents – C₁₈ modificēts silikagels, eluents – H₂O-MeCN gradients). Iegūto vielu pārkristalizēja no EtOH.

5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1-(3-metilfenil)-1H-tetrazols (**13a**)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197a** (0,208 g; 1,30 mmol) kā dzeltenu kristālisku vielu (0,126 g, 57 %) ar k. t. 153-154 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1372 (S=O), 1350 (S=O), 1179 (S=O), 1143 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.37 (s, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.79 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.12-8.14 (m, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 20.7, 119.2, 119.3, 121.6, 123.0, 123.6, 126.3, 129.7, 131.0, 131.5, 132.4, 133.7, 135.9, 139.9, 152.2, 152.3 m. d. Aprēķināts: C, 56,46; H, 3,55; N, 16,46. C₁₆H₁₂N₄O₃S. Noteikts: C, 56,65; H, 3,53; N, 16,39.

5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1-[4-(trifluormetil)fenil]-1H-tetrazols (**13b**)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197b** (0,278 g; 1,30 mmol) kā dzeltenu kristālisku vielu (0,119 g, 46 %) ar k. t. 184-185 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1371 (S=O), 1325 (S=O), 1177 (S=O), 1130 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.56-7.58 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.82 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.11-8.13 (m, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.4, 121.4, 123.58 (kv, *J*=273.0 Hz), 123.62, 126.7, 127.2 (kv, *J*=3.6 Hz), 130.7 (kv,

$J=32.8$), 131.2, 132.8, 135.9, 137.0, 152.3, 152.5 m. d. Aprēķināts: C, 48,73; H, 2,30; N, 14,21. $C_{16}H_9F_3N_4O_3S$. Noteikts: C, 48,66; H, 2,38; N, 13,98.

1-(3-bromfenil)-5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-tetrazols (13c)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197c** (0,293 g; 1,30 mmol) kā gaiši dzeltenu kristālisku vielu (0,171 g, 65 %) ar k. t. 197-198 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1371 (S=O), 1145 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.53-7.59 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.66 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.96 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.11-8.13 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.29, 119.33, 121.4, 122.2, 123.6, 125.2, 128.8, 131.1, 131.8, 132.6, 133.8, 135.0, 135.9, 152.2, 152.5 m. d. Aprēķināts: C, 44,46; H, 2,24; N, 13,83. $C_{15}H_9BrN_4O_3S$. Noteikts: C, 44,49; H, 2,24; N, 13,73.

1-(3-hlor-4-fluorfenil)-5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-tetrazols (13d)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197d** (0,258 g; 1,30 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,118 g, 48 %) ar k. t. 174-175 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1368 (S=O), 1178 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.56 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.60 (dd, 1H, 6.6, 2.1 Hz), 7.66 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.05-8.10 (m, 2H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 118.3 (d, $J=23.0$ Hz), 119.3, 119.4, 120.9 (d, $J=19.2$ Hz), 121.3, 123.6, 127.4 (d, $J=8.6$ Hz), 128.8, 130.7 (d, $J=3.7$ Hz), 131.0, 132.6, 135.9, 152.3, 152.6, 158.4 (d, $J=251.7$ Hz) m. d. Aprēķināts: C, 47,57; H, 2,13; N, 14,79. $C_{15}H_8N_4O_3SClF$. Noteikts: C, 47,56; H, 2,06; N, 14,59.

5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1-fenil-1*H*-tetrazols (13e)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197e** (0,190 g; 1,30 mmol) kā dzeltenu kristālisku vielu (0,076 g, 36 %) ar k. t. 189-190 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1370 (S=O), 1178 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 6H), 7.78 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.09-8.12 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.2, 119.3, 121.6, 123.6, 126.0, 130.0, 130.8, 131.0, 132.5, 133.8, 135.9, 152.2, 152.4 m. d. Aprēķināts: C, 55,21; H, 3,09; N, 17,17. $C_{15}H_{10}N_4O_3S$. Noteikts: C, 55,25; H, 3,09; N, 17,08.

1-(3,4-dihlorfenil)-5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-tetrazols (13f)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197f** (0,280 g; 1,30 mmol) kā gaiši dzeltenu kristālisku vielu (0,119 g, 46 %) ar k. t. 199-200 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1372 (S=O), 1178 (S=O), 1124 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.55-7.64 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.84 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.90 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 8.08 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.11-8.13 (m, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 119.36, 119.38, 121.3, 123.6, 126.3, 128.1, 131.1, 131.9, 132.4, 132.7, 133.4, 133.9, 135.9, 152.3, 152.6 m. d. Aprēķināts: C, 45,58; H, 2,04; N, 14,18. C₁₅H₈Cl₂N₄O₃S. Noteikts: C, 45,46; H, 1,98; N, 14,12.

5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1-(4-metoksifenil)-1*H*-tetrazols (13g)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197g** (0,229 g; 1,30 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,055 g, 24 %) ar k. t. 175-176 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1370 (S=O), 1172 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.84 (s, 3H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.51-5.57 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.80 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.11 (d, 1H, *J*=1.9 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 55.6, 115.0, 119.2, 119.3, 121.8, 123.6, 126.4, 127.5, 130.9, 132.4, 135.9, 152.1, 152.4, 160.6 m. d. Aprēķināts: C, 53,93; H, 3,39; N, 15,72. C₁₆H₁₂N₄O₃S. Noteikts: C, 53,78; H, 3,18; N, 15,83.

5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1-(4-metilfenil)-1*H*-tetrazols (13h)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197h** (0,208 g; 1,30 mmol) kā gaiši brūnu kristālisku vielu (0,073 g, 33 %) ar k. t. 186-187 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1372 (S=O), 1177 (S=O), 1143 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.40 (s, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.79 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 8.12 (d, 1H, *J*=1.9 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 20.8, 119.2, 119.3, 121.7, 123.6, 125.7, 130.4, 131.0, 131.3, 132.4, 135.9, 140.7, 152.1, 152.3 m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₆H₁₃N₄O₃S: 341,0708. Noteikts: 341,0717.

1-(4-hlorfenil)-5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1*H*-tetrazols (13i)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197i** (0,235 g; 1,30 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,096 g, 41 %) ar k. t. 193,5-194,5 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1184 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.55-7.57 (m, 2H), 7.63-7.67 (m,

3H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 8.09-8.11 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.3, 121.5, 123.6, 127.8, 130.1, 131.1, 132.6, 135.4, 135.9, 152.2, 152.5 m. d. Aprēķināts: C, 49,94; H, 2,51; N, 15,53. $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}$. Noteikts: C, 49,80; H, 2,38; N, 15,65.

5-(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-6-il)-1-(naftalīn-1-il)-1H-tetrazols (13j)

Ieguva pēc **M9** metodes no tetrazola **197j** (0,255 g; 1,30 mmol) kā gaiši rozā kristālisku vielu (0,105 g, 43 %) ar k. t. 165-166 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1371 (S=O), 1178 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.23 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.39 (d, 1H, 8.6 Hz), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, $J=8.6$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 119.3, 119.4, 121.2, 121.3, 123.7, 125.7, 126.4, 127.6, 128.2, 128.7, 128.8, 129.7, 130.6, 131.4, 131.8, 133.7, 135.8, 152.2, 153.6 m. d. Aprēķināts: C, 60,63; H, 3,21; N, 14,89. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Noteikts: C, 60,49; H, 3,04; N, 14,85.

3.10. 7-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi

7-butoksi-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (199)

Savienojumu **177** (0,080 g; 0,404 mmol) un K_2CO_3 (0,067 g; 0,485 mmol) suspendēja DMF (3 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja butilbromīdu (0,05 mL; 0,485 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 3 st. Pievienoja H_2O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O (3×20 mL) un pies. NaCl (1×30 mL), žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (2:1). Ieguva bezkrāsainu eļļu (0,083 g, 81 %). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.93 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 4.07 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J=8.5, 2.5$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=10.3$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 13.6, 18.6, 30.4, 68.2, 104.2, 111.7, 113.1, 119.0, 131.1, 136.5, 152.4, 161.8 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$: 255,0691. Noteikts: 255,0688.

7-[(4-brombenzil)oksi]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (200)

Savienojumu **177** (0,080 g; 0,404 mmol) un K_2CO_3 (0,067 g; 0,485 mmol) suspendēja DMF (3 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja 4-brombenzilbromīdu (0,121 g; 0,485 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 3 st. Pievienoja H_2O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O (3×20 mL) un pies. NaCl (1×30 mL), žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (1:1). Ieguva baltu vielu (0,092 g, 62 %) ar k. t. 150-151 °C. 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.20 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J=8.6, 2.5$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 4H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 69.2, 104.7, 112.2, 113.5, 119.4, 121.3, 130.1, 131.2, 131.5, 135.6, 136.5, 152.3, 161.1. Aprēķināts: C, 49,06; H, 3,02. $C_{15}H_{11}BrO_4S$. Noteikts: C, 49,19; H, 3,01.

2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etanolis (201)

Savienojumu **177** (0,860 g; 4,34 mmol) un K_2CO_3 (1,20 g; 8,68 mmol) suspendēja sausā DMF (10 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja jodetanolu (3,71 g; 21,7 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C, tumsā 15 st. Pievienoja H_2O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents - heksāns/EtOAc (1:1). Ieguva dzeltenu vielu (0,801 g, 76 %) ar k. t. 98-99 °C. 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.72 (kv, 2H, $J=5.5$ Hz), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.93 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J=8.6, 2.5$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=3.8$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J=5.5$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 59.3, 70.5, 104.2, 111.8, 113.2, 119.1, 131.1, 136.5, 152.3, 161.8. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{10}H_{11}O_5S$: 243,0327. Noteikts: 243,0324.

2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etilmetilsulfonāts (202)

Ieguva pēc **M1** metodes no savienojuma **201** (0,239 g; 0,987 mmol), NEt_3 (0,15 mL; 1,09 mmol), MsCl (0,08 mL; 1,09 mmol) un CH_2Cl_2 (10 mL) kā dzeltenu vielu (0,300 g, 95 %) ar k. t. 104-105 °C. 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.25 (s, 3H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H) m. d. ^{13}C -

KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 36.9, 66.6, 68.4, 104.4, 112.3, 113.3, 119.4, 131.3, 136.5, 152.3, 160.9 m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₁H₁₃O₇S₂: 321,0103. Noteikts: 321,0093.

7-(2-azidoetoksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (203)

Savienojumam **202** (0,100 g; 0,312 mmol) un NaN₃ (0,041 g; 0,624 mmol) pievienoja sausu DMF (5 mL). Maisījumu maisīja 60 °C, N₂ atmosfērā 2 st. Pievienoja H₂O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – hexane-EtOAc (1:1) Ieguva baltu vielu (0,080 g, 96 %). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.67-3.72 (m, 2H), 4.26-4.30 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.6 Hz), 7.11 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 7.33 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.62-7.66 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 49.3, 67.6, 104.3, 112.2, 113.3, 119.4, 131.3, 136.5, 152.3, 161.0 m. d. Aprēķināts: C, 44,94; H, 3,39; N, 15,72. C₁₀H₉N₃O₄S. Noteikts: C, 44,89; H, 3,38; N, 15,53.

7-(2-hloretoksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (204)

Savienojumu **177** (0,525 g; 2,65 mmol) un K₂CO₃ (0,439 g; 3,18 mmol) suspendēja DMF (8 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja 2-hloretilmetilsulfonātu (0,462 g; 2,92 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 18 st. Pievienoja H₂O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (1:1). Ieguva dzeltenu vielu (0,457 g, 66 %) ar k. t. 115-116 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.96-3.99 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H, *J*=8.5, 2.4 Hz), 7.12 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.32 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.62-7.65 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.8, 68.8, 104.4, 112.3, 113.3, 119.4, 131.3, 136.5, 152.3, 161.0 m. d. Aprēķināts: C, 46,07; H, 3,48. C₁₀H₉ClO₄S. Noteikts: 46.53; H, 3.60.

2-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dions (205)

Savienojumu **204** (0,080 g; 0,307 mmol), kālija ftalimīdu (0,116 g; 0,614 mmol) un KI (0,102 g; 0,614 mmol) suspendēja sausā DMF (3 mL). Maisījumu

maisīja 100 °C 20 st. Pievienoja H₂O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×30 mL) un pies. NaCl (1×40 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (1:1) Ieguva baltu vielu (0,055 g, 48 %) ar k. t. 188-189 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.98 (t, 2H, *J*=5.6 Hz), 4.33 (t, 2H, *J*=5.6 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.5 Hz), 7.05 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 7.29 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 7.58 (d, 1H *J*=8.6 Hz), 7.60 (d, 1H, *J*=10.2 Hz), 7.84-7.91 (m, 4H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 36.7, 65.6, 104.3, 112.1, 113.3, 119.3, 123.2, 131.2, 131.5, 134.6, 136.5, 152.3, 161.0, 167.7 m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₈H₁₄NO₆S: 372,0542. Noteikts: 372,0536.

7-(pent-4-īn-1-iloksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (206)

Savienojumu **177** (0,250 g; 1,26 mmol) un K₂CO₃ (0,227 g; 1,64 mmol) suspendēja DMF (4 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja pent-4-īn-1-ilmētilsulfonātu (iegūts pēc lit. [163]) (0,266 g; 1,64 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 18 st. Pievienoja H₂O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×20 mL) un pies. NaCl (1×30 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (2:1). Ieguva dzeltenu vielu (0,220 g, 66 %) ar k. t. 81-82 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.87-1.94 (m, 2H), 2.33 (td, 2H, *J*=7.2, 2.6 Hz), 2.83 (t, 1H, *J*=2.6 Hz), 4.14 (t, 2H, *J*=6.2 Hz), 6.99 (dd, 1H, *J*=8.7, 2.5 Hz), 7.07 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 7.29 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.62 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 14.4, 27.4, 67.0, 71.8, 83.4, 104.3, 111.9, 113.1, 119.1, 131.2, 136.6, 152.4, 161.5 m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₃H₁₃O₄S: 265,0535. Noteikts: 265,0534.

1-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}piperidīnija hlorīds (207)

Savienojumu **202** (0,120 g; 0,375 mmol) izšķīdināja sausā DMF (6 mL) un pievienoja piperidīnu (0,11 mL; 1,12 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 20 st. Pievienoja pies. NaHCO₃ šķīdumu, iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūto eļļu šķīdināja MeOH (3 mL) un pievienoja 1,25 M HCl metanolā (0,32 mL; 0,398 mmol). Šķīdinātāju ietvaicēja un atlikumu mazgāja ar sausu Et₂O līdz veidojās nogulsnes. Ieguva gaiši brūnus kristālus (0,040 g,

31 %) ar k. t. 144-145 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.32-1.44 (m, 1H), 1.65-1.84 (m, 5H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 4H), 4.48-4.51 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.5 Hz), 7.15 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 7.35 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 10.0-10.1 (pl. s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 21.2, 22.3, 34.1, 45.4, 52.6, 54.4, 63.1, 104.6, 112.5, 113.4, 119.6, 131.2, 136.4, 152.2, 160.4 m. d. AIMS (*m/z*): [M]⁺ aprēķināts C₁₅H₂₀NO₄S: 310,1108. Noteikts: 310,1107.

1-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}-1-metilpiperidīnija jodīds (208)

Savienojumu **202** (0,186 g; 0,583 mmol) šķīdināja sausā DMF (6 mL) un pievienoja piperidīnu (0,17 mL; 1,75 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 20 st. Pievienoja pies. NaHCO₃ šķīdumu, iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausā MeCN (6 mL) un pievienoja metiljodīdu (0,18 mL; 2,91 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N₂ atmosfērā 20 st. Nogulsnes filtrēja un ieguva gaiši brūnu vielu (0,090 g, 34 %) ar k. t. 237-238 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.49-1.62 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 4H), 3.82-3.86 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H, *J*=8.7, 2.5 Hz), 7.16 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 7.35 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.65 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=8.7 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 19.3, 20.6, 60.8, 61.9, 104.6, 112.6, 113.5, 119.6, 131.2, 136.4, 152.2, 160.3 m. d. AIMS (*m/z*): [M]⁺ aprēķināts C₁₆H₂₂NO₄S: 324,1264. Noteikts: 324,1266.

1-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oxy]etil}-1-fenilmetilpiperidīnija jodīds (209)

Savienojumu **202** (0,124 g; 0,388 mmol) šķīdināja sausā DMF (6 mL) un pievienoja piperidīnu (0,12 mL; 1,16 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 20 st. Pievienoja pies. NaHCO₃ šķīdumu, iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausa MeCN (1 mL) un Et₂O (1 mL) maisījumā, pievienoja benzilbromīdu (0,05 mL; 0,427 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N₂ atmosfērā 20 st., šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumam pievienja Et₂O un nogulsnes filtrēja. Ieguva baltus kristālus (0,090 g, 48 %) ar k. t. 115 °C (sadalās). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.38-1.58 (m, 1H), 1.60-1.70

(m, 1H), 1.87-2.00 (m, 4H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.69-4.75 (m, 2H), 4.75-4.81 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.51-7.62 (m, 5H), 7.68 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=8.6$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 15.1, 19.3, 20.5, 52.3, 58.2, 62.0, 63.5, 64.9, 104.7, 112.6, 113.6, 119.7, 127.4, 129.0, 130.3, 131.1, 133.3, 136.5, 152.3, 160.3 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$: 400,1577. Noteikts: 400,1574.

4-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}morfolīn-4-ija hlorīds (211)

Savienojumu **204** (0,100 g; 0,384 mmol) un KI (0,064 g; 0,384 mmol) suspendēja sausā DMF (3 mL), pievienoja morfolīnu (0,10 mL; 1,15 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 20 st. Pievienoja pies. NaHCO_3 šķīdumu, iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja MeOH (2 mL) un pievienoja 1,25 M HCl metanolā (0,34 mL; 0,422 mmol). Šķīdinātāju ietvaicēja, atlikumam pievienoja sausu Et_2O . Nogulsnes filtrēja un ieguva baltus kristālus (0,043 g, 32 %) ar k. t. 175 °C (sadalās). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.12-3.27 (m, 2H), 3.45-3.64 (m, 4H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.47-4.57 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.61-7.71 (m, 2H), 10.75 (pl. s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 51.6, 54.6, 63.0, 63.2, 104.7, 112.6, 113.4, 119.6, 131.2, 136.5, 152.2, 160.4 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$: 312,0900. Noteikts: 312,0901.

4-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}-1-fenilmethylmorfolīn-4-ija hlorīds (212)

Savienojumu **204** (0,210 g; 0,803 mmol) un KI (0,133 g; 0,803 mmol) suspendēja sausā DMF (7 mL), pievienoja morfolīnu (0,21 mL; 2,41 mmol). Maisījumu maisīja 100 °C 20 st. Pievienoja pies. NaHCO_3 šķīdumu, iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H_2O (3×40 mL) un pies. NaCl (1×60 mL), žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausa MeCN (4 mL) un sausa Et_2O (1 mL) maisījumā, pievienoja benzilbromīdu (0,11 mL; 0,925 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N_2 atmosfērā 20 st. Šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūtajai eļļai pievienoja sausu Et_2O un nogulsnes filtrēja. Ieguva dzeltenus kristālus (0,257 g, 66 %) ar k. t. 118 °C (sadalās). ^1H -KMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.48-3.55 (m, 4H), 3.85-3.91 (m, 2H), 4.02-4.09 (m, 4H), 4.73-4.78 (m, 2H), 4.86-4.90 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.4 Hz), 7.26 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.37 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.52-7.62 (m, 5H), 7.65-7.72 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 47.8, 54.4, 57.2, 59.9, 62.1, 64.5, 66.5, 104.8, 112.7, 113.6, 119.7, 126.9, 129.1, 130.5, 131.1, 133.5, 136.5, 152.2, 160.2 m. d. AIMS (*m/z*): [M]⁺ aprēķināts C₂₁H₂₄NO₅S: 402,1370. Noteikts: 402,1369.

terc-butil-*N*-[(1-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]karbamāts (214)

Azīdam **203** (0,050 g; 0,187 mmol), *N*-*Boc*-propargilamīnam (0,044 g; 0,281 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,007 g; 0,028 mmol) un nātrija askorbātam (0,019 g; 0,094 mmol) pievienoja CH₂Cl₂ (1,5 mL) un H₂O (0,70 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 st. Pievienoja pies. NH₄Cl un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – EtOAc. Ieguva baltu vielu (0,055 g, 70 %) ar k. t. 154-155 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.37 (s, 9H), 4.16 (d, 2H, *J*=5.8 Hz), 4.51 (t, 2H, *J*=4.9 Hz), 4.76 (t, 2H, *J*=4.9 Hz), 6.96 (dd, 1H, *J*=8.7, 2.5 Hz), 7.07 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.62 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.94 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 28.2, 35.6, 48.6, 67.0, 77.9, 104.4, 112.3, 113.2, 119.4, 123.1, 131.2, 136.4, 145.8, 152.3, 155.6, 160.8 m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₈H₂₃N₄O₆S: 423,1338. Noteikts: 423,1322.

7-[(1-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propoksi]-2*H*-hromon-2-ons (215)

Azīdam **203** (0,050 g; 0,187 mmol), 7-(pent-4-īn-1-iloksi)-2*H*-hromon-2-onam (iegūts pēc lit. [164]) (0,051 g; 0,224 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,007 g; 0,028 mmol) un nātrija askorbātam (0,019 g; 0,094 mmol) pievienoja CH₂Cl₂ (1,5 mL) un H₂O (0,70 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 st. Pievienoja pies. NH₄Cl un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – EtOAc. Ieguva baltu vielu (0,070 g, 76 %) ar k. t. 139-140 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.03-2.10 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 4.11 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 4.51 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 4.74 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 6.28 (d, 1H, *J*=9.4 Hz),

6.91-6.98 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.96-8.00 (m, 2H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 21.5, 28.2, 48.6, 67.0, 67.5, 101.2, 104.4, 112.28, 112.31, 112.4, 112.7, 113.2, 119.4, 122.6, 129.5, 131.2, 136.4, 144.3, 146.1, 152.2, 155.4, 160.3, 160.8, 161.8 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 496,1178. Noteikts: 496,1165.

7-[(1-{2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-2*H*-hromon-2-ons (216)

Azīdam **203** (0,050 g; 0,187 mmol), 7-(prop-2-īn-1-iloksi)-2*H*-hromon-2-onam (iegūts pēc lit. [164]) (0,045 g; 0,224 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,007 g; 0,028 mmol) un nātrija askorbātam (0,019 g; 0,094 mmol) pievienoja CH_2Cl_2 (1,5 mL) un H_2O (0,70 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 st. Pievienoja pies. NH_4Cl un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – EtOAc. Ieguva baltu vielu (0,060 g, 69 %) ar k. t. 182-183 °C. ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.54 (t, 2H, $J=5.0$ Hz), 4.82 (t, 2H, $J=5.0$ Hz), 5.27 (s, 2H), 6.30 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J=8.6, 2.5$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J=8.6, 2.5$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.99 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 8.36 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 48.8, 61.6, 66.9, 101.6, 104.4, 112.3, 112.6, 112.7, 112.9, 113.5, 119.4, 125.5, 129.5, 131.2, 136.4, 142.0, 144.3, 152.2, 155.3, 160.2, 160.7, 161.1 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 468,0865. Noteikts: 468,0860.

1-[(2*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-3-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroksimetil)tetrahidro-2-furanil]-5-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidīndions (217)

Savienojumam **206** (0,050 g; 0,189 mmol), AZT (0,056 g; 0,208 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,007 g; 0,028 mmol) un nātrija askorbātam (0,019 g; 0,094 mmol) pievienoja THF (1,5 mL) un H_2O (0,70 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 st. Pievienoja pies. NH_4Cl un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – EtOAc. Ieguva baltu vielu (0,030 g; 30 %) ar k. t. 127-128 °C. ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.81 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H),

4.15 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.26 (t, 1H, $J=5.2$ Hz), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.40 (t, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.81-7.82 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 11.3 (pl. s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 12.3, 21.5, 28.1, 37.1, 59.0, 60.7, 67.7, 83.9, 84.5, 104.3, 109.6, 111.9, 113.2, 119.1, 121.7, 131.2, 136.2, 136.5, 146.3, 150.4, 152.4, 161.7, 163.7. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 532,1502. Noteikts: 532,1491.

2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil(fenilsulfonil)karbamāts (218a)

Savienojumu **201** (0,080 g; 0,330 mmol) izšķīdināja sausa CH_2Cl_2 (2 mL) un sausa THF (2 mL) maisījumā. Šķīdumu atdzesēja līdz 0°C un pievienoja benzosulfonilizocianātu (0,070 mL; 0,495 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N_2 atmosfērā 2 st. Nogulsnes filtrēja, ieguva baltu vielu (0,100 g, 71 %) ar k. t. $149\text{-}150^\circ\text{C}$. ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.20-4.24 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H, $J=8.6, 2.5$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.88-7.89 (m, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 64.0, 66.5, 104.3, 112.2, 113.1, 119.4, 127.4, 129.2, 131.2, 133.7, 136.5, 139.1, 151.0, 152.3, 161.0. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_8\text{S}_2$: 426,0317. Noteikts: 426,0303.

2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil[(2-hlorfenil)sulfonil]karbamāts (218b)

Savienojumu **201** (0,080 g; 0,330 mmol) izšķīdināja sausā CH_2Cl_2 (2 mL). Šķīdumu atdzesēja līdz 0°C un pievienoja 2-hlorbenzosulfonilizocianātu (0,070 mL; 0,495 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N_2 atmosfērā 0,5 st. Pievienoja H_2O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (1:1) un sakristalizēja ar Et_2O . Ieguva baltus kristālus (0,085 g, 56 %) ar k. t. $138\text{-}139^\circ\text{C}$. ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.15-4.20 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.54-7.66 (m, 4H), 8.02 (d, 1H, $J=7.7$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 63.3, 66.8, 104.2, 112.1, 113.1, 119.3, 127.1, 130.7, 131.2, 131.4, 131.8, 136.5, 152.3, 161.1. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_8\text{S}$: 459,9928. Noteikts: 459,9915.

2-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-7-il)oksi]etil[(3-fluorfenil)sulfonil]karbamāts (218c)

Savienojumu **201** (0,080 g; 0,330 mmol) izšķīdināja sausa CH₂Cl₂ (2 mL) un sausa THF (2 mL) maisījumā. Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja 3-fluorbenzosulfonilizocianātu (0,100 g; 0,495 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, N₂ atmosfērā 0,5 st. Pievienoja H₂O un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents – heksāns-EtOAc (1:1). Ieguva baltu vielu (0,071 g, 49 %) ar k. t. 180-181 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.20-4.24 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.1 Hz), 7.01 (d, 1H, *J*=2.1 Hz), 7.31 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 63.9, 66.6, 104.3, 112.2, 113.1, 116.4 (d, *J*=23.0 Hz), 119.4, 130.6 (d, *J*=10.0 Hz) 131.2, 136.5, 151.3, 152.3, 160.9, 164.7 (d, *J*=252.0 Hz) m. d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₇H₁₅FNO₈S₂: 444,0223. Noteikts: 444,0209.

3.11. 8-aizvietoti 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi

M10 metode. Savienojuma **181** (1 ekv.) šķīdumam MeCN (4 mL/mmol savienojuma **181**) pievienoja K₂CO₃ (1,2 ekv.). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja atbilstošo benzilbromīdu vai alkilbromīdu (1,1 ekv.). Reakcijas maisījumu maisīja 85 °C 3 st., tad izlēja ūdenī. Iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc. Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 1:1.

8-(benziloksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15a)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,200 g; 1,01 mmol), benzilbromīda (0,13 mL; 1,11 mmol) un K₂CO₃ (0,167 g; 1,21 mmol) kā oranžu vielu (0,258 g, 89 %) ar k. t. 88-89 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1375 (S=O), 1356 (S=O), 1167 (S=O), 1119 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.27 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 70.3, 117.2, 119.8, 121.3, 122.9, 126.2, 127.8, 128.2, 128.6, 136.2, 136.7, 140.0, 147.1 m. d. Aprēķināts: C, 62,49; H, 4,20. C₁₅H₁₂O₄S. Noteikts: C, 62,38; H, 4,16.

8-[[2-(trifluormetil)benzil]oksi]-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (15b)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,200 g; 1,01 mmol), 2-(trifluormetil)benzilbromīda (0,265 g; 1,11 mmol) un K₂CO₃ (0,167 g; 1,21 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,323 g, 90 %) ar k. t. 119-120 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1356 (S=O), 1315 (S=O), 1167 (S=O), 1125 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.38 (s, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.73-7.84 (m, 3H). ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 67.5 (kv, *J*=2.3 Hz), 117.1, 119.9, 121.7, 123.0, 124.2 (kv, *J*=274.2 Hz), 126.30, 126.34 (kv, *J*=5.7 Hz), 127.1 (kv, *J*=30.6 Hz), 129.1, 130.6, 133.0, 134.0, 136.7, 140.0, 146.9 m. d. Aprēķināts: C, 53,93; H, 3,11. C₁₆H₁₁F₃O₄S. Noteikts: C, 53,95; H, 3,07.

8-[[3-fluorbenzil]oksi]-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (15c)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,200 g; 1,01 mmol), 3-fluorbenzilbromīda (0,14 mL; 1,11 mmol) un K₂CO₃ (0,167 g; 1,21 mmol) kā dzeltenu vielu (0,301 g, 97 %) ar k. t. 89-90 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1370 (S=O), 1169 (S=O), 1140 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.29 (s, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=10.3 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 69.5, 114.4 (d, *J*=22.2 Hz), 115.0 (d, *J*=20.9 Hz), 117.2, 119.9, 121.5, 122.7, 123.7 (d, *J*=2.9 Hz), 126.2, 130.7 (d, *J*=8.3 Hz), 136.7, 139.1 (d, *J*=7.5 Hz), 140.0, 146.9, 162.2 (d, *J*=244.3 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 58,82; H, 3,62. C₁₅H₁₁FO₄S. Noteikts: C, 58,60; H, 3,49.

8-[[4-nitrobenzil]oksi]-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (15d)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,200 g; 1,01 mmol), 4-nitrobenzilbromīda (0,240 g; 1,11 mmol) un K₂CO₃ (0,167 g; 1,21 mmol) kā oranžu vielu (0,307 g, 91 %) ar k. t. 182-183 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1364 (S=O), 1344 (S=O), 1162 (S=O), 1135 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.44 (s, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.69 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.26-8.31 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 69.2, 117.2, 119.9, 121.7, 123.0, 123.8, 126.3, 128.4, 136.7, 140.0, 146.7, 147.2 m. d. Aprēķināts: C, 54,05; H, 3,33; N, 4,20. C₁₅H₁₁NO₆S. Noteikts: C, 53,97; H, 3,18; N, 4,14.

8-{[3-(trifluormetil)benzil]oksi}-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (15e)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 3-(trifluormetil)benzilbromīda (0,13 mL; 0,833 mmol) un K₂CO₃ (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,238 g, 88 %) ar k. t. 124-125 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1380 (S=O), 1332 (S=O), 1168 (S=O), 1156 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.38 (s, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 69.5, 117.3, 119.6, 121.6, 123.0, 124.1 (kv, *J*=127.4 Hz), 124.2 (kv, *J*=4.0 Hz), 124.9 (kv, *J*=4.0 Hz), 126.2, 129.3 (kv, *J*=129.3 Hz), 129.7, 131.7, 136.7, 137.7, 140.0, 146.9. Aprēķināts: C, 53,93; H, 3,11. C₁₆H₁₁F₃O₄S. Noteikts: C, 53,79; H, 3,16.

8-{[4-(trifluormetoksi)benzil]oksi}-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (15f)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 4-(trifluormetoksi)benzilbromīda (0,13 mL; 0,833 mmol) un K₂CO₃ (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,257 g, 91 %) ar k. t. 47-48 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1372 (S=O), 1166 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.30 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.37-7.37 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.52 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 69.4, 117.2, 119.9, 120.1 (kv, *J*=256.6 Hz), 121.2, 121.4, 122.9, 126.2, 129.7, 135.7, 136.7, 140.0, 147.0, 148.1 (kv, *J*=1.7 Hz). Aprēķināts: C, 51,62; H, 2,98. C₁₆H₁₁F₃O₅S. Noteikts: C, 51,56; H, 3,04.

8-{[3,5-bis(trifluormetil)benzil]oksi}-1,2-benzoksatiin-2,2-dioksīds (15g)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 3,5-bis(trifluormetil)benzilbromīda (0,15 mL; 0,833 mmol) un K₂CO₃ (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,257 g, 91 %) ar k. t. 156-157 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1369 (S=O), 1166 (S=O), 1135 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.47 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.69 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.10-8.12 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 68.9, 117.4, 120.0, 122.0 (kv, *J*=4.1 Hz), 123.1, 123.2 (kv, *J*=273.1 Hz), 126.3, 128.4, 128.5, 130.5 (kv, *J*=32.9 Hz), 136.7, 139.8, 140.1, 146.7. Aprēķināts: C, 48,12; H, 2,38. C₁₇H₁₀F₆O₄S. Noteikts: C, 48,01; H, 2,53.

8-(bifenil-2-ilmetoksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15h)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 2-fenilbenzilbromīda (0,15 mL; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,261 g, 95 %) ar k. t. 113-114 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1372 (S=O), 1169 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.04 (s, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=10.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 69.1, 116.9, 119.8, 121.3, 122.9, 126.2, 127.4, 127.7, 128.3, 128.8, 128.9, 130.07, 130.1, 132.8, 136.7, 139.8, 139.9, 142.2, 146.9 m. d. Aprēķināts: C, 69,21; H, 4,43. $C_{21}H_{16}O_4S$. Noteikts: C, 69,34; H, 4,54.

4-{[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-8-il)oksi]metil}benzonitrils (15i)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 4-(brommetil)benzonitrila (0,163 g; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā dzeltenu vielu (0,213 g, 90 %) ar k. t. 183-184 °C. IS (nujols, cm^{-1}): 1376 (S=O), 1163 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.39 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.88-7.92 (m, 2H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 69.4, 110.8, 117.1, 118.7, 119.9, 121.6, 123.0, 126.2, 128.1, 132.6, 136.7, 140.0, 142.0, 146.8 m. d. Aprēķināts: C, 61,33; H, 3,54; N, 4,47. $C_{16}H_{11}NO_4S$. Noteikts: C, 61,11; H, 3,56; N, 4,41.

3-{[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-8-il)oksi]metil}benzonitrils (15j)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 4-(brommetil)benzonitrila (0,163 g; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā dzeltenu vielu (0,217 g, 91 %) ar k. t. 104-106 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1369 (S=O), 1168 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.33 (s, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 69.2, 111.6, 117.2, 118.6, 119.9, 121.6, 123.0, 126.2, 129.9, 131.3, 132.0, 132.6, 136.7, 137.9, 140.0, 146.8 m. d. Aprēķināts: C, 61,33; H, 3,54; N, 4,47. $C_{16}H_{11}NO_4S$. Noteikts: C, 61,35; H, 3,50; N, 4,40.

8-(naftalīn-2-ilmetoksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15k)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 2-(brommetil)naftalīna (0,184 g; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,229 g, 89 %) ar k. t. 138-139 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1371 (S=O), 1168 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.45 (s, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.90-7.98 (m, 3H), 7.99-8.01 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 70.6, 117.4, 119.9, 121.4, 122.9, 125.7, 126.2, 126.3, 126.4, 126.7, 127.6, 127.8, 128.3, 132.68, 132.7, 133.8, 136.7, 140.1, 147.1 m. d. Aprēķināts: C, 67,44; H, 4,17. $C_{19}H_{14}O_4S$. Noteikts: C, 67,44; H, 4,16.

8-(bifenil-3-ilmetoksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15l)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 3-fenilbenzilbromīda (0,206 g; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,262 g, 95 %) ar k. t. 133-134 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1369 (S=O), 1167 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.35 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 6H), 7.64-7.70 (m, 4H), 7.76-7.78 (m, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 70.3, 117.3, 119.9, 121.3, 122.9, 126.2, 126.5, 126.7, 126.9, 127.6, 129.0, 129.2, 136.7, 136.9, 139.8, 140.0, 140.4, 147.1 m. d. Aprēķināts: C, 69,21; H, 4,43. $C_{21}H_{16}O_4S$. Noteikts: C, 69,21; H, 4,42.

8-[(4-metilbenzil)oksi]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15m)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 4-metilbenzilbromīda (0,154 g; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,210 g, 92 %) ar k. t. 107-108 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1373 (S=O), 1358 (S=O), 1180 (S=O), 1165 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.31 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J=10.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 20.8, 70.3, 117.2, 119.8, 121.2, 122.9, 126.2, 128.0, 129.1, 133.1, 136.7, 137.5, 140.0, 147.1 m. d. Aprēķināts: C, 63,56; H, 4,67. $C_{16}H_{14}O_4S$. Noteikts: C, 63,57; H, 4,63.

8-[(2,6-difluorbenzil)oksi]-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15n)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 2,6-difluorbenzilbromīda (0,172 g; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,241 g, 98 %) ar k. t. 152-153 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1377 (S=O), 1168 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.27 (s, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, $J=10.3$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 59.3 (t, $J=3.2$ Hz), 111.5 (t, $J=19.3$ Hz), 111.9 (dd, $J=19.3, 6.0$ Hz), 117.6, 119.9, 122.0, 123.0, 126.9, 132.1 (t, $J=10.7$ Hz), 136.7, 140.2, 146.9, 161.2 (dd, $J=250.0, 7.9$ Hz) m. d. Aprēķināts: C, 55,55; H, 3,11. $C_{15}H_{10}F_2O_4S$. Noteikts: C, 55,44; H, 3,20.

8-butoksi-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15o)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), butilbromīda (0,09 mL; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,170 g, 88 %) ar k. t. 94-95 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1375 (S=O), 1166 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.94 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.47 (sektets, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.70-1.78 (m, 2H), 4.11 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J=10.4$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 13.6, 18.6, 30.5, 68.8, 116.8, 119.7, 120.9, 122.8, 126.3, 136.8, 139.9, 147.6 m. d. Aprēķināts: C, 56,68; H, 5,55. $C_{12}H_{14}O_4S$. Noteikts: C, 56,67; H, 5,37.

[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-8-il)oksi]acetonitrils (15p)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 2-bromacetonitrila (0,06 mL; 0,833 mmol) un K_2CO_3 (0,126 g; 0,908 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,156 g, 87 %) ar k. t. 114-116 °C. IS (KBr, cm^{-1}): 1353 (S=O), 1179 (S=O), 1163 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.35 (s, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J=10.3$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 54.6, 116.1, 117.1, 120.1, 123.1, 123.2, 126.3, 136.5, 140.0, 145.1 m. d. Aprēķināts: C, 50,63; H, 2,97; N, 5,90. $C_{10}H_7NO_4S$. Noteikts: C, 50,68; H, 3,00; N, 5,84.

8-(4,4,4-trifluorbutoksi)-1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīds (15r)

Reakcijas maisījumu maisīja tumsā. Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 1-brom-4,4,4-trifluorbutāna (0,10 mL; 0,833 mmol) un

K₂CO₃ (0,126 g; 0,908 mmol) kā baltu vielu (0,261 g, 95 %) ar k. t. 76-78 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1364 (S=O), 1169 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.95-2.03 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H), 4.20 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 21.5 (kv, *J*=2.9 Hz), 29.3 (kv, *J*=28.2 Hz), 67.5, 117.1, 119.8, 121.4, 122.9, 126.3, 127.5 (kv, *J*=276.5 Hz), 136.7, 139.9, 147.1. Aprēķināts: C, 46,75; H, 3,60. C₁₂H₁₁F₃O₄S. Noteikts: C, 46,58; H, 3,77.

Etil-5-[(2,2-dioksīd-1,2-benzoksatiīn-8-il)oksi]pentanoāts (15s)

Ieguva pēc **M10** metodes no savienojuma **181** (0,150 g; 0,757 mmol), 5-bromvalerāta (0,13 mL; 0,833 mmol) un K₂CO₃ (0,126 g; 0,908 mmol) kā gaiši dzeltenu vielu (0,228 g, 92 %) ar k. t. 60-61 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1738 (C=O), 1377 (S=O), 1348 (S=O), 1171 (S=O), 1167 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.17 (t, 3H, *J*=7.1 Hz), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.38 (t, 2H, *J*=7.1 Hz), 4.05 (kv, 2H, *J*=7.1 Hz), 4.12 (t, 2H, *J*=6.2 Hz), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=10.3 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 14.1, 21.0, 27.8, 33.1, 59.7, 68.6, 116.8, 119.7, 120.9, 122.8, 126.3, 136.7, 139.9, 147.5, 172.8 m. d. Aprēķināts: C, 55,20; H, 5,56. C₁₅H₁₈O₆S. Noteikts: C, 54,97; H, 5,55.

3.12. Tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumi

3-metoksitiofēn-2-karbaldehīds (219) (lit. [143])

Pagatavoja LDA: diizopropilamīnu (7,42 mL; 52,6 mmol) šķīdināja 10 mL sausa THF. Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja 2,5 M butillitija šķīdumu heksānā (19,3 mL; 48,2 mmol). Maisījumu maisīja 0 °C, Ar atm. 10 min.

3-metoksitiofēna (**219**) (4,37 mL; 43,8 mmol) šķīdumam sausā THF (10 mL) 0 °C pievienoja pagatavoto LDA. Maisījumu maisīja 0 °C, Ar atm. 30 min. Pievienoja sausu DMF (5,07 mL; 65,7 mmol) un iegūto maisījumu maisīja 0 °C, Ar atm. 2 st. Tad pievienoja pies. NH₄Cl (45 mL). Maisījumu ekstrahēja ar Et₂O (3×45 mL), organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 1:1. Ieguva 5,40 g (87 %) dzeltenas vielas. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.99 (s, 3H), 7.19 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.09 (dd, 1H, *J*=5.5, 1.3 Hz), 9.87 (d, 1H, *J*=1.3 Hz) m. d.

2-formiltiofēn-3-ilmetilsulfonāts (168) un 3,4-dihidrotiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-4-ol-2,2-dioksīds (223)

Sausam DMF (80 mL) pievienoja 2 M NaHMDS šķīdumu THF (15,8 mL; 31,6 mmol), tad dodeciltiolu (7,56 mL; 31,6 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atm. 15 min. Savienojumu **219** (3,00 g; 21,1 mmol) šķīdināja sausā DMF (20 mL), iegūto šķīdumu pievienoja pagatavotajam dodeciltiolāta maisījumam. Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atm. 18 st., tad atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja NEt₃ (2,94 mL; 21,1 mmol) un mezilhlorīdu (3,26 mL; 42,2 mmol). Maisījumu maisīja 0 °C, Ar atm. 30 min., tad istabas temperatūrā 1 st. Pievienoja 10 % HCl un ekstrahēja ar EtOAc (3×100 mL), organisko slāni mazgāja ar H₂O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktus attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1. Ieguva 2,59 g (60 %) mezilāta **168** un spirta **223** maisījuma (2:1) kā dzeltenu eļļu.

Mezilāts **168**: IS (filma, cm⁻¹): 1667 (C=O), 1371 (S=O), 1177 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.60 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, *J*=5.4 Hz), 8.22 (dd, 1H, *J*=5.4, 1.2 Hz), 9.95 (d, 1H, *J*=1.2 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 37.6, 123.5, 130.6, 135.7, 149.6, 181.8 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₆H₇O₄S₂: 206,9780. Noteikts 206,9775.

Spirts **223** kā minorais izomērs maisījumā: ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.56-3.65 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 6.93 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 7.67 (dd, 1H, *J*=5.5, 0.8 Hz) m. d.

Tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (167)

Mezilāta **168** un spirta **223** maisījumu (0,150 g; 0,727 mmol) un K₂CO₃ (0,201 g; 1,45 mmol) suspendēja sausā DMF (5 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā, Ar atm. 2 st. Maisījumam pievienoja H₂O (20 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Iegūto maisījumu šķīdināja sausā CH₂Cl₂ (5 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja NEt₃ (0,12 mL; 0,872 mmol) un mezilhlorīdu (0,07 mL; 0,872 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atm. 3 st. Pievienoja H₂O (15 mL) un maisījumu ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3×20 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1. Ieguva 0,105 g (77 %) dzeltenas eļļas. IS (filma, cm⁻¹): 1365 (S=O), 1352 (S=O), 1198 (S=O), 1125 (S=O).

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.25 (dd, 1H, $J=5.5$, 0.6 Hz), 7.27 (dd, 1H, $J=10.2$, 0.6 Hz), 7.83 (dd, 1H, $J=10.2$, 0.6 Hz), 7.96 (dd, 1H, $J=5.5$, 0.6 Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.4, 116.3, 118.8, 131.5, 131.6, 150.5 m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{S}_2$: 188,9675. Noteikts: 188,9668.

3-jodtiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (224)

Savienojumu **167** (0,254 g; 1,35 mmol) izšķīdināja AcOH (4 mL), tad pievienoja ICl (0,10 mL; 2,02 mmol). Maisījumu maisīja 50 °C 16 st. Pievienoja EtOH un maisījumu ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja CH_2Cl_2 (15 mL), pievienāja H_2O (15 mL) un maisījumu ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ šķīdumu (30 mL), žāvēja ar Na_2SO_4 un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1. Ieguva 0,348 g (82 %) gaiši brūnas vielas ar k. t. 106-107 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1356 (S=O), 1313 (S=O), 1178 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.24 (dd, 1H, $J=5.5$, 0.5 Hz), 7.89 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J=0.5$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 78.8, 117.5, 118.5, 131.3, 139.2, 150.1 m. d. Aprēķināts: C, 22,94; H, 0,96. $\text{C}_6\text{H}_3\text{IO}_3\text{S}_2$. Noteikts: C, 23,37; H, 1,03.

3-(mezitil[(4-metilfenil)sulfonil]oksijodānil)-tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (228)

Savienojumu **167** (0,100 g; 0,531 mmol) un *p*-TsOH* H_2O (0,354 g; 1,86 mmol) šķīdināja MeCN (3 mL). Šķīdumu pievienoja MesI(OH)OTs (0,808 g; 1,86 mmol) suspensijai MeCN (2 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 4 st. Nogulsnes filtrēja. Ieguva baltu vielu (0,181 g, 56 %) ar k. t. 170 °C (sadalās). IR (KBr, cm^{-1}): 1388 (S=O), 1328 (S=O), 1171 (S=O), 1128 (S=O). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.38 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 9.09 (s, 1H) m. d. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 20.6, 20.8, 25.9, 97.0, 116.8, 119.0, 123.7, 125.5, 128.1, 130.0, 137.5, 137.7, 141.9, 143.7, 145.4, 145.5, 152.2 m. d. Aprēķināts: C, 43,71; H, 3,50. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{IO}_6\text{S}_3$. Noteikts: C, 43,36; H, 3,61.

3-bromtiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (230)

Savienojumam **167** (0,868 g; 4,61 mmol) un *N*-bromsukcīnimīdam (0,903 g; 5,08 mmol) pievienoja sausu DMF (5 mL). Maisījumu maisīja 50 °C, Ar atm. 2 st.

Pievienoja H₂O (15 mL) un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1. Ieguva dzeltenu vielu (1,18 g, 96 %) ar k. t. 103-105 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1381 (S=O), 1184 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.30 (dd, 1H, *J*=5.6, 0.6 Hz), 7.96 (d, 1H, *J*=5.6 Hz), 8.29 (d, 1H, *J*=0.6 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 106.4, 116.8, 118.7, 131.8, 132.9, 149.3 m. d. Aprēķināts: C, 26,98; H, 1,13. C₆H₃BrO₃S₂. Noteikts: C, 27,06; H, 1,30.

3-brom-6-jodotiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (232)

Savienojumam **230** (0,303 g; 1,13 mmol), [bis(trifluoracetoksi)jod]benzolan (0,972 g; 2,26 mmol) un jodam (0,288 g; 1,13 mmol) pievienoja CCl₄ (3 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 4 st. Tad pievienoja pies. NH₄Cl (10 mL) un maisījumu ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3×10 mL), organisko slāni mazgāja ar 10 % Na₂S₂O₃ šķīdumu, žāvēja ar Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1 un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva rozā kristālus (0,225 g, 51 %) ar k. t. 135-137 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1374 (S=O), 1361 (S=O), 1196 (S=O), 1161 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.64 (d, 1H, *J*=0.5 Hz), 8.22 (d, 1H, *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 85.0, 106.5, 121.9, 127.5, 132.0, 148.8 m. d. Aprēķināts: C, 18,34; H, 0,51. C₆H₂BrIO₃S₂. Noteikts: C, 18,17; H, 0,71.

3-brom-6-feniltiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (233)

Savienojumam **232** (0,150 g; 0,382 mmol), fenilborskābei (0,070 g; 0,572 mmol), K₃PO₄ (0,162 g; 0,764 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,044 g; 0,0382 mmol) pievienoja sausu toluolu (2 mL). Maisījumu maisīja 100 °C, Ar atm. 18 st. Pievienoja EtOAc un maisījumu filtrēja caur celītu, un ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1, un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva brūnus kristālus (0,88 g, 67 %) ar k. t. 153-155 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1374 (S=O), 1187 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.42-7.52 (m, 3H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, *J*=0.5 Hz), 8.31 (d, 1H, *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 106.3, 115.1, 115.6, 125.5, 129.4, 129.7, 131.9, 132.7, 147.2, 149.6 m. d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₂H₇BrO₃S₂Na: 364,8918. Noteikts: 366,8897.

3-hlortiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (238)

Savienojumam **167** (2,07 g; 11,09 mmol) un *N*-hlorsukcīnimīdam (2,20 g; 16,5 mmol) pievienoja sausu DMF (10 mL). Maisījumu maisīja 80 °C, Ar atm. 18 st. Pievienoja H₂O (25 mL) un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1. Ieguva dzeltenu vielu (1,99 g, 81 %) ar k. t. 98-100 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1381 (S=O), 1355 (S=O), 1188 (S=O), 1178 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.53 (dd, 1H, *J*=5.5, 0.5 Hz), 7.98 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.19 (d, 1H, *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.2, 118.6 un 118.7, 119.0, 129.2, 131.90 un 131.93, 148.7 m. d. Aprēķināts: C, 32,36; H, 1,36. C₆H₃ClO₃S₂. Noteikts: C, 32,42; H, 1,48.

3-hlor-6-jodtiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (239)

Savienojumam **238** (0,734 g; 3,30 mmol), [bis(trifluoracetoksi)jod]benzolam (2,84 g; 6,60 mmol) un jodam (0,837 g; 3,30 mmol) pievienoja CCl₄ (6 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 st. Pievienoja pies. NH₄Cl (15 mL) un maisījumu ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3×20 mL), organisko slāni mazgāja ar 10 % Na₂S₂O₃ šķīdumu, žāvēja ar Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1 un pārkristalizēja no EtOH. Ieguva rozā kristālus (0,566 g, 49 %) ar k. t. 140-142 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1370 (S=O), 1363 (S=O), 1188 (S=O), 1177 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.67 (d, 1H *J*=0.5 Hz), 8.12 (d, 1H *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 85.0, 119.0, 121.3, 127.5, 128.4, 148.2 m. d. Aprēķināts: C, 20,67; H, 0,58. C₆H₂ClO₃S₂. Noteikts: C, 20,61; H, 0,69.

3.13. Tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumi

M11 metode. Savienojumam **239** (1,0 ekv.), arilborskābei (1,5 ekv.), K₃PO₄ (2,0 ekv.) un Pd(PPh₃)₄ (0,1 ekv.) pievienoja sausu toluolu (1 mL/ 150 mmol savienojuma **239**). Maisījumu maisīja 100 °C, Ar atm. 18 st. Pievienoja EtOAc un maisījumu filtrēja caur celītu, un ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1, un pārkristalizēja no EtOH.

3-hlor-6-feniltiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240a)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,100 g; 0,344 mmol), fenilborskābes (0,063 g; 0,516 mmol), K₃PO₄ (0,146 g; 0,688 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,049 g, 48 %) ar k. t. 153-155 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1380 (S=O), 1188 (S=O), 1174 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.42-7.52 (m, 3H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, *J*=0.5 Hz), 8.21 (d, 1H, *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 115.0, 115.1, 118.9, 125.6, 129.2, 129.4, 129.8, 131.9, 147.3, 149.1 m. d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₂H₇ClO₃S₂Na: 320,9423. Noteikts: 320,9422.

3-hlor-6-(naftalīn-1-il)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240b)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,100 g; 0,287 mmol), 1-naftilborskābes (0,074 g; 0,431 mmol), K₃PO₄ (0,122 g; 0,574 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,033 g; 0,0287 mmol) kā brūnus kristālus (0,082 g, 82 %) ar k. t. 160-162 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1387 (S=O), 1193 (S=O), 1172 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.59-7.70 (m, 5H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.12-8.18 (m, 1H), 8.27 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.2, 119.1, 119.2, 124.4, 125.5, 126.7, 127.6, 128.4, 128.7, 129.1, 129.7, 130.1, 130.2, 133.5, 145.3, 148.3 m. d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₆H₉ClO₃S₂Na: 370,9579. Noteikts: 370,9579.

3-hlor-6-(3,4-dihlorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240c)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,100 g; 0,287 mmol), 3,4-dihlorfenilborskābes (0,082 g; 0,431 mmol), K₃PO₄ (0,122 g; 0,574 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,033 g; 0,0287 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,061 g, 58 %) ar k. t. 189-191 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1374 (S=O), 1196 (S=O), 1135 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.68-7.75 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, *J*=0.5 Hz), 8.05-8.06 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.1, 116.5, 119.6, 125.6, 127.2, 129.0, 131.4, 132.0, 132.3, 132.4, 144.1, 148.9 m. d. Aprēķināts: C, 39,20; H, 1,37. C₁₂H₅Cl₃O₃S₂. Noteikts: C, 38,98; H, 1,46.

3-hlor-6-[3-(trifluormetil)fenil]tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240d)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,100 g; 0,287 mmol), 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,082 g; 0,431 mmol), K₃PO₄ (0,122 g; 0,574 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (0,033 g; 0,0287 mmol) kā oranžus kristālus (0,070 g, 67 %) ar k. t. 153-

155 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1388 (S=O), 1328 (S=O), 1171 (S=O), 1128 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 7.70-7.75 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.24 (d, 1H, $J=0.5$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 116.1, 116.5 (kv, $J=1.1$ Hz), 119.6, 122.1 (kv, $J=3.9$ Hz), 123.8 (kv, $J=272.0$ Hz), 126.0 (kv, $J=3.8$ Hz), 129.0, 129.5, 130.2 (kv, $J=31.9$ Hz), 130.6, 132.9, 145.1, 149.0 m. d. Aprēķināts: C, 42,57; H, 1,65. $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Noteikts: C, 42,34; H, 1,80.

3-hlor-6-(4-fluorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240e)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 4-fluorfenilborskābes (0,072 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,071 g, 65 %) ar k. t. 167-169 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1374 (S=O), 1193 (S=O), 1161 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 7.30-7.36 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H), 8.20 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 115.0, 115.2, 116.4 (d, $J=22.3$ Hz), 118.9, 127.9 (d, $J=8.7$ Hz), 128.5 (d, $J=3.3$ Hz), 129.1, 146.2, 149.1, 162.8 (d, $J=248.3$ Hz) m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClFO}_3\text{S}_2\text{Na}$: 338,9329. Noteikts: 338,9328.

3-hlor-6-(3-fluorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240f)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 3-fluorfenilborskābes (0,072 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,079 g, 73 %) ar k. t. 139-140 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1375 (S=O), 1185 (S=O), 1158 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 7.25-7.32 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 112.4 (d, $J=22.9$ Hz), 115.7, 116.0, 116.4 (d, $J=21.6$ Hz), 129.1, 131.5 (d, $J=8.6$ Hz), 134.1 (d, $J=8.6$ Hz), 145.5 (d, $J=3.1$ Hz), 148.9, 162.3 (d, $J=244.7$ Hz) m. d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClFO}_3\text{S}_2\text{Na}$: 338,9329. Noteikts: 338,9322.

3-hlor-6-(4-hlorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240g)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 4-hlorfenilborskābes (0,081 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,091 g, 79 %) ar k. t. 184-186 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1374 (S=O), 1192 (S=O), 1173 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 7.52-7.57 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H) m. d.

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.4, 115.6, 119.2, 127.3, 129.1, 129.4, 130.8, 134.3, 145.8, 149.0. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$: 354,9033. Noteikts: 354,9036.

3-hlor-6-(3,4-difluorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240h)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 3,4-difluorfenilborskābes (0,081 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,062 g, 54 %) ar k. t. 160-162 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1375 (S=O), 1184 (S=O), 1123 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.51-7.62 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=0.3$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.0 (dd, $J=18.9$, 5.5 Hz), 115.7, 116.1 (d, $J=6.7$ Hz), 118.6 (d, $J=18.9$ Hz), 119.4, 122.8, 129.0, 129.5 (dd, $J=7.4$, 4.0 Hz), 144.7, 148.9, 149.8 (dd, $J=243.9$, 10.5 Hz), 150.0 (dd, $J=243.9$, 7.0 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 43,06; H, 1,51. $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Noteikts: C, 43,48; H, 1,58.

3-hlor-6-(3,5-dihlorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240i)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 3,5-dihlorfenilborskābes (0,098 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,082 g, 65 %) ar k. t. 219-221 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1373 (S=O), 1172 (S=O), 1121 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.67 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=1.8$ Hz), 7.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 116.6, 117.1, 119.9, 124.1, 128.7, 129.0, 135.1, 135.2, 143.5, 148.8 m. d. Aprēķināts: C, 39,20; H, 1,37. $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Noteikts: C, 39,35; H, 1,47.

3-hlor-6-[4-(trifluormetil)fenil]tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240j)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 4-(trifluormetil)fenilborskābes (0,098 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,077 g, 61 %) ar k. t. 176-178 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1375 (S=O), 1324 (S=O), 1158 (S=O), 1125 (S=O). ^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.82-7.85 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 116.5, 116.7, 119.8, 123.9 (kv, $J=272.4$ Hz), 126.3, 126.9 (kv, $J=3.9$ Hz), 129.0, 129.4 (kv, $J=32.1$ Hz), 135.7 (kv,

$J=1.5$ Hz), 144.9, 149.0 m. d. Aprēķināts: C, 42,57; H, 1,65. $C_{13}H_6ClF_3O_3S_2$.
Noteikts: C, 42,55; H, 1,59.

3-hlor-6-[4-(trifluormetoksi)fenil]tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240k)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 4-(trifluormetoksi)fenilborskābes (0,106 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $Pd(PPh_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,095 g, 72 %) ar k. t. 139-140 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1377 (S=O), 1164 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.46-7.51 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 3H), 8.23 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.7, 115.9, 119.3, 120.0 (kv, $J=256.4$ Hz), 121.9, 127.7, 129.1, 131.2, 145.4, 148.9 (kv, $J=1.9$ Hz), 149.0 m. d. Aprēķināts: C, 40,79; H, 1,58. $C_{13}H_6ClF_3O_4S_2$. Noteikts: C, 40,76; H, 1,79.

6-(bifenil-3-il)-3-hlortiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (240l)

Ieguva pēc **M11** metodes no savienojuma **239** (0,120 g; 0,344 mmol), 3-bifenilborskābes (0,102 g; 0,516 mmol), K_3PO_4 (0,146 g; 0,688 mmol) un $Pd(PPh_3)_4$ (0,040 g; 0,0344 mmol) kā dzeltenus kristālus (0,088 g, 68 %) ar k. t. 163-165 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1378 (S=O), 1374 (S=O), 1188 (S=O), 1171 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.39-7.44 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.23 (s, 1H) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 115.2, 115.6, 119.0, 123.8, 124.6, 126.9, 128.0, 128.1, 129.0, 129.2, 130.1, 132.6, 139.2, 141.3, 147.2, 149.1 m. d. AIMS (m/z): $[M+Na]^+$ aprēķināts $C_{18}H_{11}ClO_3S_2Na$: 396,9736. Noteikts: 396,9739.

3.14. Tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīda 6-arilatvasinājumi

M12 metode. Savienojumu **224** (0,100 g; 0,318 mmol), atbilstošo arilborskābi (0,477 mmol), K_3PO_4 (0,135 g; 0,636 mmol) un $Pd(PPh_3)_4$ (0,011g; 0,00954 mmol) suspendēja sausā toluolā (3 mL). Suspensiju maisīja 100 °C, Ar atm. 18 st. Maisījumam pievienoja EtOAc (20 mL) un to filtrēja caur celītu, un ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc 3:1.

3-feniltiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241a)

Ieguva pēc **M12** metodes no fenilborskābes (0,058 g) kā dzeltenu vielu (0,070 g, 83 %) ar k. t. 158-160 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1364 (S=O), 1325 (S=O), 1171 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.32 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.02 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 117.0, 118.7, 127.2, 127.5, 129.1, 129.5, 129.7, 130.0, 131.5, 149.6 m. d. Aprēķināts: C, 54,53; H, 3,05. C₁₂H₈O₃S₂. Noteikts: C, 54,14; H, 3,15.

3-(4-fluorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241b)

Ieguva pēc **M12** metodes no 4-fluorfenilborskābes (0,067 g) kā gaiši brūnu vielu (0,074 g, 90 %) ar k. t. 188-189 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1366 (S=O), 1170 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.32 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.01 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.2 (d, *J*=22.0 Hz), 117.0, 118.7, 126.4 (d, *J*=3.3 Hz), 127.4 (d, *J*=1.2 Hz), 128.4, 130.0 (d, *J*=8.8 Hz), 131.5, 149.6, 162.8 (d, *J*=248.0 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 51,05; H, 2,50. C₁₂H₇FO₃S₂. Noteikts: C, 51,08; H, 2,50.

3-[4-(trifluormetil)fenil]tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241c)

Ieguva pēc **M12** metodes no 4-(trifluormetil)fenilborskābes (0,091 g) kā dzeltenu vielu (0,074 g, 74 %) ar k. t. 133-134 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1367 (S=O), 1344 (S=O), 1172 (S=O), 1119 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.35 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.21 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 117.4, 119.2, 124.3 (kv, *J*=273.0 Hz), 126.5 (kv, *J*=3.9 Hz), 128.1, 128.7, 129.7, 130.0 (kv, *J*=31.9 Hz), 133.1, 134.5 (kv, *J*=1.5 Hz), 150.5 m. d. Aprēķināts: C, 46,98; H, 2,12. C₁₃H₇F₃O₃S₂. Noteikts: C, 47,24; H, 2,25.

3-[4-(trifluormetoksi)fenil]tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241d)

Ieguva pēc **M12** metodes no 4-(trifluormetoksi)fenilborskābes (0,098 g). Attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz apgrieztās fāzes C₁₈ modificēta silikagela, eluents H₂O-MeCN gradients. Ieguva gaiši dzeltenu vielu (0,052 g, 47 %) ar k. t. 94-95 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1362 (S=O), 1346 (S=O), 1172 (S=O), 1119 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.33 (dd, 1H, *J*=5.5, 0.8 Hz), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.09 (d, 1H, *J*=0.6 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz,

DMSO- d_6 , δ): 117.0, 118.7, 120.0 (kv, $J=256.0$ Hz), 121.6 (kv, $J=0.8$ Hz), 127.9, 128.3, 129.2, 129.7, 132.0, 149.1 (kv, $J=1.9$ Hz), 149.8 m. d. Aprēķināts: C, 44,83; H, 2,03. $C_{13}H_7F_3O_4S_2$. Noteikts: C, 44,71; H, 2,04.

3-(3-fluorfenil)tiēno[2,3- e][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241e)

Ieguva pēc **M12** metodes no 3-fluorfenilborskābes (0,067 g) kā gaiši brūnu vielu (0,071 g, 79 %) ar k. t. 160-161 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1360 (S=O), 1180 (S=O), 1159 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.33 (dd, 1H, $J=5.5$, 0.5 Hz), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.02 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=0.5$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 114.3 (d, $J=24.0$ Hz), 116.6 (d, $J=20.9$ Hz), 116.9, 118.7, 123.7 (d, $J=2.9$ Hz), 127.9 (d, $J=2.9$ Hz), 128.4, 131.2 (d, $J=8.5$ Hz), 132.1 (d, $J=8.4$ Hz), 132.2, 149.8, 162.1 (d, $J=245.0$ Hz) m. d. Aprēķināts: C, 51,05; H, 2,50. $C_{12}H_7FO_3S_2$. Noteikts: C, 50,94; H, 2,54.

3-[3-(trifluormetil)fenil]tiēno[2,3- e][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241f)

Ieguva pēc **M12** metodes no 3-(trifluormetil)fenilborskābes (0,091 g). Jēlproduktu pārkristalizēja no MeCN/H₂O. Ieguva gaiši dzeltenus kristālus (0,069 g, 65 %) ar k. t. 125-126 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1357 (S=O), 1331 (S=O), 1172 (S=O), 1135 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.35 (dd, 1H, $J=5.5$, 0.6 Hz), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J=0.6$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 117.0, 118.7, 123.8 (kv, $J=273.0$ Hz), 124.0 (kv, $J=4.0$ Hz), 126.2 (kv, $J=3.7$ Hz), 127.5, 129.1, 129.9 (kv, $J=32.1$ Hz), 130.4, 131.1, 131.5 (kv, $J=1.3$ Hz), 132.4, 150.0 m. d. Aprēķināts: C, 46,98; H, 2,12. $C_{13}H_7F_3O_3S_2$. Noteikts: C, 47,1; H, 2,31.

3-[3-(trifluormetoksi)fenil]tiēno[2,3- e][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241g)

Ieguva pēc **M12** metodes no 3-(trifluormetoksi)fenilborskābes (0,098 g). Jēlproduktu pārkristalizēja no MeCN/H₂O. Ieguva dzeltenus kristālus (0,079 g, 71 %) ar k. t. 83-84 °C. IS (filma, cm^{-1}): 1357 (S=O), 1334 (S=O), 1172 (S=O), 1135 (S=O). 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.34 (dd, 1H, $J=5.5$, 0.6 Hz), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 8.04 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J=0.6$ Hz) m. d. ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 116.9, 118.7, 119.9, 120.0 (kv, $J=256.0$ Hz), 122.1, 126.6, 127.4, 128.9, 131.3, 132.1, 132.4, 148.6 (kv, $J=2.0$ Hz), 149.9 m. d. Aprēķināts: C, 44,83; H, 2,03. $C_{13}H_7F_3O_4S_2$. Noteikts: C, 44,92; H, 2,19.

3-(3,4-dihlorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241h)

Ieguva pēc **M12** metodes no 3,4-dihlorfenilborskābes (0,091 g). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH, ieguva gaiši brūnus kristālus (0,079 g, 75 %) ar k. t. 206-208 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1362 (S=O), 1317 (S=O), 1174 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.34 (dd, 1H, *J*=5.5, 0.5 Hz), 7.62 (dd, 1H, *J*=8.5, 2.3 Hz), 7.81 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 7.91 (d, 1H, *J*=2.3 Hz), 8.04 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.18 (d, 1H, *J*=0.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.9, 118.7, 126.6, 127.5, 129.0, 129.1, 130.5, 131.3, 132.0, 132.48, 132.52, 149.9 m. d. Aprēķināts: C, 43,25; H, 1,81. C₁₂H₆Cl₂O₃S₂. Noteikts: C, 43,25; H, 2,03.

3-(3,4-difluorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241i)

Ieguva pēc **M12** metodes no 3,4-difluorfenilborskābes (0,075 g). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši dzeltenus kristālus (0,067 g, 70 %) ar k. t. 185-186 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1360 (S=O), 1177 (S=O), 1134 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.34 (dd, 1H, *J*=5.5, 0.6 Hz), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H, *J*=11.6, 7.6, 2.3 Hz), 8.03 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.09 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 116.9, 117.1, 118.4 (d, *J*=17.8 Hz), 118.7, 124.9 (dd, *J*=6.7, 3.5 Hz), 127.0 (dd, *J*=2.1, 1.0 Hz), 127.4 (dd, *J*=7.0, 4.0 Hz), 128.6 (d, *J*=1.3 Hz), 132.2, 149.5 (dd, *J*=246.0, 12.3 Hz), 149.8, 150.2 (dd, *J*=249.0, 10.8 Hz) m. d. Aprēķināts: C, 47,99; H, 2,01. C₁₂H₆F₂O₃S₂. Noteikts: C, 48,16; H, 2,21.

3-(3,5-dihlorfenil)tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīds (241j)

Ieguva pēc **M12** metodes no 3,5-dihlorfenilborskābes (0,091 g). Jēlproduktu pārkristalizēja no EtOH. Ieguva gaiši dzeltenus kristālus (0,075 g, 71 %) ar k. t. 159-160 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1373 (S=O), 1357 (S=O), 1174 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.35 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 7.68 (d, 2H, *J*=1.8 Hz), 7.79 (t, 1H, *J*=1.8 Hz), 8.07 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 8.23 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 117.3, 119.2, 126.37, 126.41, 129.5, 130.3, 133.4, 133.7, 135.2, 150.5 m. d. Aprēķināts: C, 43,25; H, 1,81. C₁₂H₆Cl₂O₃S₂. Noteikts: C, 43,23; H, 1,90.

3.15. [1,2]oksatiin[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīda atvasinājumi

3-(hidroksimetil)piridīn-2-ols (243) (lit. [165])

2-hidroksinikotīnskābi (242) (1,00 g; 7,19 mmol) suspendēja sausā THF (100 mL), suspensiju atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja LiAlH₄ (0,655 g, 17,3 mmol). Maisījumu vārīja 2 st., tad atdzesēja un izlēja uz ledu. Pievienoja HCl līdz pH 1, tad NaHCO₃ līdz pH 8 un ietvaicēja. Sauso atlikumu mazgāja ar EtOAc (5×100 mL) un šķīdinātāju ietvaicēja. Ieguva 0,72 g (80 %) baltas vielas. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.28 (d, 2H, *J*=5.4 Hz), 4.99 (t, 1H, *J*=5.4 Hz), 6.19 (t, 1H, *J*=6.6 Hz), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 11.48 (pl. s, 1H) m. d.

2-hidroksipiridīn-3-karbaldehīds (244) (lit. [165])

Savienojumu 243 (1,50 g; 12,0 mmol) suspendēja 150 mL EtOAc un pievienoja MnO₂ (10,4 g; 120 mmol). Suspensiju maisīja 50 °C 18 st., tad filtrēja caur celītu un ietvaicēja. Ieguva 1,03 g (70 %) dzeltenas vielas. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6.37 (ddd, 1H, *J*=7.1, 6.3, 0.7 Hz), 7.82 (dd, 1H, *J*=6.3, 2.4 Hz), 7.98 (dd, 1H, *J*=7.1, 2.3 Hz), 10.09 (d, 1H, *J*=0.7 Hz), 12.34 (pl. s, 1H) m. d.

3-formilpiridīn-2-ilmetilsulfonāts (245)

Savienojumu 244 (0,206 g; 1,67 mmol) suspendēja sausā THF (20 mL). Suspensiju atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja NaH (0,240 g; 10,0 mmol). Maisījumu maisīja 0 °C 15 min., tad pievienoja mezilhlorīdu (0,65 mL; 8,35 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 16 st. Pievienoja pies. NH₄Cl un iegūto maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3×25 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz apgrieztās fāzes C₁₈ modificēta silikagela, eluents H₂O-MeCN gradients. Ieguva 0,100 g (33 %) dzeltenas eļļas. IS (KBr, cm⁻¹): 1707 (C=O), 1328 (S=O), 1153 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.86 (s, 3H), 6.61 (t, 1H, *J*=7.0 Hz), 8.14 (dd, 1H, *J*=7.0, 2.0 Hz), 8.26 (dd, 1H, *J*=7.0, 2.0 Hz), 10.08 (s, 1H) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 41.5, 106.4, 126.5, 138.7, 145.1, 160.0, 188.0 m. d. AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₇H₇NO₄S: 201,1960. Noteikts: 201,1957.

[1,2]oksatiin[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīds (169)

Mezilātu **245** (0,147 g; 0,731 mmol) un K₂CO₃ (0,131 g; 0,950 mmol) suspendēja sausā DMF (5 mL). Suspensiju maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 1 st. Pievienoja 10 % HCl un ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausā CH₂Cl₂ (5 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja mezilhlorīdu (0,08 mL; 1,02 mmol) un NEt₃ (0,14 mL; 1,02 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 3 st., tad ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz apgrieztās fāzes C₁₈ modificēta silikagela, eluents H₂O-MeCN gradients. Ieguva 0,054 g (40 %) gaiši rozā vielas ar k. t. 103-105 °C. IS (KBr, cm⁻¹): 1378 (S=O), 1169 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.57 (dd, 1H, *J*=7.6, 4.9 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.81 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.26 (dd, 1H, *J*=7.6, 1.9 Hz), 8.47 (dd, 1H, *J*=4.9, 1.9 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 114.3, 123.3, 123.5, 134.9, 140.2, 150.1, 155.5 m. d. Aprēķināts: C, 45,90; H, 2,75; N, 7,65. C₇H₅NO₃S. Noteikts: C, 45,99; H, 2,84; N, 7,55.

5-brom-3-(hidroksimetil)piridīn-2-ols (247) (lit. [166])

5-brom-2-hidroksinikotīnskābi (**246**) (2,00 g; 9,17 mmol) suspendēja sausā THF (100 mL). Suspensiju atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja 1M BH₃ šķīdumu THF (36,7 mL; 36,7 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 18 st. Pievienoja HCl līdz pH 1 un maisījumu vārīja 1 st., tad ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents acetonitrils-ūdens gradients). Ieguva 0,99 g (53 %) baltas vielas. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.26-4.29 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 11.82 (pl. s, 1H) m. d.

5-brom-2-hidroksipiridīn-3-karbaldehīds (248) [komerciāli pieejams]

Savienojumu **247** (0,760 g; 3,73 mmol) suspendēja 120 mL EtOAc un pievienoja MnO₂ (3,24 g; 37,3 mmol). Suspensiju maisīja 60 °C 18 st., tad filtrēja caur celītu un ietvaicēja. Ieguva 0,343 g (46 %) dzeltenas vielas. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.96 (d, 1H, *J*=3.0 Hz), 8.12 (d, 1H, *J*=3.0 Hz), 10.01 (s, 1H), 12.71 (pl. s, 1H) m. d.

6-brom[1,2]oksatiin[6,5-b]piridīn-2,2-dioksīds (170)

Savienojumu **248** (0,800 g; 3,96 mmol) šķīdināja sausā DMF (40 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja NaH (0,114 g; 4,75 mmol). Maisījumu maisīja 0 °C, Ar atmosfērā 10 min. Pievienoja mezilhlorīdu (0,37 mL; 4,75 mmol) un maisījumu maisīja istabas temperatūrā 30 min. Maisījumam pievienoja K₂CO₃ (0,712 g; 5,15 mmol), iegūto suspensiju maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā 1 st. Pievienoja 10 % HCl un ekstrahēja ar EtOAc (3×60 mL). Organisko slāni mazgāja ar H₂O un pies. NaCl, žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Atlikumu šķīdināja sausā CH₂Cl₂ (10 mL), pievienoja NEt₃ (0,83 mL; 5,94 mmol). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja MsCl (0,46 mL; 5,94 mmol). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā, Ar atmosfērā, 3 st. Pievienoja ūdeni un maisījumu ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3×20 mL), organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄ un šķīdinātāju ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz apgrieztās fāzes C₁₈ modificēta silikagela, eluents H₂O-MeCN gradients. Ieguva 0,530 g (51 %) dzeltenas vielas ar k. t. 164-166 °C. IS (filma, cm⁻¹): 1366 (S=O), 1177 (S=O), 1114 (S=O). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7.74 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 7.78 (d, 1H, *J*=10.3 Hz), 8.56 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 8.62 (d, 1H, *J*=8.5 Hz) m. d. ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 115.8, 117.3, 124.4, 133.9, 142.0, 150.4, 154.4 m. d. Aprēķināts: C, 32,08; H, 1,54; N, 5,34. C₇H₄BrNO₃S. Noteikts: C, 32,58; H, 1,80; N, 5,41.

SECINĀJUMI

1. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdu augstā inhibitorā aktivitāte, kā arī kumarīniem līdzīgs saistības veids ar CA enzīmu liecina, ka 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi ir kumarīna bioizostēri.
2. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīdi, kas 6. pozīcijā satur aril-, acilamino-, triazolil- vai tetrazolilaizvietotājus ir selektīvi un efektīvi ļaundabīgajās šūnās ekspressēto CA IX un CA XII izoformu inhibitori.
3. Aril un hetarilaldehīdu 2-meziloksiatvasinājumu iekšmolekulāra ciklizēšana bāzes klātienē ir vispiemērotākā metode plaša 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda atvasinājumu klāsta, kā arī tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdu un [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīdu iegūšanai.
4. 1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda tiēnoanalogi - tiēno[2,3-*e*][1,2]oksatiīn-2,2-dioksīdi ir elektroniem bagāta heterociklu klase ar zemu stabilitāti, kuru iespējams paaugstināt, molekulā ievadot elektronakceptorus aizvietotājus.
5. [1,2]oksatiīn[6,5-*b*]piridīn-2,2-dioksīdu (1,2-benzoksatiīn-2,2-dioksīda azaanalogu) zemā stabilitāte bāziskajā vidē ierobežo savienojumu funkcionalizēšanai piemērotu metožu klāstu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Slimību profilakses un kontroles centra mājas lapa. <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (skatīts 30.09.2015.).
2. Alterio, V.; Di Fiore, A.; D'Ambrosio, K.; Supuran, C. T.; De Simone, G. Multiple Binding Modes of Inhibitors to Carbonic Anhydrases: How to Design Specific Drugs Targeting 15 Different Isoforms? *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4421-4468.
3. Meyer, R. F. Some Novel Cyclizations of Propiophenones with Chlorosulfonic Acid. *J. Heterocyclic Chem.* **1966**, *3*, 174-177.
4. Föry, W. Process for the Preparation of 1,2-Benzoxathiine Derivatives. US Pat. 4603211, **1986**.
5. Hoogenboom, B. E.; El-Faghi, M. S.; Fink, S. C.; Ihrig, P. J.; Langsjoen, A. N.; Linn, C. J.; Maehlig, K. L. Chemistry of Sulfoacetic Acid Derivatives. III. Reactions of Derivatives of Sulfoacetic Acid, Benzoylmethanesulfonic Acid, and *p*-Nitrophenylmethanesulfonic Acid with Salicylaldehydes. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 880-883.
6. Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Schiaffella, F. New Heterocyclic Ring Systems. XIV. 7,11-Dithiaaxasteroids Analogues. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2293-2300.
7. Bennett, D. J.; Dean, F. M.; Price, A. W. Spirans. Part VII. Three Isomeric Grisan Derivatives from the Oxidative Cyclisation of Benzylidenebis-2-naphthol. *J. Chem. Soc.* **1970**, *11*, 1557-1561.
8. Ehrenfreund, J.; Föry, W. Fused *N*-Phenylsulfonyl-*N*-triazinylureas. US pat. 4589911, **1986**.
9. Edwards, D. J.; Hadfield, J. A.; Wallace, T. W.; Ducki, S. Tubulin-binding Dibenz[*c,e*]oxepines as Colchicin Analogues for Targeting Tumour Vasculature. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 219-231.
10. Menozzi, G.; Bargagna, A.; Mosti, L.; Schenone, L. Reaction of Sulfenes with Heterocyclic *N,N*-Disubstituted α -Aminomethyleneketones. XIII. Synthesis of 1,2-Oxathiino[6,5-*f*]quinazoline Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 633-635.
11. Mosti, L.; Schenone, P.; Menozzi, G.; Cafaggi, S. Reaction of Sulfene with Heterocyclic *N,N*-Disubstituted α -Aminomethyleneketones. IX. Synthesis of

- 1,2-Oxathiino[6,5-e]indole Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 1031-1034.
12. Ghandi, M.; Bozcheloei, A. H.; Nazari, S. H.; Sadeghzadeh, M. Solvent-Dependent Reaction for the Synthesis of β -Keto-benzo- δ -sultone Scaffolds via DBU-Catalyzed O-Sulfonylation/Intramolecular Baylis-Hillman/1,3-H Shift or Dehydration Tandem Sequences. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9975-9982.
 13. Heilmann, S. M.; Rasmussen, J. K.; Newmark, R. A.; Smith, H. K. Modified Retro-Ritter Reaction of 2-Acrylamido-2-Methylpropanesulfonic Acid. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3987-3988.
 14. Weil, E. D. Synthesis of Sultones from Hexachlorobicyclo[2.2.1]heptenes and -Heptadienes. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1110-1113.
 15. Gaitzsch, J.; Rogachev, V.; Metz, P.; Filimonov, V. D.; Zahel, M.; Kataeva, O. Simple and Practical One-Step Synthesis of New 1,3-Dienic δ -Sultones from Terminal Alkynes and Some Synthetic Applications of These Compounds. *J. Sulfur Chem.* **2011**, *32*, 3-16.
 16. Löwe, W.; Kradephol, A. Michael Additions with an Enaminoester: Reaction of Phenyl 4-Chromone-3-sulfonate with Methyl 3-Amino-2-pentanoate. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 753-756.
 17. Löwe, W.; Schott, S. Unusual Ring Transformations: Reaction of Phenyl 7-Fluoro-4-chromone-3-sulfonate with Methyl 3-Oxopentanoate in the Presence of Ammonium Acetate. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 405-408.
 18. Weber, M.; Perpetuo, G.; Luger, P. Studies of Reactivity and Structure of Phenyl 7-Fluoro-4-chromone-3-sulfonate. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 249-254.
 19. Löwe, W.; Jeske, P. 3,4-Dihydro-6-methyl-1,2-benzoxathiin-2,2-dioxid-Derivate mit Enaminoketon-Strukturen aus 6-Methyl-4-chromon-3-sulfonsäure-phenylester. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2012-2016.
 20. Löwe, W.; Jeske, P. Umsetzung von 4-Chromon-3-sulfonsäure-phenylester mit Amidinen. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1124-1126.
 21. Löwe, W.; Jeske, P. Umsetzung von 4-Chromon-3-sulfonsäure-phenylester mit methylenaktiv Verbindungen. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *6*, 549-550.
 22. Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K. A Novel Route to Biaryls via Intramolecular Free Radical *ipso* Substitution Reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *13*, 877-879.

23. da Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. Steric and Electronic Effects in the Synthesis of Biaryls and Their Heterocyclic Congeners Using Intramolecular Free Radical [1,5] *ipso* Substitution Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137-140.
24. Ryokawa, A.; Togo, H. Synthetic Use of 1,1,2,2-Tetraphenyldisilane for the Preparation of Biaryls through the Intramolecular Free Radical *ipso*-Substitution of *N*-(2-Bromoaryl)arenesulfonamides. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5915-5921.
25. Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K.; Ujjainwalla, F. Tri-*n*-butylstannyl Radical Induced Rearrangement of Homopropargyl (But-3-ynyl) Arenesulfonates: a Route to Novel 4-Aryl-5,6-dihydro-1,2-oxathiin-2,2-dioxides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *15*, 1607-1608.
26. Bonfand, E.; Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K.; Uddin, M. K.; Ujjainwalla, F. A. Novel Route to 4-Aryl-5,6-dihydro-1,2-oxathiin-2,2-dioxides and Related Heterocyclic Systems. *Heterocycles* **1997**, *46*, 523-534.
27. Revol, G.; McCallum, T.; Morin, M.; Gagosz, F.; Barriault, L. Photoredox Transformations with Dimeric Gold Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342-13345.
28. Beetz, T.; Kellogg, R. B.; Kiers, C. T.; Piepenbroek, A. The Formation of an Unusual Bicyclic Sultone by Means of Thermally Induced Rearrangement of a Dipropargylic Sulfite. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3308-3319.
29. Hanson, G.; Kemp, D. S. Convenient Routes to 4,4'-Functionalized *o*-Terphenyls and 2,2'-Functionalized Biphenyls. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5441-5443.
30. Nakayama, J.; Sugihara, Y. Oxidation of 3,4-Di-*tert*-butylthiophene 1,1-Dioxide. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4001-4005.
31. d'Alessandro, N.; Tonucci, L.; Bonetti, M.; Deo, M. D.; Bressan, M.; Morvillo, B. Oxidation of Dibenzothiophene by Hydrogen Peroxide or Monopersulfate and Metal-Sulfophthalocyanine Catalysts: an Easy Access to Biphenylsultone or 2-(2'-Hydroxybiphenyl)sulfonate under Mild Conditions. *New. J. Chem.* **2003**, *27*, 989-993.
32. Kilway, K. V.; Lindgren, K. A.; Vincent, J. W.; Watson, J. A.; Clevenger, R. G.; Ingalls, R. D.; Ho, D. M.; Pascal, R. A. Unexpected Conversion of a

- Polycyclic Thiophene to a Macrocyclic Anhydride. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2433-2438.
33. Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. Direct Phenylation of Isoxazoles Using Palladium Catalysts. Synthesis of 4-Phenylmuscimol. *Heterocycles* **1982**, *17*, 235-245.
34. Majumdar, K. C.; Mondal, S.; Ghosh, D. Synthesis of Tricyclic and Tetracyclic Sultones by Pd-Catalyzed Intramolecular Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4781-4784.
35. Beromeo Bheeter, C.; Bera, J. K.; Doucet, H. Palladium-catalyzed Intramolecular Direct Arylation of 2-Bromobenzenesulfonic Acid Derivatives. *Adv. Synt. Cat.* **2012**, *354*, 3533-3538.
36. Fei, L.; Taoshan, J.; Haiting, C.; Guanwu, W. Palladium-catalyzed Synthesis of Aromatic Sultones via Sulfonic Acid Group-Directed C-H Activation. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2041-2046.
37. Laha, J. K.; Jethava, K. P.; Dayal, N. Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Coupling Involving Double C(sp²)-H Bonds for the Synthesis of Annulated Biaryl Sultams. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8010-8019.
38. Mondal, S.; Debnath, S.; Pal, S.; Das, A. Synthesis of Uracil-, Coumarin- and Quinolone-Fused Benzosultams and Benzosultones. *Synthesis* **2015**, DOI: 10.1055/s-0034-1378734.
39. Qi, Z.; Wang, M.; Li, X. Rh(III)-catalyzed Synthesis of Sultones through C-H Activation Directed by a Sulfonic Acid Group. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9776-9778.
40. Flohic, A. L.; Meyer, C.; Cossy, J.; Desmurs, J. R.; Galland, J. C. Unsaturated Sultones from Unsaturated Sulfonates: Synthesis by Ring Closing Metathesis and Reactivity. *Synlett* **2003**, *5*, 667-670.
41. Karsch, S.; Freitag, D.; Schwab, P.; Metz, P. Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Sultones and Sultams. *Synthesis* **2004**, *10*, 1696-1712.
42. Flohic, A. L.; Meyer, C.; Cossy, J. Reactivity of Unsaturated Sultones Synthesised from Unsaturated Alcohols by Ring-Closing Metathesis. Application to the Racemic Synthesis of the Originally Proposed Structure of Mycothiazole. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9017-9037.

43. Nishimura, T.; Takiguchi, Y.; Hayashi, T. Effect of Chiral Diene Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Sulfonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9086-9089.
44. Krishnamurthy, V. M.; Kaufman, G. K.; Urbach, A. R.; Gitlin, I.; Gudiksen, K. L.; Weibel, D. B.; Whitesides, G. M. Carbonic Anhydrase as a Model for Biophysical and Physical-Organic Studies of Proteins and Protein–Ligand Binding. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 946-1051.
45. Supuran, C. T. Carbonic Anhydrases: Novel Therapeutic Applications for Inhibitors and Activators. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 168-181.
46. Xu, Y.; Feng, L.; Jeffrey, P. D.; Shi, Y.; Morel, F. M. M. Structure and Metal Exchange in the Cadmium Carbonic Anhydrase of Marine Diatoms. *Nature* **2008**, *452*, 56-62.
47. Lane, T. W.; Saito, M. A.; George, G. N.; Pickering, I. J.; Prince, R. C.; Morel, F. M. M. A Cadmium Enzyme from a Marine Diatom. *Nature* **2005**, *435*, 42.
48. Frost, S. C., McKenna, R. *Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications*; Springer: Dordrecht, Heidelberg, New York, London, 2014, 430 lpp.
49. Alterio, V.; Hilvob, M.; Di Fiore, A.; Supuran, C. T.; Panb, P.; Parkkila, S.; Scalonie, A.; Pastorek, J.; Pastorekova, S.; Pedonea, C.; Scozzafava, A.; Monti, S. M.; De Simone, G. Crystal Structure of the Catalytic Domain of the Tumor-associated Human Carbonic Anhydrase IX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 16233-16238.
50. Pilka, E. S.; Kochan, G.; Oppermann, U.; Yue, W. W. Crystal Structure of the Secretory Isozyme of Mammalian Carbonic Anhydrases CA VI: Implications for Biological Assembly and Inhibitor Development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *409*, 485-489.
51. Supuran, C. T. Carbonic Anhydrases An Overview. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 603-614.
52. Aspatwar, A.; Tolvanen, M. E. E.; Parkkila, S. Phylogeny and Expression of Carbonic Anhydrase-Related Proteins. *BMC Molecular Biology* **2010**, *11*:25.
53. Silverman, D. N. The Catalytic Mechanism of Carbonic Anhydrase: Implications of a Rate-Limiting Protolysis of Water. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *21*, 30-36.

54. Kannan, K. K.; Ramandaham, M. Structure, Refinement, and Function of Carbonic Anhydrase Isozymes: Refinement of Human Carbonic Anhydrase I. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, *429*, 49-60.
55. Eriksson, A. E.; Kylsten, P. M.; Jones, T. A.; Liljas, A. Crystallographic Studies of Inhibitor Binding Sites in Human Carbonic Anhydrase 11: A Pentacoordinated Binding of the SCN⁻ Ion to the Zinc at High pH. *Proteins* **1988**, *4*, 283-293.
56. Eriksson, A. E.; Liljas, A. Refined Structure of Bovine Carbonic Anhydrase III at 2.0 Å Resolution. *Proteins* **1993**, *16*, 29-42.
57. Boriack-Sjodin, P. A.; Heck, R. W.; Laipis, P. J.; Silverman, D. N.; Christianson, D. W. Structure Determination of Murine Mitochondrial Carbonic Anhydrase V at 2.45-Å Resolution: Implications for Catalytic Proton Transfer and Inhibitor Design. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, *92*, 10949-10953.
58. Stams, T.; Nair, S. K.; Okuyama, T.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Christianson, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 13589-13594
59. Whittington, D. A.; Waheed, A.; Ulmasov, B.; Shah, G. N.; Grubb, J. H.; Sly, W. S.; Christianson, D. W. Crystal Structure of the Dimeric Extracellular Domain of Human Carbonic Anhydrase XII, a Bitopic Membrane Protein Overexpressed in Certain Cancer Tumor Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 9545-9550.
60. Whittington, D. A.; Grubb, J. H.; Waheed, A.; Shah, G. N.; Sly, W. S.; Christianson, D. W. Expression, Assay, and Structure of the Extracellular Domain of Murine Carbonic Anhydrase XIV. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 7223-7228.
61. Duda, D. M.; Tu, C.; Fisher, S. Z.; An, H.; Yoshioka, C.; Govindasamy, L.; Laipis, P. J.; Agbandje-McKenna, M.; Silverman, D. N.; McKenna, R. Human Carbonic Anhydrase III: Structural and Kinetic Study of Catalysis and Proton Transfer. *Biochemistry* **2005**, *44*, 10046-10053.
62. Di Fiore, A.; Monti, S. M.; Hilvo, M.; Parkkila, S.; Romano, V.; Scaloni, A.; Pedone, C.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; De Simone, G. Crystal Structure of Human Carbonic Anhydrase XIII and its Complex with the Inhibitor Acetazolamide. *Proteins* **2009**, *74*, 164-175.

63. Di Fiore, A.; Truppo, E.; Supuran, C. T.; Alterio, V.; Dathan, N.; Booterabi, F.; Parkkila, S.; Monti, S. M.; De Simone, G. Crystal Structure of the C183S/C217S Mutant of Human CA VII in Complex with Acetazolamide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5023-5026.
64. Lindskog, S. Structure and Mechanism of Carbonic Anhydrase. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 1.
65. Hakansson, K.; Carlsson, M.; Svensson, L. A.; Liljas, A. Structure of Native and Apo Carbonic Anhydrase II and Structure of Some of Its Anion-Ligand Complexes. *J. Mol. Biol.* **1992**, *227*, 1192-1204.
66. Christianson, D. W.; Fierke, C. A. Carbonic Anhydrase: Evolution of the Zinc Binding Site by Nature and by Design. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 331-339.
67. Sjoblom, B.; Polentarutti, M.; Djinovic-Carugo, K. Structural Study of X-ray Induced Activation of Carbonic Anhydrase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 10609-10613.
68. Domsic, J. F.; Avvaru, B. S.; Kim, C. U.; Gruner, S. M.; Agbandje-McKenna, M.; Silverman, D. N.; McKenna, R. Entrapment of Carbon Dioxide in the Active Site of Carbonic Anhydrase II. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 30766-30771.
69. Merz, K. M., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 406-411.
70. Tu, C.; Silverman, D. N. Role of Histidine 64 in the Catalytic Mechanism of Human Carbonic Anhydrase II Studied with a Site-Specific Mutant. *Biochemistry* **1989**, *28*, 7913-7918.
71. Silverman, D. N.; McKenna, R. Solvent-Mediated Proton Transfer in Catalysis by Carbonic Anhydrase. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 669-675.
72. Roy, A.; Taraphder, S. Identification of Proton-Transfer Pathways in Human Carbonic Anhydrase II. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 10563-10576.
73. Fisher, S. Z.; Maupin, C. M.; Budayova-Spano, M.; Govindasamy, L.; Tu, C.; Agbandje-McKenna, M.; Silverman, D. N.; Voth, G. A.; McKenna, R. Atomic Crystal and Molecular Dynamics Simulation Structures of Human Carbonic Anhydrase II: Insights into the Proton Transfer Mechanism. *Biochemistry* **2007**, *46*, 2930-2937.
74. Christianson, D. W. Carbonic Anhydrase: Evolution of the Zinc Binding Site by Nature and by Design. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 331-339.
75. Lindskog, S. Structure and Mechanism of Carbonic Anhydrase. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 1-20.

76. Silverman, D. N., Lindskog, S. The Catalytic Mechanism of Carbonic Anhydrase: Implications of a Rate-Limiting Protolysis of Water. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 30-36.
77. Supuran C. T. Carbonic Anhydrases: Novel Therapeutic Applications for Inhibitors and Activators. *Nat. Rev. Drug. Disc.* **2008**, *7*, 168-181.
78. Winum, J. Y.; Rami, M.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran. C. Carbonic Anhydrase IX: A New Druggable Target for the Design of Antitumor Agents. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 445-463.
79. Domsic, J. F.; Avvaru, B. S.; Kim, C. U.; Gruner, S. M.; Agbandje-McKenna, M.; Silverman, D. N.; McKenna, R. Entrapment of Carbon Dioxide in the Active Site of Carbonic Anhydrase II. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 30766-30771.
80. Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Casini, A. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 146-189.
81. Supuran, C. T. Diuretics: From Classical Carbonic Anhydrase Inhibitors to Novel Applications of the Sulfonamides. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 641-648.
82. Di Fiore, A.; Supuran, C. T.; De Simone, G. Are Carbonic Anhydrase Inhibitors Suitable for Obtaining Antiobesity Drugs? *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 655-660.
83. Krungkrai, J.; Supuran, C. T. The Alpha-Carbonic Anhydrase from the Malaria Parasite and its Inhibition. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 631-640.
84. Supuran, C. T.; Scozzafava, A. Carbonic Anhydrases as Targets for Medicinal Chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4336-4350.
85. Supuran C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *18*, 3467-3474.
86. Abbate, F.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Orioli, P.; Stubbs, M. T.; Klebe, G. Nonaromatic Sulfonamide Group as an Ideal Anchor for Potent Human Carbonic Anhydrase Inhibitors: Role of Hydrogen-Bonding Networks in Ligand Binding and Drug Design. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3583-3587.
87. Garaj, V.; Puccetti, L.; Fasolis, G.; Winum, J. Y.; Montero, J. L.; Scozzafava, A.; Vullo, D. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and Inhibition of Cytosolic/Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Isozymes I, II, and IX with Sulfonamides Incorporating 1,2,4-Triazine Moieties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5427-5433.

88. Carta, F.; Garaj, V.; Maresca, A.; Wagner, J.; Avvaru, B. S.; Robbins, A. H.; Scozzafava, A.; McKenna, R.; Supuran, C. T. Sulfonamides Incorporating 1,3,5-Triazine Moieties Selectively and Potently Inhibit Carbonic Anhydrase Transmembrane Isoforms IX, XII and XIV over Cytosolic Isoforms I and II: Solution and X-ray Crystallographic Studies. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3105-3119.
89. Winum, J. Y.; Vullo, D.; Casini, A.; Montero, J. L.; Scozzafava, A.; Supuran C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Inhibition of Cytosolic Isozymes I and II and Transmembrane, Tumor-Associated Isozyme IX with Sulfamates Including EMATE Also Acting as Steroid Sulfatase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2197-2204.
90. Winum, J. Y.; Vullo, D.; Casini, A.; Montero, J. L.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Inhibition of Transmembrane, Tumor-Associated Isozyme IX, and Cytosolic Isozymes I and II with Aliphatic Sulfamates. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5471-5477.
91. Vitale, R. M.; Alterio, V.; Innocenti, A.; Winum, J. Y.; Monti, S. M.; De Simone, G.; Supuran C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Comparison of Aliphatic Sulfamate/Bis-sulfamate Adducts with Isozymes II and IX as a Platform for Designing Tight-Binding, More Isoform-Selective Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5990-5998.
92. Winum, J. Y.; Pastorekova, S.; Jakubickova, L.; Montero, J. L.; Scozzafava, A.; Pastorek, J.; Vullo, D.; Innocenti, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and Inhibition of Cytosolic/Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Isozymes I, II, and IX with Bis-sulfamates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 579-584.
93. Temperini, C.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. N-Hydroxyurea - a Versatile Zinc Binding Function in the Design of Metalloenzyme Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4316-4320.
94. Barrese, A. A.; Genis, C.; Fisher, S. Z.; Orwenyo, J. N.; Kumara, M. T.; Dutta, S. K.; Phillips, E.; Kiddle, J. J.; Tu, C.; Silverman, D. N.; Govindasamy, L.; Agbandje-McKenna, M.; McKenna, R.; Tripp, B. C. Inhibition of Carbonic Anhydrase II by Thioxolone: A Mechanistic and Structural Study. *Biochemistry* **2008**, *47*, 3174-3184.

95. Schulze Wischeler, J.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Agrawal, A.; Cohen, S. M.; Heine, A.; Supuran, C. T.; Klebe, G. Bidentate Zinc Chelators for α -Carbonic Anhydrases that Produce a Trigonal Bipyramidal Coordination Geometry. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1609-1615.
96. Nair, S. K.; Ludwig, P. A.; Christianson, D. W. Two-Site Binding of Phenol in the Active Site of Human Carbonic Anhydrase II Structural Implications for Substrate Association. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3659-3660.
97. Davis, R. A.; Hofmann, A.; Osman, A.; Hall, R. A.; Muhlschlegel, F. A.; Vullo, D.; Innocenti, A.; Supuran, C. T.; Poulsen, S. A. Natural Product-Based Phenols as Novel Probes for Mycobacterial and Fungal Carbonic Anhydrases. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1682-1692.
98. Carta, F.; Temperini, C.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Kaila, K.; Supuran, C. T. Polyamines Inhibit Carbonic Anhydrases by Anchoring to the Zinc-Coordinated Water Molecule. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5511-5522.
99. Innocenti, A.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Interactions of Phenols with the 12 Catalytically Active Mammalian Isoforms (CA I–XIV). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1583-1587.
100. Maresca, A.; Temperini, C.; Vu, H.; Pham, N. B.; Poulsen, S. A.; Scozzafava, A.; Quinn, R. J.; Supuran, C. T. Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins Are a New Class of Suicide Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3057-3062.
101. Maresca, A.; Temperini, C.; Pochet, L.; Masereel, B.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Deciphering the Mechanism of Carbonic Anhydrase Inhibition with Coumarins and Thiocoumarins. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 335-344.
102. Maresca, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. 7,8-Disubstituted- but not 6,7-Disubstituted Coumarins Selectively Inhibit the Transmembrane, Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Isoforms IX and XII over the Cytosolic Ones I and II in the Low Nanomolar/Subnanomolar Range. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7255-7258.
103. Maresca, A.; Supuran, C. T. Coumarins Incorporating Hydroxy- and Chloro-Moieties Selectively Inhibit the Transmembrane, Tumor-Associated Carbonic Anhydrase Isoforms IX and XII over the Cytosolic Ones I and II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4511-4514.

104. Carta, F.; Vullo, D.; Maresca, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. New Chemotypes Acting as Isozyme-selective Carbonic Anhydrase Inhibitors with Low Affinity for the Offtarget Cytosolic Isoform II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2182-2185.
105. Carta, F.; Maresca, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Novel Coumarins and 2-Thioxo-coumarins as Inhibitors of the Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2266-2273.
106. Sharma, A.; Tiwari, M.; Supuran, C. T. Novel Coumarins and Benzocoumarins Acting as Isoform-selective Inhibitors Against the Tumor-Associated Carbonic Anhydrase IX. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29*, 292-296.
107. Touisni, N.; Maresca, A.; McDonald, P. C.; Lou, Y.; Scozzafava, A.; Dedhar, S.; Winum, J. Y.; Supuran, C. T. Glycosyl Coumarin Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors Strongly Attenuate the Growth of Primary Breast Tumors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8271-8277.
108. Abellán-Flos, M.; Tanc, M.; Supuran, C. T.; Vincent, S. P. Exploring Carbonic Anhydrase Inhibition with Multimeric Coumarins Displayed on a Fullerene Scaffold. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7445-7451.
109. Bonneau, A.; Maresca, A.; Winum, J. Y.; Supuran, C. T. Metronidazole-coumarin Conjugates and 3-Cyano-7-hydroxy-coumarin Act as Isoform-Selective Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 397-401.
110. Carta, F.; Maresca, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. 5- And 6-Membered (Thio)lactones are Prodrug Type Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 267-270.
111. Mazumdar, P. A.; Kumaran, D.; Swaminathanb. S.; Das, A. K. A Novel Acetate-Bound Complex of Human Carbonic Anhydrase II. *Acta Crystallogr., Sect. F: Struct. Biol. Cryst. Commun.* **2008**, *64*, 163-166.
112. Martin, D. P.; Cohen, S. M. Nucleophile Recognition as an Alternative Inhibition Mode for Benzoic Acid Based Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5259-5261.
113. D'Ambrosio, K.; Carradori, S.; Monti, S. M.; Buonanno, M.; Secci, D.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; De Simone, G. Out of the Active Site Binding

- Pocket for Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 302-305.
114. Moreira Lima, L.; Barreiro, E. J. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*, **2005**, *12*, 23-49.
115. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
116. Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Ed*; Elsevier Ltd: 2008, pp 290-334.
117. Kaupmees, K.; Trummal, A.; Leito, I. Basicities of Strong Bases in Water: A Computational Study. *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 385-395.
118. Liu, X. H.; Tan, C. X.; Weng, J. Q. Phase Transfer-catalyzed, One-Pot Synthesis of Some Novel *N*-Pyrimidinyl-*N'*-nicotinyl Thiourea Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2011**, *186*, 552-557.
119. Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
120. Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. Direct Synthesis of 1,5-Disubstituted-4-magnesio-1,2,3-triazoles, Revisited. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237-1240.
121. Shu, H.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. Synthesis and CB1 Cannabinoid Receptor Affinity of 4-Alkoxy-carbonyl-1,5-diaryl-1,2,3-triazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 891-893.
122. Shafī, S.; Bandy, A. H.; Ismail, T.; Kumar, H. M. S. Domino Addition/N-C Heterocyclization of Azides with Allenyl Magnesium Bromide: Rapid Synthesis of 5-Butynyl-1,2,3-triazoles. *Synlett* **2007**, 1109-1111.
123. Bandy, A. H.; Arora, B. S.; Alam, M. S.; Kumar, H. M. S. A Novel 'Domino-Click Approach' to Unsymmetrical Bis-1*H*-1,2,3-triazoles. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 2368-2374.
124. Kwok, S. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. Transition-Metal-Free Catalytic Synthesis of 1,5-Diaryl-1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219.
125. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.

126. Wüst, F.; Tang, X.; Kniess, T.; Pietzsch, J.; Suresh, M. Synthesis and Cyclooxygenase Inhibition of Various (Aryl-1,2,3-triazole-1-yl)-methanesulfonylphenyl Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 1146-1151.
127. Gaponik, P. N.; Grigor'ev, Y. V.; Karavai, V. P. Amidines in the Synthesis of Tetrazoles. *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)* **1985**, *21*, 477–478.
128. Gaponik, P. N.; Karavai, V. P.; Davshko, I. E.; Degtyarik, M. M.; Bogatikov, A. N. Synthesis and Properties of Phenylenebis-1H-tetrazoles. *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)* **1990**, *26*, 1274–1278.
129. Potewar, T. M.; Siddiqui, S. A.; Lahoti, R. J.; Srinivasas, K. V. Efficient and Rapid Synthesis of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-tetrazoles in the Acidic Ionic Liquid 1-*n*-Butylimidazolium Tetrafluoroborate. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1721–1724.
130. Aridoss, G.; Laali, K. K. Building Heterocyclic Systems with $RC(OR)_2^+$ Carbocations in Recyclable Brønsted Acidic Ionic Liquids: Facile Synthesis of 1-Substituted 1H-1,2,3,4-Tetrazoles, Benzazoles and Other Ring Systems with $CH(OEt)_3$ and $EtC(OEt)_3$ in $[EtNH_3][NO_3]$ and $[PMIM(SO_3H)][OTf]$. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2827–2835.
131. Dighe, S. N.; Jain, K. S.; Srinivasan, K. V. A Novel Synthesis of 1-Aryl Tetrazoles Promoted by Employing the Synergy of the Combined Use of DMSO and Ionic Liquid as the Solvent System at Ambident Temperature. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6139–6142.
132. Kundu, D.; Majee, A.; Hajra, A. Indium Triflate-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-tetrazoles under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2668–2670.
133. Špulak, M.; Lubojacky, R.; Šenel, P.; Kuneš, J.; Pour, M. Direct C-H Arylation and Alkenylation of 1-Substituted Tetrazoles: Phosphine As Stabilizing Factor. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 241-244.
134. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Brancale, A.; Fu, X. H.; Li, J.; Zhang, S. Z.; Hamel, E.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. Synthesis and Evaluation of 1,5-Disubstituted Tetrazoles as Rigid Analogues of Combretastatin A-4 with Potent Antiproliferative and Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 475-488.

135. Saito, Y.; Matsumoto, K.; Bag, S. S.; Ogasawara, S.; Fujimoto, K.; Hanawa, K.; Saito, I. C8-Alkynyl- and Alkylamino Substituted 2'-Deoxyguanosines: a Universal Linker for Nucleic Acids Modification. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3578-3588.
136. Shealy, Y. F.; Krauth, C. A.; Struck, R. F.; Montgomery, J. A. 2-Haloethylating Agents for Cancer Chemotherapy. 2-Haloethyl Sulfonates. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1168-1173.
137. Le Corre, L.; Girard, A. L.; Aubertin, J.; Radvanyi, F.; Benoist-Lasselin, C.; Jonquoy, A.; Mugniery, E.; Legeai-Mallet, L.; Busca, P.; Le Merrer, Y. Synthesis and Biological Evaluation of a Triazole-Based Library of Pyrido[2,3-d]pyrimidines as FGFR3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2164-2173.
138. Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8756-8761.
139. Molander, G. A.; Cadoret, F. Synthesis of the Stereogenic Triad of the Halicyclamine A Core. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2199-2202.
140. Xing, D.; Yang, D. Gold(I)-Catalyzed Highly Regio- and Stereoselective Decarboxylative Amination of Allylic N-Tosylcarbamates via Base-Induced Aza-Claisen Rearrangement in Water. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1068-1071.
141. Jeong, Y. C.; Ahn, D. J.; Lee, W. S.; Lee, S. H.; Ahn, K. H. Synthesis of New Chiral Ligands Based on Thiophene Derivatives for Use in Catalytic Asymmetric Oxidation of Sulfides. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1063-1066.
142. Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. Hypervalent Iodine-Induced Nucleophilic Substitution of para-Substituted Phenol Ethers. Generation of Cation Radicals as Reactive Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684-3691.
143. Lubriks, D.; Sokolovs, I.; Suna, E. Indirect C-H Azidation of Heterocycles via Copper-Catalyzed Regioselective Fragmentation of Unsymmetrical λ^3 -Iodanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15436-15442.

144. D'Auria, M.; Mauriello, G. Bis-(trifluoroacetoxy)iodobenzene — iodine system: An Efficient and Selective Reagent for Iodination of Thiophene Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4883-4884.
145. Genis, C.; Sippel, K. H.; Case, N.; Cao, W.; Avvaru, B. S.; Tartaglia, L. J.; Govindasamy, L.; Tu, C.; Agbandje-McKenna, M.; Silverman, D. N.; Rosser, C. J.; McKenna, R. Design of a Carbonic Anhydrase IX Active-Site Mimic To Screen Inhibitors for Possible Anticancer Properties. *Biochemistry* **2009**, *48*, 1322-1331.
146. Majewski, M.; Bantle, G. W. Reactions of β -Pinene with Aromatic Aldehydes. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2549-2558.
147. Cotterill, A. S.; Moody, C. J.; Roffey, J. R. A. An Improved Synthesis of the Indolequinone Anticancer Agent EO9. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7223-7230.
148. Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Savel'eva, T. F.; Vitt, S. V.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. Mechanical Stabilization of Molecular Conformation by Entrapping in a Polymer Matrix. *Makromol. Chem.* **1980**, *181*, 89-104.
149. Ryu, S. E.; Kim, S. J.; Jeong, D. G.; Lee, S. H.; Jung, S. K.; Kim, H. M.; Park, S. K.; Lee, K. H.; Lee, C. W.; Choi, J. K.; Ahn, J. H. Rhodandse Derivarives, a Process for the Preparation thereof and Pharmaceutical Composition Containing the Same. WO pat. 081091, **2007**.
150. Philbin, E. M.; Stuart, E. R.; Timoney, R. F.; Wheele, T. S. Studies of Sultones. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4414-4417.
151. Tanc, M.; Carta, F.; Bozdog, M.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. 7-Substituted-Sulfocoumarins are Isoform-Selective, Potent Carbonic Anhydrase II Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4502.
152. Heerding, D. A.; Price, A. T.; Safonov, I. Preparation and Formulation of Thrombopoietin Mimetics. WO pat. 2004054515 A2 20040701, **2004**.
153. Heffernan, G. D.; Jacobus, D. P.; Schiehser, G. A.; Shieh, H. M.; Zhao, W. Preparation of Aryl Derivatives as Antimalarial Agents. WO pat. 2014074778 A1 20140515, **2014**.
154. Habibi, D.; Nasrollahzadeh, M.; Kamali, T. Green Synthesis of the 1-Substituted 1*H*-1,2,3,4-Tetrazoles by Application of the Natrolite Zeolite as a

- New and Reusable Heterogeneous Catalyst. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 3499–3504.
155. Potewar, T. M.; Siddiqui, S. A.; Lahoti, R. J.; Srinivasas, K. V. Efficient and Rapid Synthesis of 1-Substituted-1*H*-1,2,3,4-tetrazoles in the Acidic Ionic Liquid 1-*n*-Butylimidazolium Tetrafluoroborate. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1721–1724.
156. Gaponik, P. N.; Karavai, V. P.; Davshko, I. E.; Degtyarik, M. M.; Bogatikov, A. N. Synthesis and Properties of Phenylenebis-1*H*-tetrazoles. *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)* **1990**, *26*, 1274–1278.
157. Voitekhovich, S. V.; Vorob'ev, A. N.; Gaponik, P. N.; Ivaskevich, O. A. Synthesis of New Functionally Substituted 1-*R*-Tetrazoles and Their 5-Amino Derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)* **2005**, *41*, 999–1004.
158. Su, W. K.; Hong, Z.; Shan, W. G.; Zhang, X. X. A Facile Synthesis of 1-Substituted-1*H*-1,2,3,4-Tetrazoles Catalyzed by Ytterbium Triflate Hydrate. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2723–2726.
159. Aridoss, G.; Laali, K. K. Building Heterocyclic Systems with $RC(OR)_2^+$ Carbocations in Recyclable Brønsted Acidic Ionic Liquids: Facile Synthesis of 1-Substituted 1*H*-1,2,3,4-Tetrazoles, Benzazoles and Other Ring Systems with $CH(OEt)_3$ and $EtC(OEt)_3$ in $[EtNH_3][NO_3]$ and $[PMIM(SO_3H)][OTf]$. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2827–2835.
160. Habibi, D.; Nasrollahzadeh, M.; Kamali, T. Green Synthesis of the 1-Substituted 1*H*-1,2,3,4-Tetrazoles by Application of the Natrolite Zeolite as a New and Reusable Heterogeneous Catalyst. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 3499–3504.
161. Le Corre, L.; Girard, A. L.; Aubertin, J.; Radvanyi, F.; Benoist-Lasselien, C.; Jonquoy, A.; Mugniery, E.; Legeai-Mallet, L.; Busca, P.; Le Merrer, Y. Synthesis and Biological Evaluation of a Triazole-Based library of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines as FGFR3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (9), 2164.
162. Supuran, C.; Dedhar, S.; Carta, F.; Winum, J. Y.; McDonald, P. C. Preparation of Coumarin and Thiocoumarin Glycosides as Carbonic Anhydrase Inhibitors with Antimetastatic Activity. WO pat. 2012070024 A1 20120531, **2012**.

163. Masahiko, I., Kwangshik, K.; Tejiro, K. Selective Coloration of Spiro Pyridopyrans for Guanosine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 778-780.
164. Liu, S.; Duffy, B. C.; Quinn, J. F.; Jiang, M. X.; Wang, R.; Martin, G. S.; Zhao, H.; Molino, B. F.; Young, P. R. Preparation of Heterocyclic Compounds as Bromodomain Inhibitors. WO pat. 2014096965 A2 20140626, **2014**.

PATEICĪBAS

Pateicība zinātniskajam vadītājam Raivim Žalubovskim par sniegtajām konsultācijām darba izstrādes gaitā.

Pateicība Florences Universitātes (Itālija) profesoram Klaudiu T. Supurānam (*Claudiu T. Supuran*) par bioloģisko aktivitāšu noteikšanu.

Pateicība Sergejam Beļakovam un Anatolijam Mišņovam par rentgenstruktūranalīžu veikšanu.

Pateicība Kasparam Tāram par enzīmu kristalogrāfiskajiem pētījumiem.

Pateicība Latvijas Organiskās sintēzes institūta Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorijas kolektīvam par KMR, IS spektru uzņemšanu, par AIMS un elementanalīzes veikšanu.

Pateicība Latvijas Organiskās sintēzes institūtam par finansiālo atbalstu.