

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

OGĻSKĀBES ANHIDRĀŽU INHIBITORU SINTĒZE

MAGISTRA DARBS

Autors: **Agnese Balode**

Studenta apliecības Nr.: as12058

Darba vadītāji: Dr. chem., vadošais pētnieks Raivis Žalubovskis,

Dr. chem., doc., Igors Kļimenkovs

RĪGA

2014

KOPSAVILUMS

Ogļskābes anhidrāžu inhibitoru sintēze. Balode A., zinātniskie vadītāji Dr. chem. Žalubovskis R. un Dr. chem. Kļimenkovs I. Maģistra darbs, 79 lapas, 42 attēli, 25 tabulas, 49 literatūras avoti, 1 pielikums. Latviešu valodā.

Darbā tika izstrādāta tioēteru sintēzes metode no benzilspirtiem vai benzilbromīdiem, tiourīnvielas un heteroarilbromīdiem. Izmantojot šo metodi tika sintezēti 2-acetiltiofēna tioēteru atvasinājumi, tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru atvasinājumi. Veikta tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru oksidēšana par sulfoniem. Tika sintezēti simetriski 1,3-aril bis-1,4-diaizvietoti 1,2,3-triazolilatvasinājumi. Literatūras apskatā apkopota informācija par izotiouronija sāļu sintēzes metodēm, C-S saites veidošanas reakcijām, kā arī par 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēzes metodēm.

IZOTIOURONIJA SĀĻI, TIOĒTERI, TIOFĒN-2-SULFONAMĪDS, 1,3-DIPOLĀRĀ CIKLOPIEVIENOŠANĀS, 1,2,3-TRIAZOLI.

ABSTRACT

Synthesis of inhibitors of carbonic anhydrases. Balode A., scientific supervisors Dr. chem. Žalubovskis R. and Dr. chem. Kļimenkovs I. Master's thesis, 79 pages, 42 figures, 25 tables, 49 literature references, 1 appendix. In Latvian.

Synthesis method for the preparation of thioethers from benzylalcohols or benzylbromides, thiourea and heteroaryl bromides has been developed in the work. This method was applied for the synthesis of thioether derivatives of 2-acetylthiophene and 2-sulfonamide thiophene. Oxidation of 2-sulfonamide thiophene thioethers to corresponding sulfones has been performed. Synthesis of symmetric 1,3-aryl bis-1,4-disubstituted 1,2,3-triazolylderivatives has been performed. Literature review summarizes information on methods of synthesis of isothiuronium salts, C-S bond formation reactions, and on methods of synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles.

ISOTHIOURONIUM SALTS, THIOETHERS, THIOPHENE-2-SUFONAMIDE, 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION, 1,2,3-TRIAZOLES.

SATURS

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	9
1.1. Izotiouronija sāļu sintēze	9
1.2. C-S saites veidošanas reakcijas.....	12
1.2.1. Pallādija katalizētas šķērssametināšanas reakcijas.....	12
1.2.2. <i>Ullmann</i> tipa jeb vara (I) katalizētas šķērssametināšanas reakcijas.....	15
1.2.3. <i>Cham-Lam</i> šķērssametināšanas reakcija	18
1.2.3. Mitsunobu reakcija.....	21
1.2.5. Tioēteru sintēze no benzilhalogenīdiem un tiourīnvielās.....	23
1.3. Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēze.....	26
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	34
2.1. Tioēteru sintēzes metodes izstrāde	34
2.2. Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru 2 sintēze	36
2.3. Tiofēn-2-sulfonamīda sulfonu 3 sintēze	39
2.4. Retrosintētiskā analīze simetrisku 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumu iegūšanai	40
2.5. 1,3-Dietinilatvasinājumu 98 sintēze.....	41
2.6. Azīdatvasinājumu 100 sintēze	43
2.7. 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumus 5 sintēze	45
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	48
3.1. 2-Aciltiofēna tioēteru 88 sintēze	49
3.2. Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru 2 sintēze	52
3.3. Tiofēn-2-sulfonamīda sulfonu 3 sintēze	56
3.4. 1,3-Dialkinilatvasinājumu 98 sintēze	58
3.5. 2-Hlor- <i>N</i> -arilacetamīda atvasinājumu 102 sintēze.....	60
3.6. 2-Azido- <i>N</i> -arilacetamīda atvasinājumu 100 sintēze	62
3.7. Bis-1,4-diaizvietotu 1,2,3,-triazolilatvasinājumu 5 sintēze	63
SECINĀJUMI	74
LITERATŪRAS SARAKSTS	75
KONFERENCES UN TĒZES.....	80
PATEICĪBAS.....	81
PIELIKUMI.....	82

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Ac – acetil
ADDP – 1,1'-(azodikarboksil)dipiperidīns
AEŠH – augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfs
AIMS – augstas izšķirtspējas masspektrs
Ar – aril
b/ū – bezūdens
Bn – benzil
Bu – butil
CA – ogļskābes anhidrāzes
Cy – cikloheksil
d – dublets
dd – dubultdublets
DIAD – diizopropil azodikarboksilāts
DIPEA – *N*-diizopropiletilamīns
DMF – *N,N*-dimetilformamīds
DMSO – dimetilsulfoksīds
DMSO-*d*₆ – deiterēts dimetilsulfoksīds
ekv. – ekvivalents
Et – etil
ImH – imidazols
IS – infrasarkanie spektri
ist. temp. – istabas temperatūra
i-Pr - izopropil
J – spinu sadarbības konstante
KMR – kodolmagnētiskā rezonanse
kv – kvartets
k.t. – kušanas temperatūra
m – multiplets
m. d. – miljonā daļa
m-CPBA – *m*-hlorperoksibenzoskābe
Me – metil
MHz - megahercs
MW – mikroviļņi

NaAsc – nātrijs askorbāts

PE – petrolēteris

PEG – polietilēnglikols

Ph – fenil

Py – piridīns

s – singlets

st. – stunda

ŠH-MS – šķidruma hromatogrāfijas masspektrometrija

t – triplets

t-Bu – *treš*-butil

TBTA – tris(benziltriazolilmetil)amīns

temp. – temperatūra

TFA – trifluoretiķskābe

THF – tetrahidrofurāns

TIPS – triizopropilsilil

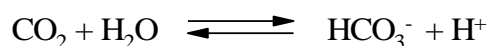
TMS – trimetilsilil

UASŠH – ultra augsta spiediena šķidruma hromatogrāfs

IEVADS

Pēdējos gados tiek aktīvi strādāts pie inovatīvas pieejas pretvēža preparātu radīšanai, kas balstās uz α -ogļskābes anhidrāžu (CA) selektīvu inhibēšanu.

Ogļskābes anhidrāzes ir cinku saturoši enzīmi, kas organismā katalizē apgriezenisku oglekļa dioksīda hidratēšanu un nodrošina tādas svarīgas funkcijas kā pH regulēšanu šūnās un CO₂ transportu [1].



Šobrīd ir zināmas 15 α -ogļskābes anhidrāžu izoformas. Dažas CA izoformas tiek uzskatītas par mērķenzīmiem, proti, šo izoformu inhibēšana vai aktivēšana var kalpot slimību ārstēšanai. Piemēram, selektīvi CA IX un CA XII inhibitori tiek uzskatīti par jaunas paaudzes pretvēža līdzekļiem, turpretī CA II un CA IV inhibitori – par pretglaukomas līdzekļiem [1].

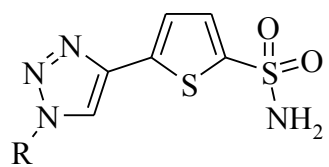
Pētot iepriekš sintezētos tiofēn-2-sulfonamīda 5-triazolilatvasinājumus **1**, noskaidrojām, ka šobrīd šādi pie C-5 oglekļa atoma aizvietoti tiofēn-2-sulfonamīda atvasinājumi ir vieni no spēcīgākajiem zināmajiem CA II inhibitoriem [2]. Lai iegūtu pēc iespējas plašāku eksperimentālo materiālu CA inhibēšanas aktivitāšu pētīšanai, nolēmām paplašināt pie C-5 oglekļa atoma aizvietotu tiofēn-2-sulfonamīdu atvasinājumu klāstu veicot tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** un sulfonu **3** atvasinājumu sintēzi. Šādu tioēteru sintēzes izvēli pamatojot ar jau literatūrā zināmiem 5-(arilsulfanil)tiofēn-2-sulfonamīda atvasinājumiem **4**, kuriem piemīt augstas antikonvulsantu īpašības un augstas neattīrītas CA II inhibēšanas spējas [3].

Turpinot pētījumus pie jaunu ogļskābes anhidrāžu inhibitoru klašu meklējumiem, datormodelēšanas ceļā tika izvirzīta hipotēze, ka par selektīviem CA inhibitoriem varētu kalpot simetriski 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumi **5**, kas līdz šim nav pētīti kā CA inhibitori.

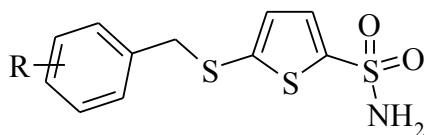
Maģistra darba mērķis bija sintezēt 5-aizvietotus tiofēn-2-sulfonamīda atvasinājumus **2** un **3** un simetriskus 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumus **5** CA inhibēšanas struktūras-aktivitātes likumsakarību pētījumiem.

Darba uzdevumi:

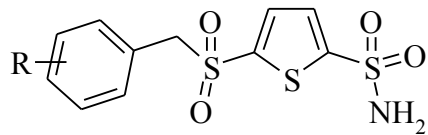
- 1) tiofēn-2-sulfonamīda 5-tioēteru atvasinājumu **2** sintēze;
- 2) tiofēn-2-sulfonamīda 5-sulfamoilatvasinājumu **3** sintēze;
- 3) simetrisko 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumu **5** sintēze.



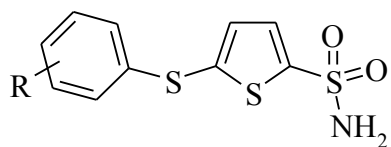
1



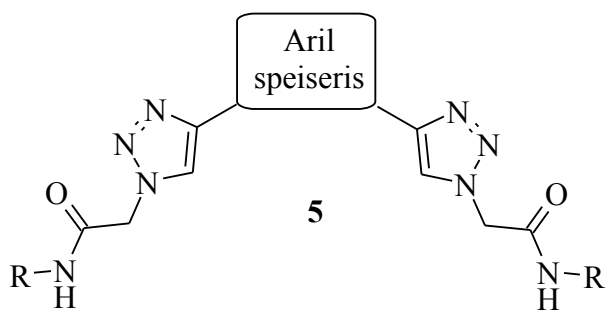
2



3



4



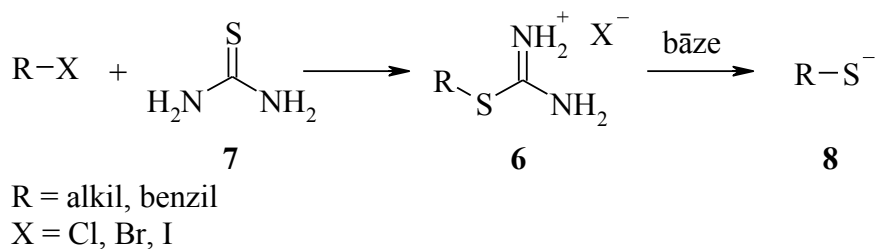
5

1. LITERATŪRAS APSKATS

Literatūras apskatā apkopota informācija par izotiouronija sāļu sintēzes metodēm, C-S saites veidošanas metodēm, kā arī 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēzi.

1.1. Izotiouronija sāļu sintēze

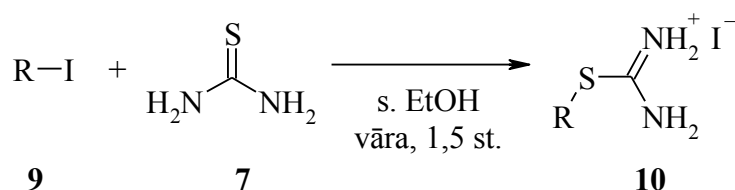
Izotiouronija sāļi **6** ir tiourīnvielas (**7**) atvasinājumi, kuri tiek iegūti, alkilējot tiourīnvielu (**7**). Izotiouronija sāļi **6** bāziskās hidrolīzes apstākļos veido tiolātus **8**, kuri reakcijās ar alkil vai arilhalogenīdiem veido tioēterus (1.1. att.). Šo īpašību dēļ izotiouronija sāļi tiek plaši lietoti gan dabasvielu, gan citu bioloģiski aktīvu savienojumu un to analoģu sintēzē, lai molekulā ievadītu sulfanilgrupu vai tioēteru fragmentu sintēzē [4]. Arī pašiem izotiouronija sāļiem piemīt bioloģiskā aktivitāte, piemēram, *S*-benzilizotiouronija sāļiem piemīt spēja inhibēt indolēnamīna-2,3-dioksigenāzi (IDO) [5].



1.1. att. Tiolātu iegūšana izotiouronija sāļu bāziskās hidrolīzes ceļā

Izotiouronija sāļus iedala *S*-alkil, *S*-benzil un *S*-arilizotiouronija sāļos, atšķirīgas ir arī šo savienojumu iegūšanas metodes.

***S*-Alkilizotiouronija sāļu sintēze.** Plašāk lietotā *S*-alkilizotiouronija sāļu sintēzes metode ir tiourīnvielas (**7**) alkilēšana ar alkilhalogenīdiem. Reakciju var veikt polāros protonos šķīdinātājos - etanolā, metanolā, izopropanolā, ūdenī- vai polāros aprotonos šķīdinātājos: acetonā, DMF. Piemēram, alkilējot tiourīnvielu (**7**) ar alkiljodīdiem **9**, iegūti *S*-alkilizotiouronija jodīdi **10** ar ļoti augstiem iznākumiem (82–92 %) (1.2. att., 1.1. tabula) [6].



1.2. att. S-Alkilizotiouronija jodīdu **10** sintēze no alkiljodīdiem **9** un tiourīnvielas **7**

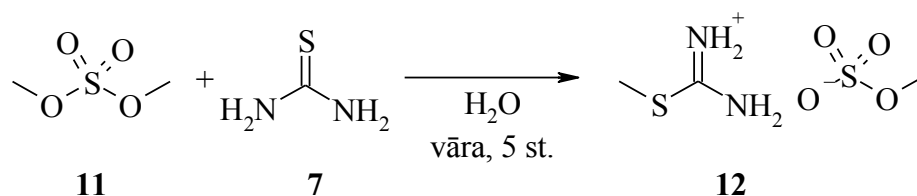
1.1. tabula

S-Alkilizotiouronija jodīdu **10** sintēze no alkiljodīdiem **9** un tiourīnvielas **7**

Nr.	Savienojums	R	Iznākums, %
1.	10a	Et	88
2.	10b	<i>i</i> -Pr	82
3.	10c	pentil	82
4.	10d	heksil	92

Kā redzams 1.1. tabulā, izotiouronija jodīdi **10a-d** iegūti ar augstiem iznākumiem, un var secināt, ka oglekļa ķēdes pagarināšana līdz sešiem oglekļa atomiem neietekmē produktu **10c** un **10d** iznākumus (3., 4. rinda).

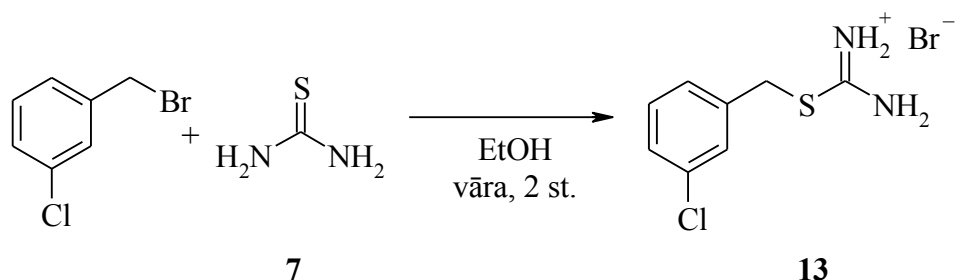
S-Alkilizotiouronija sāļu sintēzē var lietot arī tādu alkilējošo aģentu, kā dimetilsulfātu (**11**), iegūstot S-metilizotiouronija sulfātu (**12**) (1.3. att.) [7].



1.3. att. S-Metilizotiouronija sulfātu **12** sintēze no dimetilsulfāta **11** un tiourīnvielas **7**

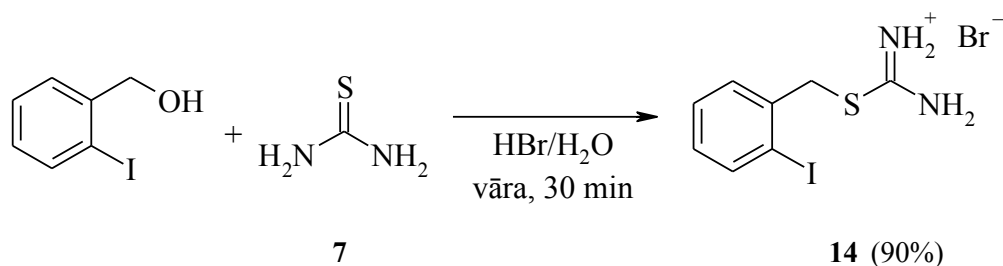
Metodes būtisks trūkums ir tās šaurās pielietojuma robežas, jo pieejamais dialkilsulfātu klāsts ir ļoti ierobežots.

S-Benzilizotiouronija sāļu sintēze. S-Benzilizotiouronija sāļus līdzīgi kā alkil atvasinājumus galvenokārt iegūst, tiourīnvielu (**7**) alkilējot ar benzilhalogenīdiem. Reakcijas var veikt gan polāros protonos, gan polāros aprotonos šķīdinātājos: etanolā, metanolā, ūdenī, DMF, THF vai acetonā. Reakcija notiek selektīvi tikai ar benzil pozīcijā esošo halogēna atomu, iegūstot S-(3-hlorbenzil)izotiouronija bromīdu (**13**) ar kvantitatīvu iznākumu (1.4. att.) [8].



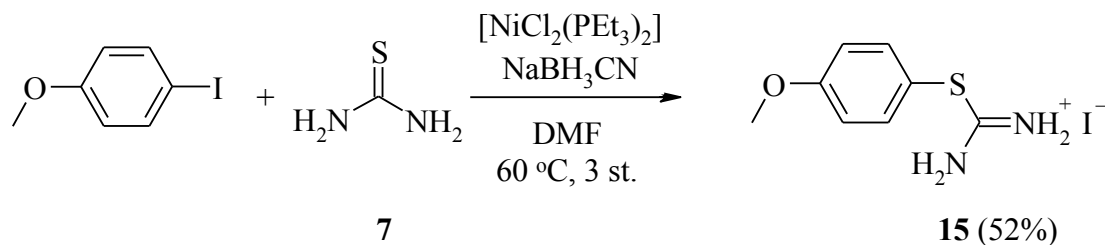
1.4. att. S-Benzilizotiuronija bromīdu sintēze no benzilbromīdiem

S-Benzilizotiuronija sāļus var iegūt arī benzilspirtu reakcijā ar tiourīnvielu, kas tiek veikta skābju HBr vai HCl klātienē. Benzilspirtam skābā vidē reaģējot ar HBr vai HCl, *in situ* veidojas attiecīgais benzilhalogenīds, kas tālāk alkilē tiourīnvielu, veidojot izotiuronija sāli. Piemēram, S-benzilizotiuronija bromīdu **14** ar augstu iznākumu (90%) iegūst (2-jodfenil)metanola un tiourīnvielas (**7**) reakcijā, ko veic, vārot HBr ūdens šķīdumā (1.5. att.) [9].



1.5. att. S-Benzilizotiuronija bromīdu sintēze no benzilspirtiem

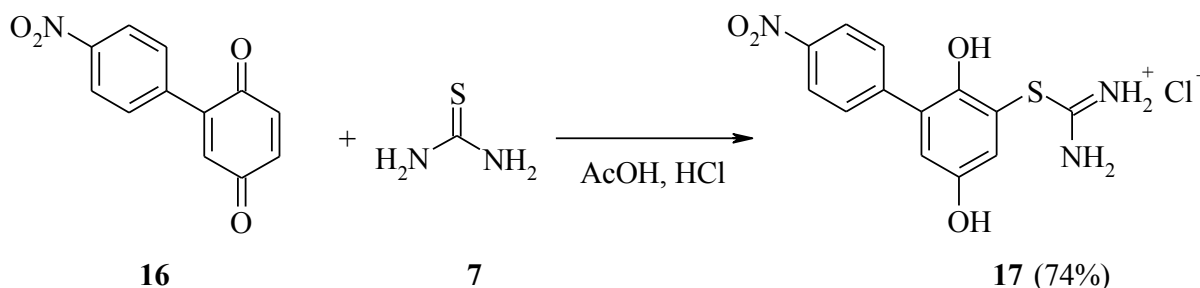
S-Arilizotiuronija sāļu sintēze. Arilhalogenīdi reaģē ar tiourīnvielu, veidojot izotiuronija sāļus pārejas metālu katalizētās reakcijās. Piemēram, nikelja katalizētā tiourīnvielas (**7**) un 1-jod-4-metoksibenzola reakcijā tiek iegūts S-arilizotiuronija jodīds **15** (1.6. att.) [10].



1.6. att. Nikelja katalizēta S-Arilizotiuronija sāļu sintēze

Kā redzams 1.6. attēlā, *S*-arilizotiouronija jodīds **15** tiek iegūts ar 52 % iznākumu, kā katalizatoru izmantojot $[\text{NiCl}_2(\text{PEt}_3)_2]$ kompleksu.

2-Aril-1,4-benzohinons **16** skābā vidē reģioselektīvi reaģē ar tiourīnvielu (**7**), veidojot izotiouronija sāli **17** (1.7. att.) [11].



1.7. att. *S*-Arilizotiouronija sāls sintēze no 1,4-benzohinona atvasinājuma

Savienojums **17** tiek iegūts ar 74 % iznākumu. Metodes būtisks trūkums ir tās šaurās pielietojuma robežas. Izmantojot šo metodi, var iegūt tikai *S*-(1,4-dihidroksifenil)tiouronija sāļu atvasinājumus, kas rodas, hinonam reaģējot ar tiourīnvielu.

Secinājumi. *S*-Alkil un *S*-benzilzotiouronija sāļus, ar augstiem iznākumiem, lielākoties iegūst no alkil- vai benzilhalogēnīdiem. Reakciju norisei nav nepieciešami katalizatori un citi aktivējošie reaģenti. *S*-Benzilzotiouronija sāļus var iegūt no attiecīgajiem benzilspirtiem halogēnūdeņražskābes ūdens šķīdumā. *S*-Arilizotiouronija sāļi ar vidējiem iznākumiem ir iegūstami pārejas metālu katalizētās reakcijās.

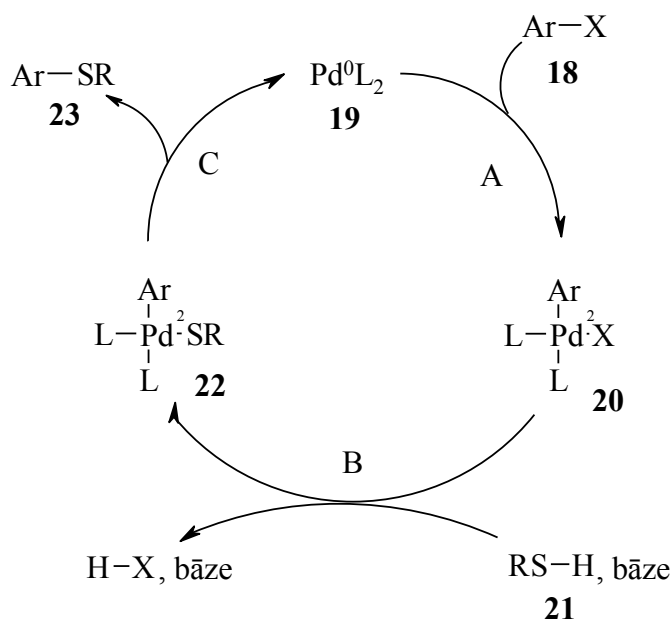
1.2. C-S saites veidošanas reakcijas

Tioēteri jeb sulfīdi ir nozīmīgi būvbloki organiskajā sintēzē, sēra saturošu dabas produktu un farmaceitiski nozīmīgo savienojumu sintēzē. Ir pieejams plašs metožu klāsts tioēteru sintēzei, piemēram, pārejas metālu katalizētas sametināšanas reakcijas, *Cham-Lam* reakcija, Mitsunobu tipa reakcija un tioēteru sintēze no tiourīnvielas un benzilhalogēnīdiem.

1.2.1. Pallādijs katalizētas šķērssametināšanas reakcijas

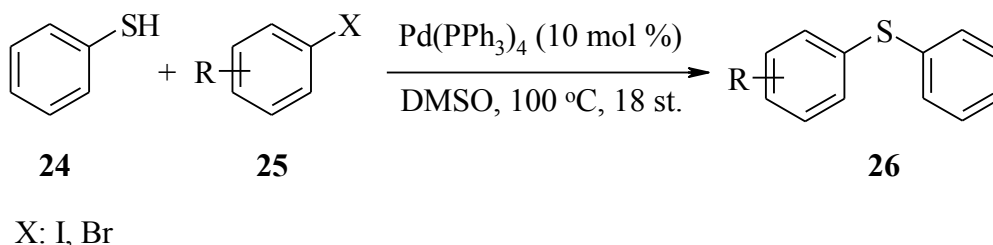
Visplašāk izmantotās C-S saites veidošanas reakcijas ir pārejas metālu katalizētas šķērssametināšanas reakcijas. Kā katalizatori visplašāk tiek izmantoti Pd sāļu kompleksi, taču izmanto arī Ni, Cu vai Co sāļus. Reakcijas tiek veiktas dažādos šķīdinātājos – DMF, toluolā, DMSO, dioksānā vai THF -, paaugstinātā temperatūrā (80-100°C). Sekmīgai reakcijas norisei tiek pievienota bāze, kas veicina transmetalēšanas stadiju, kā arī tiek pievienoti dažādi ligandi, kas stabilizē pārejas metālu. Reakcijas norit pēc vispārējā pallādijs katalizēta ogleklis-

heteroatoms saites veidošanas mehānisma (1.8. att.). Vispirms notiek halogenīda **18** oksidējošā pievienošanās pallādija (0) kompleksam **19**, izveidojot Pd (II) kompleksu **20** (solis A). Tālāk notiek transmetalēšana, kur bāzes klātienē ģenerētais sēra nukleofils **21** aizvieto halogēna atomu, veidojot Pd (II) kompleksu **22** (solis B). No kompleksa **22** reducējošās eliminēšanās ceļā veidojas produkts **23**, un reģenerējas Pd (0) komplekss **19** (solis C) [12, 13].



1.8. att. Pallādija katalizētas ariltioēteru sintēzes mehānisms

Pallādija katalizētu C-S saites veidošanas reakciju pirmo reizi publicēja *Migita* 1978. gadā. Benzotiola (**24**) reakcijās ar arilhalogenīdiem **25** iegūst biariltioēterus **26** ar vidējiem un augstiem iznākumiem (49-79%). Reakcijas tiek veiktas katalītiska Pd(PPh₃)₄ daudzuma klātienē (1.9. att., 1.2. tabula) [14].



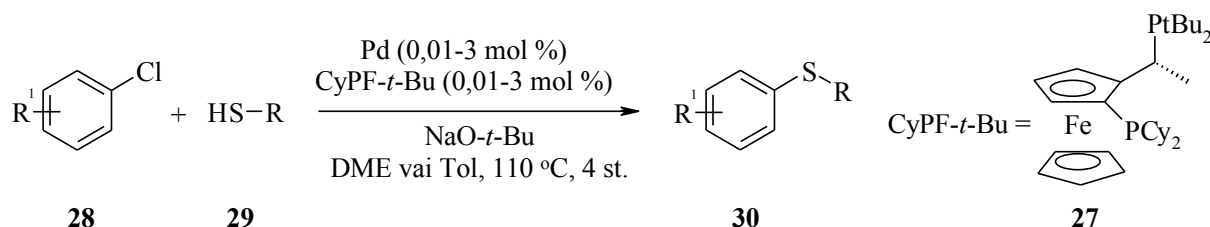
1.9. att. Pallādija katalizēta biariltioēteru sintēze

Pallādija katalizēta biariltioēteru sintēze

Nr.	Arilhalogenīds	Savienojums	Iznākums, %
1.	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ I	26a	78
2.	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ I	26b	79
3.	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ I	26c	79
4.	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ Br	26a	51
5.	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ Br	26b	52
6.	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ Br	26c	53

Metode ierobežo arilbromīdu izmantošanu, jo, kā redzamas 1.2. tabulas datos, izmantojot arilbromīdus, reakcijas iznākumi ir ievērojami zemāki (4.-6. rinda) nekā ariljodīdu gadījumā (1.-3. rinda). Cits metodes trūkums ir augstā temperatūra un ilgais reakcijas laiks.

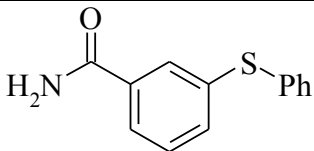
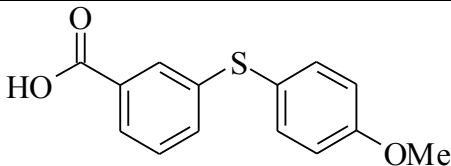
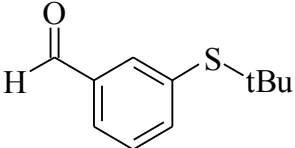
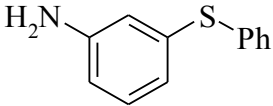
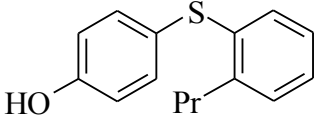
Dažādu monodentātu un bidentātu ligandu pievienošana pallādija katalizatoram paaugstina katalizatora stabilitāti un reaģētspēju, tas ļauj reakcijas veikt ar daudz mazākiem katalizatora daudzumiem, kā arī veikt reakcijas ar arilbromīdiem un arilhlorīdiem. Piemēram, izmantojot pallādija sāļus kopā ar spēcīgi koordinētu bidentātu *Josiphos* ligandu (CyPF-*t*-Bu) **27**, arilhlorīdi **28** reaģē ar aril- vai alkiltioliem **29**, veidojot tioēterus **30** ar ļoti augstiem iznākumiem (70-98%) (1.10. att., 1.3. tabula) [15].



1.10. att. Pallādija katalizēta tioēteru sintēze

Pallādija katalizēta tioēteru sintēze

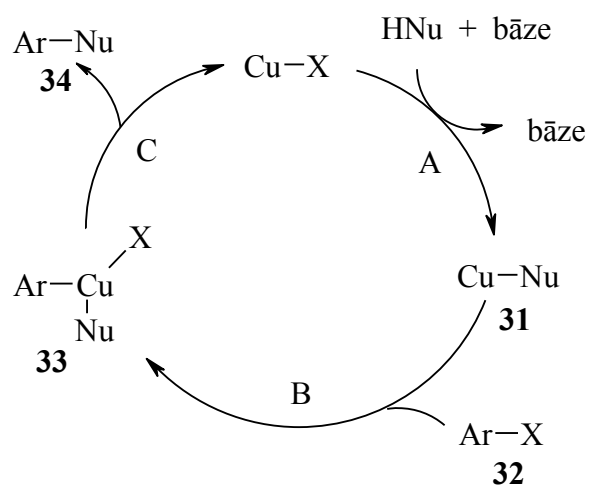
Nr.	Savienojums	Tioēteris	Iznākums, %
1.	30a		98
2.	30b		90

3.	30c		70
4.	30d		74
5.	30e		91
6.	30f		91
7.	30g		91

Kā redzams 1.3. tabulā, reakcijas metode ir toleranta pret dažādām funkcionālajām grupām, piemēram, neaizsargātiem fenoliem, karbonskābēm, anilīniem un amīdiem.

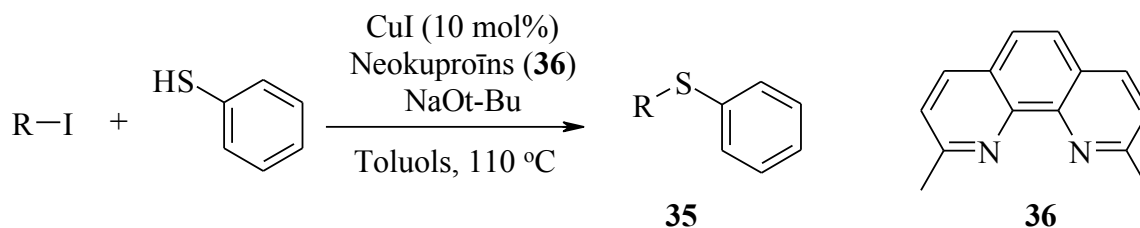
1.2.2. Ullmann tipa jeb vara (I) katalizētas šķērssametnāšanas reakcijas

Plaši pielietota sintēzes metode oglekļa-sēra (C-S) saites veidošanai ir *Ullmann* tipa sametināšanas reakcija, kurā kā katalizatori tiek izmantoti vara (I) sāļi, pievienojot dažādus ligandus. Reakcijas var veikt dažādos šķīdinātājos: DMF, DMSO, dioksānā, toluolā, Py un H₂O. Veiksmīgai reakcijas norisei nepieciešama bāze, kas tiolu pārvērš tiolāta anjonā, tādējādi paaugstinot tā nukleofilitāti. Biežāk lietotās bāzes ir Cs₂CO₃, K₂CO₃, KO*t*-Bu un NaO*t*-Bu. 1.11. Attēlā ir parādīts vara (I) katalizētas *Ullmann* tipa šķērssametnāšanas reakcijas mehānisms. Vispirms notiek nukleofila pievienošanās vara (I) sālīm, izveidojot starpsavienojumu **31** (solis A), tālāk notiek elektrofila **32** oksidējošā pievienošanās starpsavienojumam **31**, izveidojot starpsavienojumu **33**, kurā varam oksidācijas pakāpe ir +3 (solis B). Reducējošās eliminēšanās ceļā veidojas produkts **34** (solis C) [16].



1.11. att. *Ullmann* tipa šķērssametināšanas reakcijas mehānisms

Plašāk izmantotais katalizators ir CuI, tomēr katalītiskā aktivitāte piemīt arī citiem vara (I) sāļiem, kā CuBr, CuCl [17, 18]. Piemēram, biariltioēteri **35** iegūti ar ļoti augstiem iznākumiem (81–96 %) CuI katalizētā reakcijā, kā ligandu izmantojot neokuproīnu (**36**) (1.12. att., 1.4. tabula) [19].

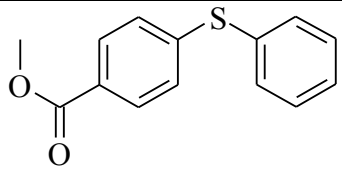
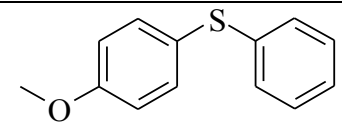
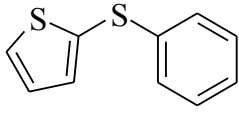


1.12. att. Tioēteru sintēze *Ullmann* tipa reakcijā

1.4. tabula

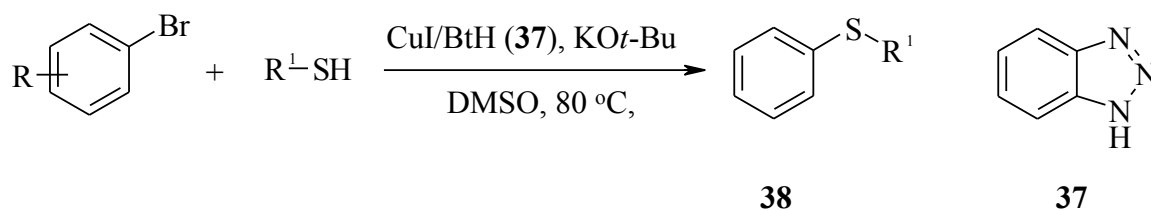
Tioēteru sintēze *Ullmann* tipa reakcijā

Nr.	Savienojums	Tioēteri	Iznākums, %
1.	35a		96
2.	35b		97

3.	35c		84
4.	35d		96
5.	35e		91

Kā redzams 1.4. tabulā, reakcija nav jutīga pret stēriskiem traucējumiem (1., 2. rinda). Elektronakceptoru aizvietotāju gadījumā reakcijas iznākumi ir mazliet zemāki (3. rinda).

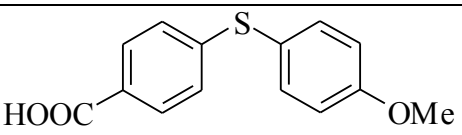
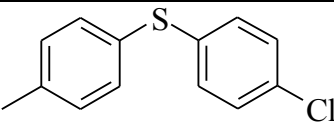
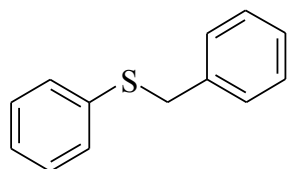
Benzotriazola (BtH) (**37**) kā liganda pievienošana CuI katalizētai reakcijai starp arilbromīdiem un aril- vai alkiltioliem, ļauj reakciju veikt zemākā temperatūrā (80 °C) un gaisa klātienē, iegūstot tioēterus **38** ar augstiem iznākumiem (1.13. att., 1.5. tabula) [20].

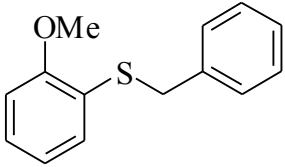


1.13. att. Tioēteru sintēze *Ullmann* tipa reakcijā

1.5. tabula

Tioēteru sintēze *Ullmann* tipa reakcijā

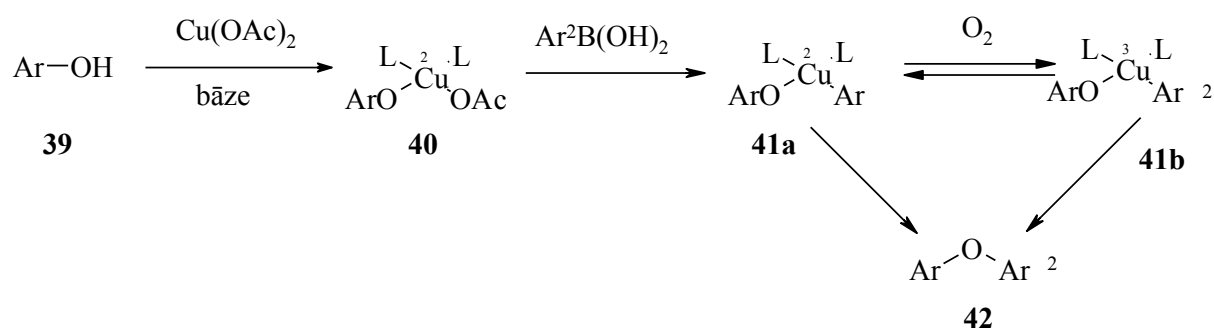
Nr.	Savienojums	Tioēteris	Iznākums, %
1.	38a		90
2.	38b		89
3.	38c		98

4.	38d		95
----	------------	--	----

Kā redzams 1.5. tabulā, ar vienlīdz augstiem iznākumiem tiek iegūti gan biariltioēteri (1., 2. rinda), gan arilalkiltioēteri (3., 4. rinda).

1.2.3. *Chan-Lam* šķērssametnāšanas reakcija

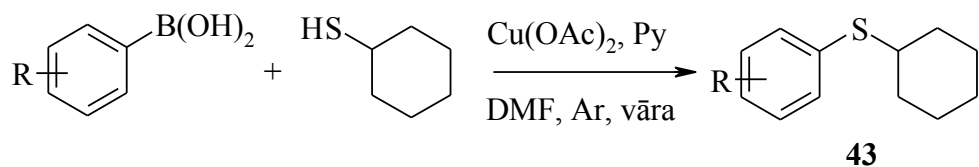
Chan-Lam reakcija ir C–S saites veidošanas reakcija, kura notiek oksidējošās sametināšanas ceļā starp arilborskābēm un N-H, O-H vai S-H nukleofīliem, gaisa klātienē. Reakcija tiek ierosināta ar katalītisku Cu(II) katalizatora daudzumu, kurš tiek reoksidēts ar atmosfēras skābekli. *Chan-Lam* reakcijas mehānisms ir parādīts 1.14. attēlā. Pirmajā solī nukleofils **39** aizvieto vienu acetilgrupu vara (II) diacetātā, izveidojot starpsavienojumu **40**. Nākamajā solī notiek transmetalēšanas reakcija ar arilborskābi, veidojot starpsavienojumu **41a**, kas skābekļa klātienē spēj oksidēties par savienojumu **41b**. Pēdējā solī notiek reducējošā eliminēšanās, veidojot produktu **42** [21].



1.14. att. *Chan Lam* reakcijas mehānisms

Šī ir efektīva un vērtīga alternatīva tradicionālajām šķērssametnāšanas reakcijām, ogleklis-heteroatoms saites veidošanā, jo ir komerciāli pieejams plašs klāsts dažādu borskābju un to atvasinājumu. Reakcija tiek veikta dažādos šķīdinātājos – MeOH, CH₂Cl₂, MeCN, DMF, EtOH vai THF -, istabas temperatūrā.

Chan-Lam reakcijā ar augstiem iznākumiem iegūst gan diariltioēterus, gan arilalkiltioēterus. Piemēram, Cu(OAc)₂ katalizētā šķērssametnāšanas reakcijā starp arilborskābēm un cikloheksāntiolu iegūst virkni arilalkiltioēteru **43** ar vidējiem un augstiem iznākumiem (41-88%) (1.15. att., 1.6. tabula) [22].



1.15. att. Tioēteru sintēze *Cham-Lam* reakcijā

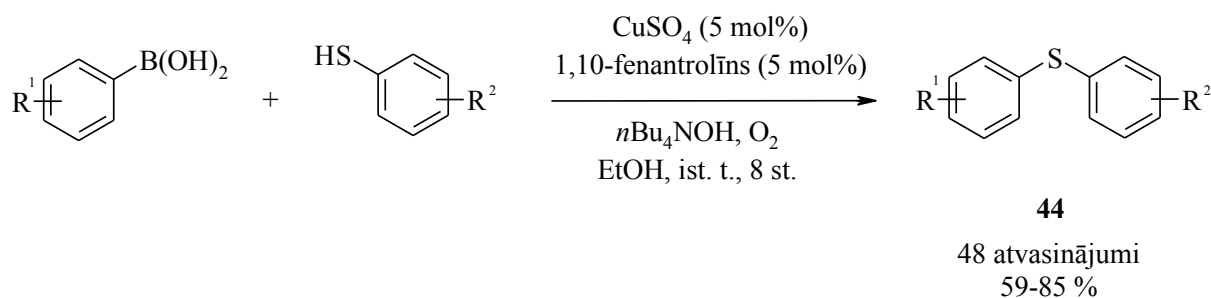
1.6. tabula

Tioēteru sintēze *Cham-Lam* reakcijā

Nr.	Savienojums	Tioēteris	Laiks, st.	Iznākums, %
1.	43a		3	88
2.	43b		16	41
3.	43c		16	70
4.	43d		6	75
5.	43e		5	74

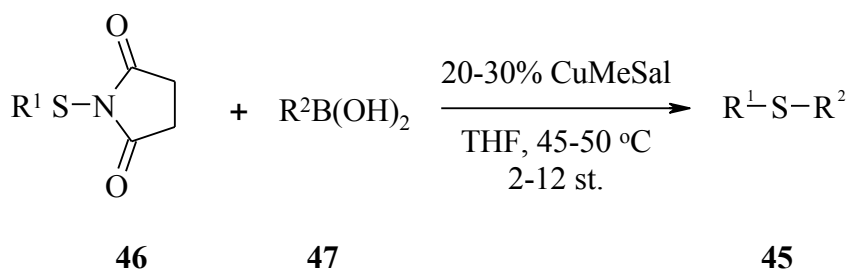
Kā redzams 1.6. tabulā, reakcijas iznākumu neietekmē elektroniski faktori, taču ietekmē stēriskie traucējumi ap reakcijas centru (2., 3. rinda), tādējādi pieaugot reakcijas laikam un samazinoties produktu iznākumiem.

Diariltioēterus **44** ar vidējiem un augstiem iznākumiem (59-85%) iegūst, kā katalizatoru izmantojot CuSO_4 un 1,10-fenantrolīnu kā ligandu. Šie reakcijas apstākļi ir toleranti pret plašu substrātu klāstu (1.16. att.) [23].



1.16. att. Tioēteru sintēze Cham-Lam reakcijā

N-Tio(alkil, aril, heteroaril) imīdi tiek izmantoti kā R-S grupas donori vara (II) katalizētās reakcijās ar borskābēm. Piemēram, tioēteri **45** ar vidējiem un augstiem iznākumiem (51-79%) iegūti tioimīdu **46** reakcijā ar borskābēm **47**. Reakcija tiek veikta 20-30% vara (I) 3-metilsalicilāta (CuMeSal) kā katalizatora klātienē (1.17. att., 1.7. tabula) [24].

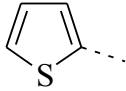
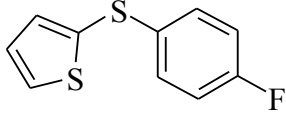


1.17. att. Tioēteru sintēze Cham-Lam reakcijā no *N*-tioimīdiem

1.7. tabula

Tioēteru sintēze Cham-Lam reakcijā no *N*-tioimīdiem

Nr.	R ¹	Savienojums	Tioēteris	Iznākums, %
1.	Me	45a		79
2.		45b		51
3.		45c		72

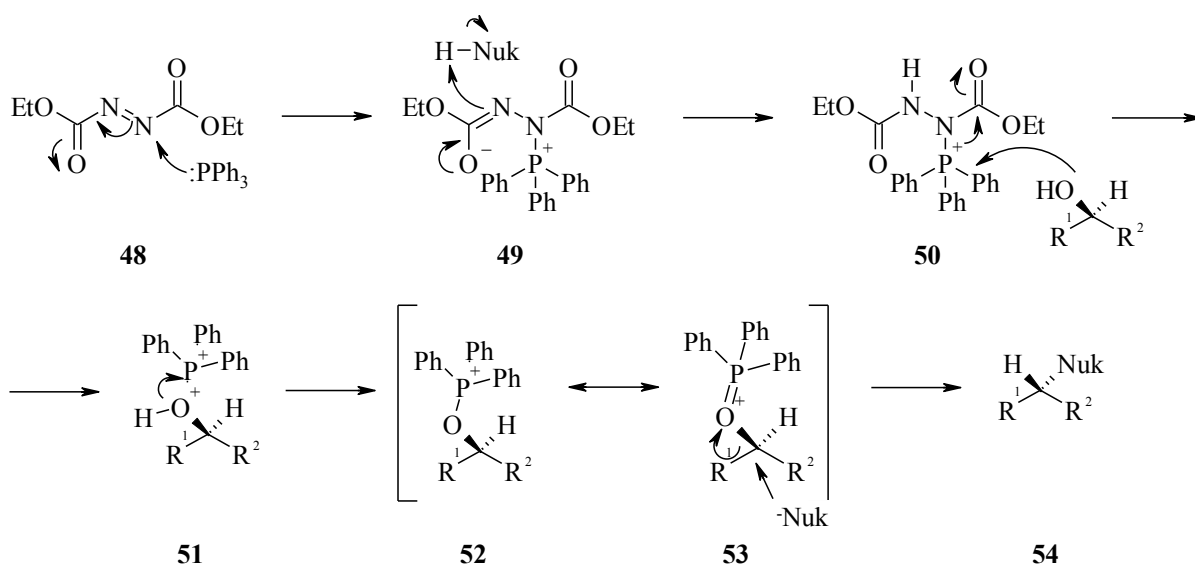
4.		45d		76
----	---	------------	--	----

Kā redzams 1.7. tabulā, reakcija norit ar vienlīdz augstiem iznākumiem, izmantojot *N*-tio(alkil, aril vai heteroaril)imīdus.

Arilborskābju izmantošana tioēteru sintēzē ļauj reakciju veikt maigākos apstākļos, izmantojot videi draudzīgus šķīdinātājus un iegūstot plašu klāstu tioēteru atvasinājumu ar augstiem iznākumiem.

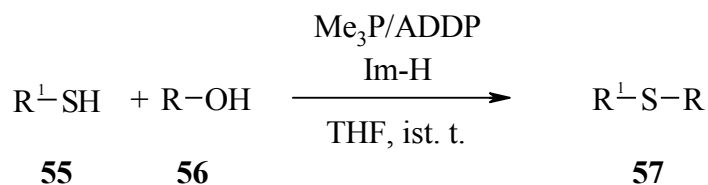
1.2.3. Mitsunobu reakcija

Mitsunobu reakcija ļauj pārvērst pirmējos un otrējos spirtus par esteriem, fenilēteriem vai tioēteriem. Reakcijas veic trifenilfosfīna klātienē, kas tiek aktivēts, izmantojot diizopropil azodikarboksilātu (DIAD) (**48**) vai citus azo-dienofilus. Lai veicinātu S_N^2 reakcijas norisi, tiek izmantoti polāri aprotoni šķīdinātāji, piemēram, THF, DMSO, DMF. Mitsunobu reakcijas mehānisms ir parādīts 1.18. attēlā. Trifenilfosfīna reakcijā ar DIAD (**48**) veidojas cviterjona starpsavienojums **49**, kurš tālāk deprotonē nukleofīla konjugēto skābi, veidojot starpsavienojumu **50**. Spirta grupas skābekļa atoms saistās ar fosfora atomu, izveidojot starpsavienojumu **51**, kuru deprotonē DIAD (**48**) aizejošā grupa, izveidojot oksofosfonija jonu **52**. Nukleofīls uzbrūk oksofosfonija jonam **53** pēc S_N^2 mehānisma, veidojot produktu **54**. Trifenilfosfīnoksidā veidošanās veicina reakcijas norisi [25].



1.18. att. Mitsunobu reakcijas mehānisms

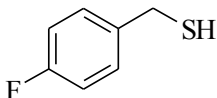
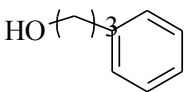
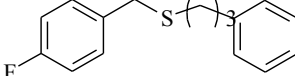
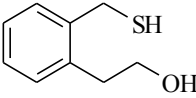

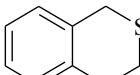
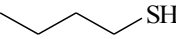
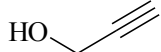
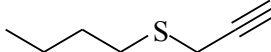
Klasiskajos Mitsunobu reakcijas apstākļos tiolu **55** reakcijā ar spirtiem **56** tiek iegūti dažādi asimetriski dialkiltioēteri **57**. Reakcija tiek veikta trimetilfosfīna klātienē, kurš tiek aktivizēts ar 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidīnu (ADDP). Kā bāze reakcijā tiek pievienots imidazols (Im-H) (1.19. att. un 1.8. tabula) [26].



1.19. att. Tioēteru sintēze Mitsunobu reakcijas apstākļos

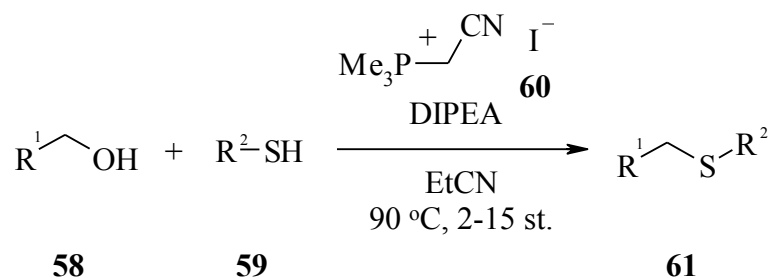
1.8. tabula

Tioēteru sintēze Mitsunobu reakcijas apstākļos

Nr.	Tioli	Spirti	Tioēteri	Iznākums, %
1.				86
2.				88
3.				84

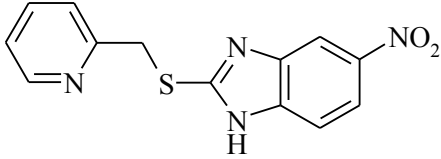
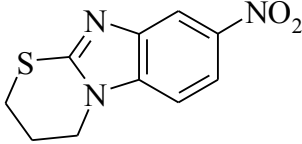
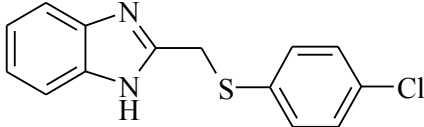
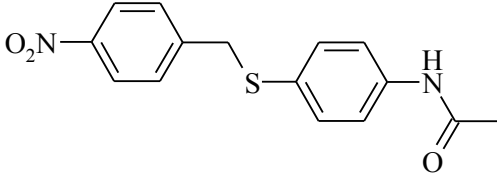
Kā redzams 1.8. tabulā, Mitsunobu reakcijas rezultātā ir iegūti gan virknes, gan cikliski tioēteri **57** ar vienlīdz augstiem iznākumiem.

Savukārt, lai veiktu S-alkilēšanas reakciju starp pirmējiem alkilspirtiem **58** un aromātiskajiem tioliem **59**, reakcijā tiek lietots (cianometil)trimetilfosfonija jodīds (**60**), diizopropiletilamīna (DIPEA) klātienē. Reakciju veic propionitrila šķīdumā, 90 °C temperatūrā, iegūstot virkni tioēteru **61** (1.20. att. un 1.9. tabula) [27].



1.20. att. Tioēteru sintēze Mitsunobu reakcijas apstākļos

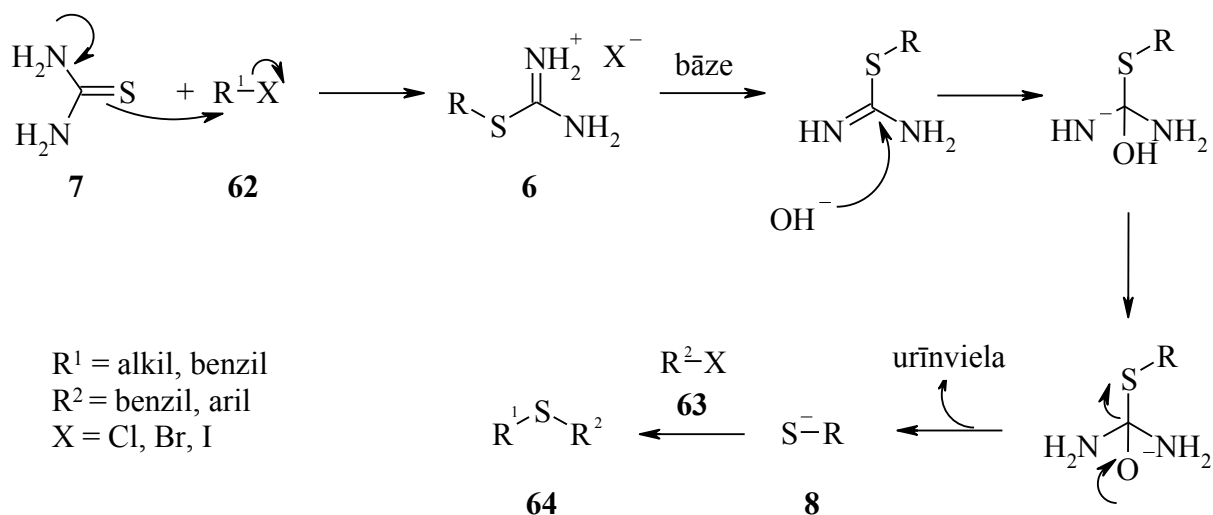
Tioēteru sintēze Mitsunobu reakcijas apstākļos

Nr.	Savienojums	Tioēteri	Iznākums, %
1.	61a		84
2.	61b		71
3.	61c		68
4.	61d		76

Kā redzams 1.9. tabulā, Mitsunobu reakcijā var iegūt kā heterociklus saturošus tioēterus ar augstiem iznākumiem (1.,3. rinda), tā arī cikliskus tioēterus (2. rinda).

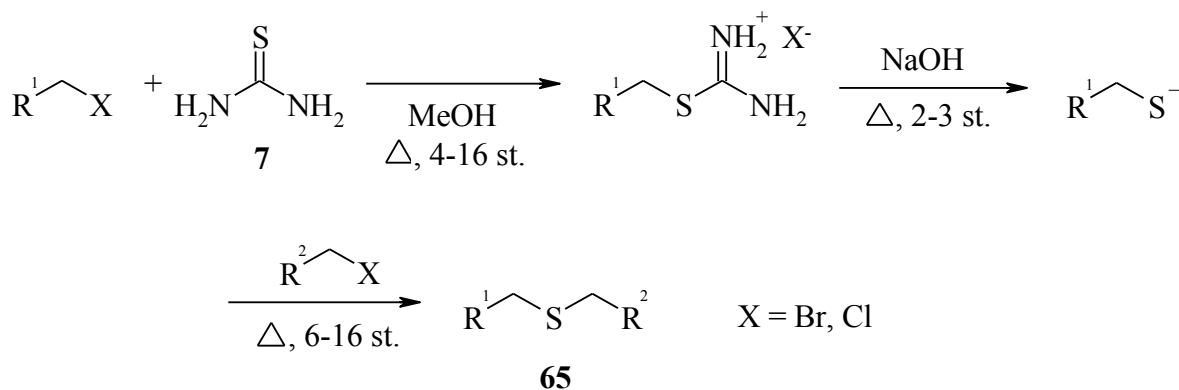
1.2.5. Tioēteru sintēze no benzilhalogenīdiem un tiourīnvielās

C-S Saītes veidošanai reakcijās viena no obligātām komponentēm ir tiols. Taču, strādājot ar tioliem, ir jāsaikars ar to nepatīkamo smaku, kā arī tie ir viegli gaistoši un toksiski. Tioli galvenokārt tiek sintezēti no halogenīdiem un sēra avota, parasti no nātrija hidrogēnsulfīda vai tiourīnvielas atvasinājumiem. Tiolus iegūst tiourīnvielas reakcijās ar alkilhalogenīdiem, kam seko bāziskā hidrolīze un protonēšana. Taču, ja bāziskās hidrolīzes produktam pievieno elektrofilu, visbiežāk arilhalogenīdu, *in situ* iespējams iegūt tioēterus. Šī iemesla dēļ ir izstrādāta viena reaktora trīs stadiju tioēteru sintēze no arilhalogenīdiem, izmantojot tiourīnvielu un alkil bromīdus vai hlorīdus. Šī metode ļauj izvairīties no tiolu, kuriem piemīt nepatīkama smaka, izdalīšanas un apstrādes. Proponētais reakcijas mehānisms ir parādīts 1.21. attēlā. Alkil- vai benzilhalogenīdam **62** reaģējot ar tiourīnvielu (**7**), veidojas izotiouroija sāls **6**, kurš bāziskās hidrolīzes rezultātā veido tiolātu **8**. Starpprodukts **8** tālāk *in situ* reaģē ar citiem benzil- vai arilhalogenīdiem **63**, veidojot tioēterus **64**. [28].



1.21. att. Tioēteru sintēzes mehānisms no halogēnīdiem un tiourīnvielās

Simetriskus un nesimetrisku benziltioēterus **65**, ar augstiem iznākumiem iespējams iegūt viena reaktora trīs stadiju sintēzē no benzilhalogēnīdiem un tiourīnvielās (7). Reakcija tiek veikta bez katalizatoru pievienošanas, vārot metanola šķīdumā un NaOH kā bāzes klātienē (1.22. att., 1.10. tabula) [29].



1.22. att. Tioēteru sintēze no benzilhalogēnīdiem un tiourīnvielās

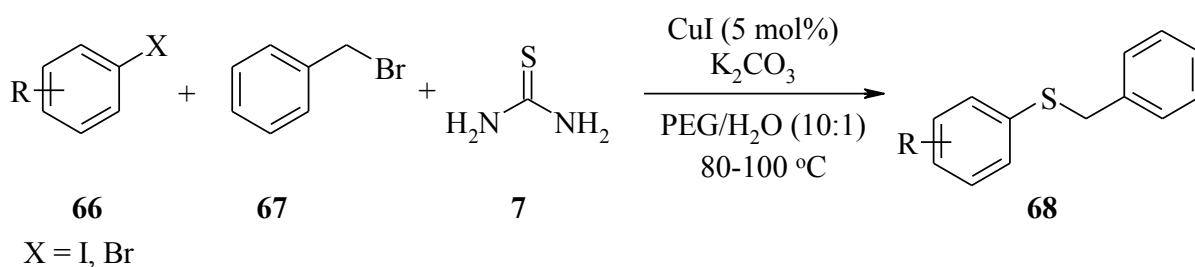
1.10. tabula

Tioēteru sintēze no benzilhalogēnīdiem un tiourīnvielās

Nr.	R ¹	R ²	Tioēteri	Iznākums, %
1.	Ph	2-Tol	65a	94
2.	Ph	3-ClC ₆ H ₄	65b	94
3.	2-Tol	4-MeOC ₆ H ₄	65c	93
4.	4-C ₄ H ₄ N	4-Tol	65d	71
5.	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	65e	91
6.	3-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	65f	90

Kā redzams 1.10. tabulā, tioēterus **65a-f**, ar augstiem iznākumiem iespējams iegūt viena reaktora trīs stadiju reakcijā no halogenīdiem un tiourīnvielās, neizdalot tiolus.

Viena reaktora arilhalogenīdu **66** tioēterificēšanas reakcijas, izmantojot tiourīnvielu (**7**) un benzilbromīdu **67**, iespējams veikt arī polietilēnglikola (PEG) ūdens šķīdumā, kā katalizatoru izmantojot CuI. Šādos apstākļos iegūst virkni dažādu arilalkiltioēteru **68** ar augstiem iznākumiem (75-90%) (1.23. att., 1.11. tabula) [30].



1.23. att. Vara (I) katalizēta tioēteru sintēze no aril- un benzilhalogenīdiem un tiourīnvielās

1.11. tabula

Vara (I) katalizēta tioēteru sintēze no aril- un benzilhalogenīdiem un tiourīnvielās

Nr.	Hal	Savienojums	Tioēteris	Laiks st. / temperatūra °C	Iznākums, %
1.	I	68a		24/80	80
2.	I	68b		24/80	80
3.	I	68c		12/80	90
4.	Br	68d		24/100	80
5.	Br	68e		24/100	75
6.	Br	68f		12/100	87

Kā redzams 1.11. tabulā, izmantojot arilbromīdus **66d-f** reakcijas ir jāveic augstākā temperatūrā (4.-6. rinda). Elektronakceptoru aizvietotāju gadījumā reakcija norit ievērojami ātrāk (3. un 6. rinda).

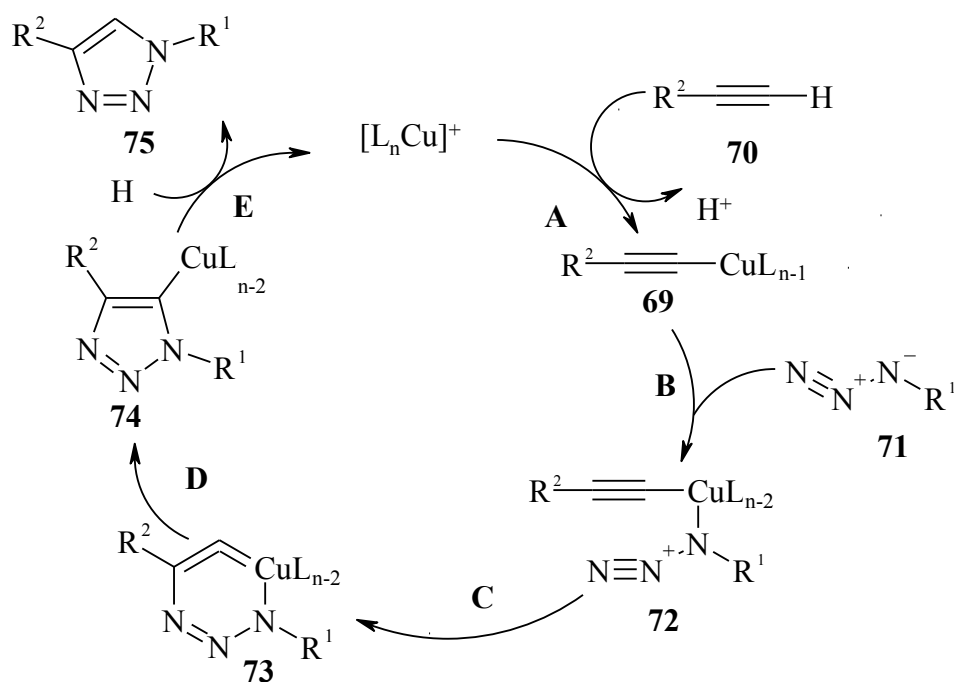
Šāda tipa reakcijās kā katalizatori var tikt izmantoti arī citi pārejas metāli, piemēram, Pd(OAc)₂, reakciju veicot PEG ūdens šķīdumā [31].

Secinājumi. Pieejams plašs C-S saites veidošanas reakciju klāsts. Tioēterus galvenokārt iegūst pārejas metālu katalizētās alkil-, aril- vai heteroarilhalogenīdu reakcijās ar dažādiem tioliem. Tioēteru sintēzei no pirmējiem spirtiem un tioliem, izmanto Mitsunobu tipa reakciju. Taču, lai izvairītos no tiolu izmantošanas sintēzē, ir izstrādāta viena reaktora trīs stadiju tioēteru sintēzes metode no aril- vai benzilhalogenīdiem un tiourīnvielām, kas ļauj iegūt tioēterus ar augstiem iznākumiem, neizdalot tiolus no reakcijas vides.

1.3. Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēze

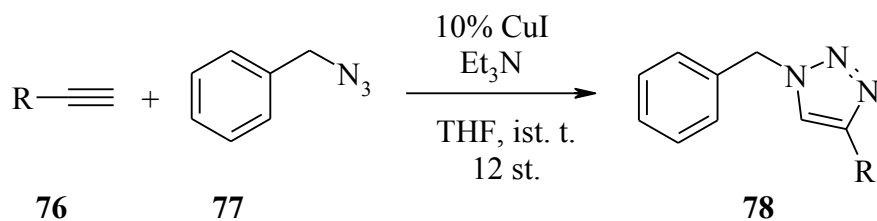
Selektīva 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu iegūšanas metode ir vara (I) katalizēta azīdu-alkīnu ciklopievienošanās reakcija (CuAAC). Visplašāk izmantotie vara (I) avoti ir CuI vai CuSO₄, kas *in situ* tiek reducēts par Cu(I). Izmantojot CuI, reakcijas galvenokārt veic THF, CH₃CN, MeOH vai DMSO šķīdumā, bāzes – DIPEA, Et₃N klātienē, istabas temperatūrā, inertā atmosfērā. Bāzes pievienošana veicina alkīna deprotonēšanu un acetilenīda veidošanos. Kā vara katalizatorus azīdu alkīnu ciklopievienošanās reakcijās var izmantot arī Cu(II) sāļus, pievienojot reducētāju, kas *in situ* Cu(II) pārvērš par Cu(I). Visplašāk lietotais Cu(II) katalizators ir CuSO₄, kas tiek reducēts ar nātrija askorbātu. CuSO₄/NaAsc katalizēta reakcija ir mazāk jutīga pret gaisa skābekli. Reakcijas tiek veiktas H₂O/*t*-BuOH, H₂O/THF, H₂O/DMF, H₂O/MeOH vai H₂O/EtOH šķīdumos, plašā pH intervālā (pH 3,5 – 8), istabas temperatūrā [32].

Proponētais vara (I) katalizētas azīdu alkīnu ciklopievienošanās reakcijas mehānisms ir parādīts 1.24. attēlā. Reakcijas pirmajā solī notiek acetilenīda **69** veidošanās, Cu(I) reaģējot ar alkīnu **70** (solis A). Tālāk azīds **71**, koordinējoties ar varu, aizvieto vienu no ligandiem, izveidojot starpsavienojumu **72** (solis B). Azīda terminālais slāpekklis uzbrūk acetilenīda C-2 ogleklim, izveidojot sešlocekļu vara (III) starpsavienojumu **73** (solis C). Reducējošās eliminēšanas reakcijā izveidojas triazolilvara atvasinājums **74** (solis D). Cu-C saites protonēšanas rezultātā izveidojas 1,4-diaizvietots 1,2,3-triazols **75**, un notiek katalizatora reģenerācija (solis E) [33].



1.24. att. CuAAC reakcijas katalītiskais cikls

Vara (I) jodīda katalizētā reakcijā starp alkīniem **76** un benzilazīdu (**77**) iegūst virkni 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu **78** ar augstiem iznākumiem (1.25. att., 1.12. tabula). Metodē kā bāze izmantots trietilamīns [34].



1.25. att. Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēze

1.12. tabula

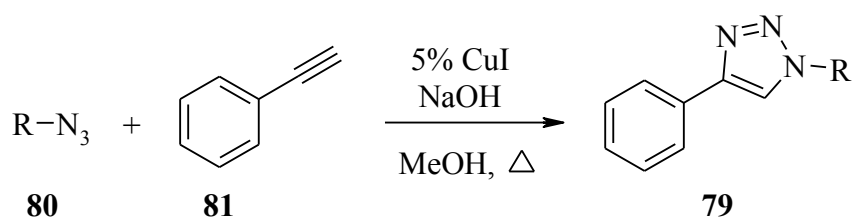
Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēze

Nr.	Savienojums	Alkīns	Iznākums, %
1.	78a	n-propil	77
2.	78b	n-heksil	82
3.	78c		88

4.	78d		96
----	------------	--	----

Kā redzams 1.12. tabulā, iznākumi ir vienlīdz augsti gan alkil-, gan benzilalkīnu gadījumā. Elektronakceptori aizvietotāji (3. rinda) vai elektrondonori aizvietotāji (4. rinda) neietekmē reakcijas iznākumu.

1,4-Diaizvietoti triazoli **79** ar ļoti augstiem iznākumiem iegūti arī CuI katalizētās azīdu **80** reakcijās ar fenilacetilēnu **81**, reakcijā kā bāzi izmantojot NaOH. Reakcija tiek veikta vārot metanolā (1.26. att., 1.13. tabula) [35].



1.26. att. Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze

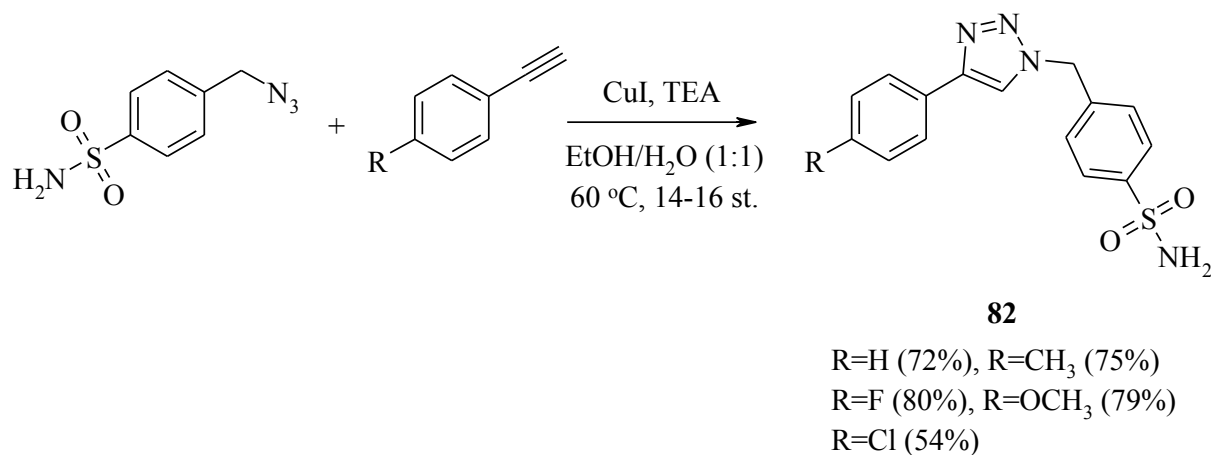
1.13. tabula

Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze

Nr.	Savienojums	Azīds	Laiks, st.	Iznākums, %
1.	79a		4	90
2.	79b		1,5	85
3.	79c		3	95
4.	79d		2,5	83

Kā redzams 1.13. tabulā, triazoli **79** rodas ar vienlīdz augstiem iznākumiem gan aril-, gan benzilazīdu gadījumā neatkarīgi no aizvietotājiem. Gadījumos ar elektronakceptoriem aizvietotājiem (2., 4. rinda) reakcija norit ātrāk nekā elektrondonoru aizvietotāju gadījumā (1., 3. rinda).

Ar vidējiem un augstiem iznākumiem (54-80 %) triazoli **82** iegūti šķīdinātāju sistēmā EtOH/H₂O (1:1), kas ir tipiskāka, izmantojot CuSO₄/NaAsc katalītisko sistēmu (1.27. att.) [36].

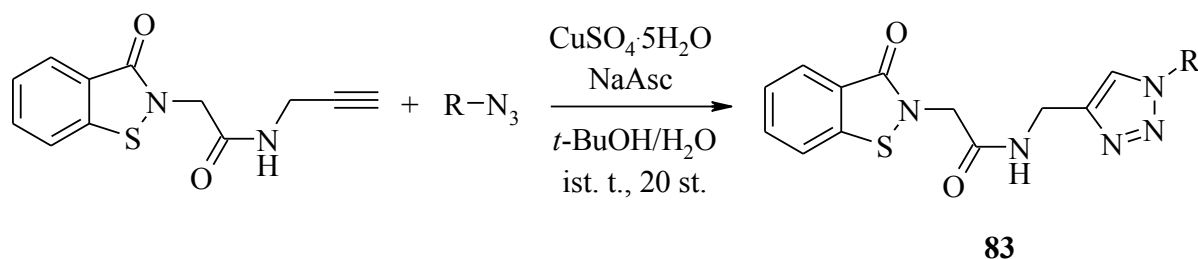


1.27. att. Vara (I) katalizēta 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze

1.27. Attēlā parādītajai CuI katalizētai reakcijai kā šķīdinātāju izmantojot EtOH/H₂O (1:1) maisījumu, autori atrisināja azīda komponentes šķīdības problēmu.

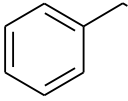
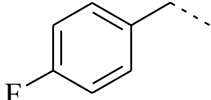
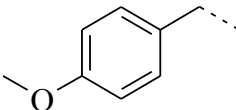
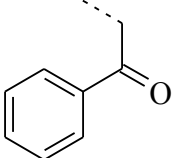
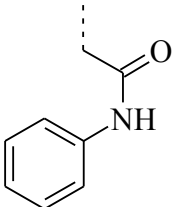
Vara (I) katalizētā azīdu alkīnu ciklopievienošanās reakcijā (CuAAC) tomēr visplašāk izmantotais katalizators ir vara (II) sāls - CuSO₄, kas ar nātrija askobātu *in situ* tiek reducēts par varu (I). CuSO₄/NaAsc katalītiskā sistēma ir daudz tolerantāka pret dažādam funkcionālām grupām, heterociklus saturošiem aizvietotājiem, kā arī bistriazolu iegūšanu, kur vienā solī tiek saslēgti divi triazola gredzeni.

Piemēram, CuSO₄/NaAsc katalizētā reakcijā heterocikliskus aizvietotājus saturoši 1,4-diaizvietoti triazoli **83** iegūti ar augstiem iznākumiem (74-95%), reakciju veicot istabas temperatūrā (1.28. att., 1.14. tabula) [37].



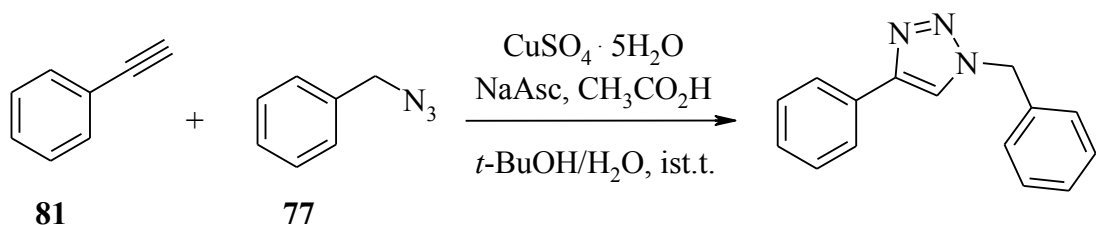
1.28. att. CuSO₄/NaAsc katalizēta 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze

CuSO₄/NaAsc katalizēta 1,4-diaizvietotu triazolu sintēze

Nr.	Savienojums	R	Iznākums, %
1.	83a		79
2.	83b		95
3.	83c		92
4.	83d		90
5.	83e		74

No 1.14. tabulā redzamajiem datiem var secināt, ka 1,4-diaizvietotu triazolu **83** veidošanos neietekmē elektroniskie efekti, jo gan elektronakceptoru aizvietotāju (2. rinda), gan elektrondonoru aizvietotāju (3. rinda) gadījumā iegūto triazolu **83** iznākumi ir vienlīdz augsti.

Izmantojot CuSO₄/NaAsc, reakcijas ātrumu iespējams būtiski paātrināt, reakcijas vidē pievienojot karbonskābi, piemēram, etiķskābi vai benzoskābi. Kā zināms, CuAAC reakcijas ātrumu limitējošā stadija ir Cu–C saites protonēšana starpsavienojumā **74** (solis E, 1.24. att.). Reakcijas vidē esošais H₂O vai alkīns ir mazāk efektīvi protona donori, tādēļ Cu–C saites protonēšana notiek lēni un reakcijas ātrums samazinās, taču, pievienojot skābi, protonēšana notiek ātrāk, un reakcijas laiks samazinās līdz dažām minūtēm. Etiķskābes pievienošanas ietekme uz fenilacetilēna un benzilazīda ciklopievienošanās reakcijas (1.29. att.) laiku ir parādīta 1.15. tabulā [38].



1.29. att. Karbonskābes veicināta CuAAC reakcija

1.15. tabula

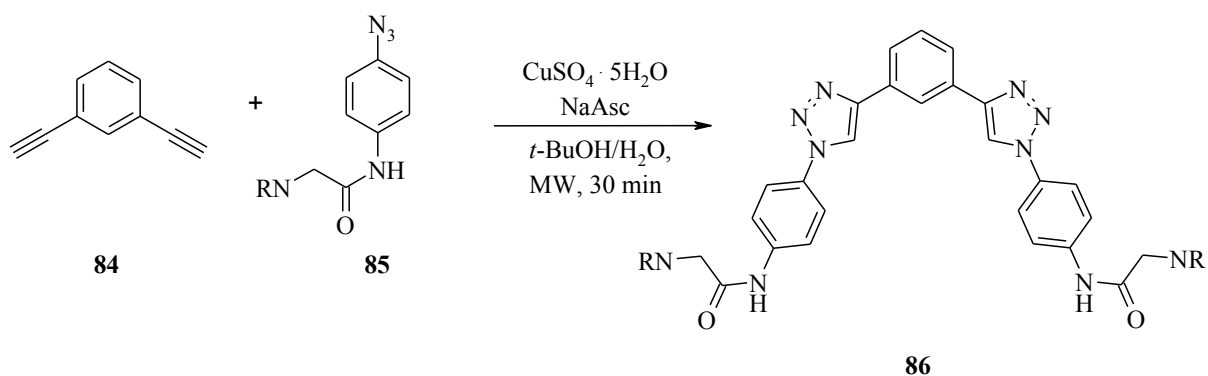
Karbonskābes veicināta CuAAC reakcija

Nr.	CH ₃ COOH (ekv.)	Na Asc (ekv.)	Šķīdinātājs (mL)	Laiks	Iznākums, %
1.	-	0,04	3	24 st.	21
2.	0,4	0,04	3	20 min	96
3.	0,4	0,02	1	6 min	98

Kā redzams 1.15. tabulā, skābes pievienošanas rezultātā būtiski pieaug reakcijas ātrums, reakcijas laiku samazinot līdz 6 minūtēm (3. rinda). Var arī secināt, ka, samazinot šķīdinātāja daudzumu, reakcijas ātrums pieaug, taču šajā gadījumā jāņem vērā izejvielu šķīdība (2.,3. rinda).

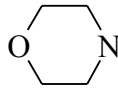

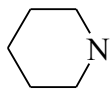

Atsevišķos gadījumos vara (I) katalīzes veicināšanai, reakcijas maisījumam pievieno tris(benziltriazolilmetil)amīnu (TBTA). Šāda tipa politriazolu ligandi stabilizē varu oksidēšanas pakāpē (I) [39].

CuSO₄/NaAsc katalīzes apstākļos 1,3-dietinilbenzola (**84**) reakcijās ar azīdiem **85**, ar kvantitatīviem iznākumiem iegūst simteriskus 1,3-bis 1,4-diaizvietotus 1,2,3-triazolus **86**. Reakcijas tika veiktas mikroviļņos, tādējādi būtiski samazinot reakcijas laiku (1.30. att., 1.16. tabula) [40].



1.30. att. CuSO₄/NaAsc katalizēta simterisku bistriazolu sintēze

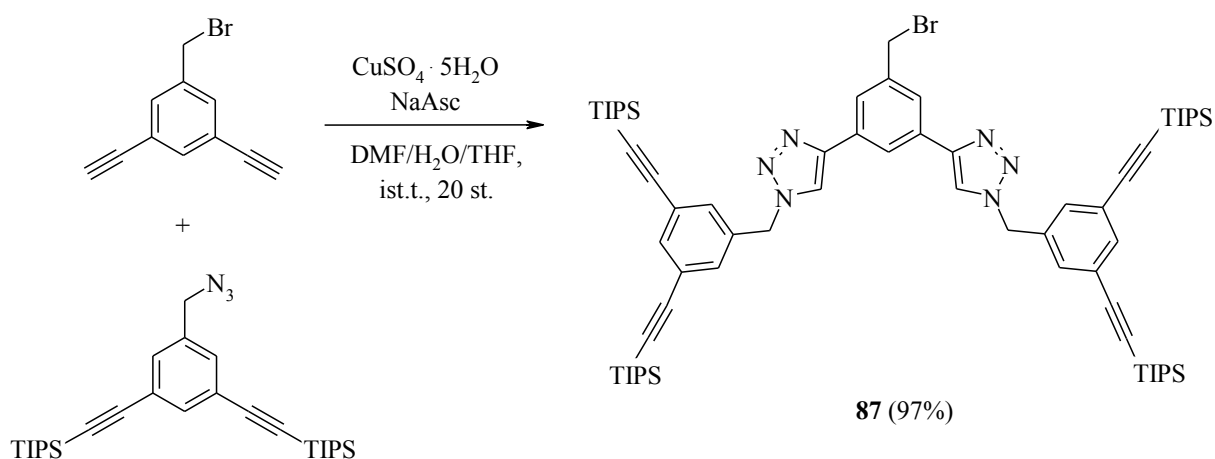
CuSO₄/NaAsc katalizēta simterisku bistriazolu sintēze

Nr.	Savienojums	R ₂ N	Iznākums, %*
1.	86a		100
2.	86b		75
3.	86c		100
4.	86d		95

* - Noteikts ar ŠH-MS

Kā redzams 1.16. tabulā, 1,3-bis 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu **86** veidošana CuSO₄/NaAsc katalizētā reakcijā notiek ar kvantitatīviem iznākumiem.

Lipofīlu substrātu gadījumā, lai nodrošinātu izejvielu šķīdību, reakcijas maisījumā tiek lietots vairāku šķīdinātāju maisījums, piemēram, bistriazols **87** ar 97% iznākumu tiek iegūts CuSO₄/NaAsc katalizētā reakcijā, kā šķīdinātājs izmantots DMF/H₂O/THF maisījums (1.31. att.) [41].

1.31. att. CuSO₄/NaAsc katalizēta simetrisku bistriazolu sintēze

Vairāku šķīdinātāju maisījumu izmantošana, dod iespēju sintezēt triazolus, kas satur pēc šķīšanas īpašībām atšķirīgus aizvietotājus.

Secinājumi. 1,4-Diaizvietotu 1,2,3-triazolu sintēze vara (I) sāļu katalizētā azīdu un terminālo alkīnu ciklopievienošanās reakcijā ir ērta, robusta, selektīva un pret plašu funkcionālo grupu klāstu toleranta metode. Visplašāk lietotie vara (I) avoti ir CuI vai CuSO₄, kas *in situ* tiek reducēts ar nātrija askorbātu. CuI katalizētu reakciju sekmīgai norisei tiek pievienotas bāzes, kas veicina acetilēna deprotonēšanu. Savukārt CuSO₄/NaAsc katalizētu reakciju ātrums tiek būtiski palielināts, reakcijas vidē pievienojot skābi, kas veicina Cu-C saites protonēšanu, tādējādi reakcijas laiku samazinot līdz dažām minūtēm.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

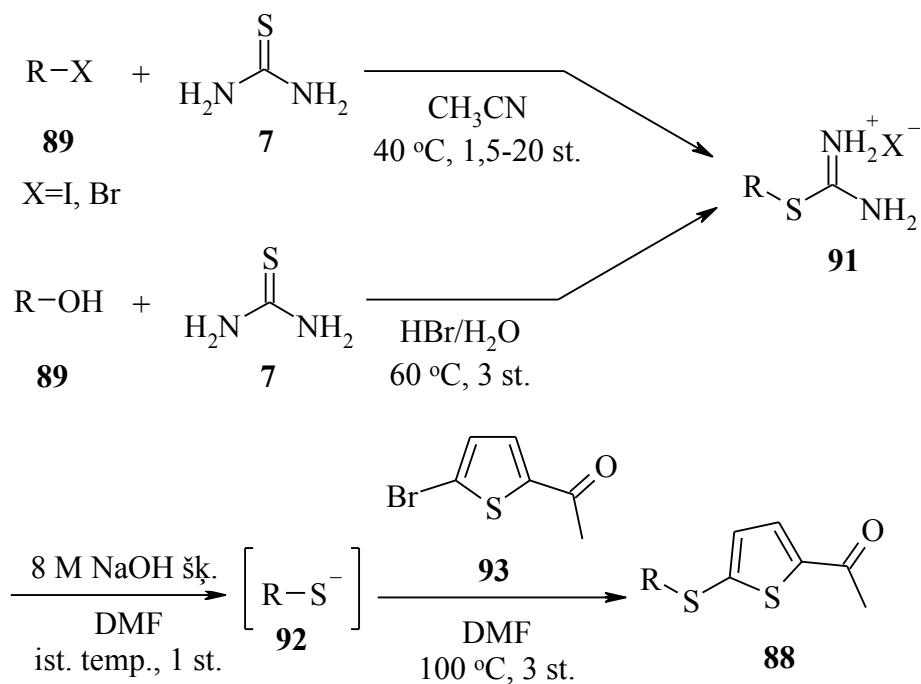
Pētot iepriekš sintezētos tiofēn-2-sulfonamīda 5-triazolilatvasinājumus **1**, noskaidrojām, ka šādi pie C-5 oglekļa atoma aizvietoti tiofēn-2-sulfonamīda atvasinājumi ir šobrīd spēcīgākie zināmie CA II inhibitori [2]. Lai iegūtu pēc iespējas plašāku eksperimentālo materiālu CA inhibēšanas aktivitāšu pētīšanai, nolēmām paplašināt tiofēn-2-sulfonamīdu atvasinājumu klāstu, par darba mērķi izvirzot tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** un sulfonu **3** atvasinājumu sintēzi CA inhibēšanas struktūras-aktivitātes likumsakarību pētījumiem.

Turpinot pētījumus pie jaunu ogļskābes anhidrāžu inhibitoru klašu meklējumiem, datormodelēšanas ceļā tika izvirzīta hipotēze, ka par selektīviem CA inhibitoriem varētu kalpot simetriski bis-1,2,3-triazolilatvasinājumi. Tādēļ kā nākošais maģistra darba mērķis tika izvirzīts simetrisku 1,4-diaizvietotu 1,3-bis-1,2,3-triazolu **5** sintēze.

2.1. Tioēteru sintēzes metodes izstrāde

Tioēteru sintēzei izvēlējamies izstrādāt no tioliem brīvu viena reaktora 3 stadiju sintēzes metodi, kur pirmajā stadijā tiek iegūts izotiouronija sāls, kas tālāk, bāziskās hidrolīzes apstākļos veido tiolāta anjonu, kam, savukārt, tiek pievienots attiecīgais elektrofilis. Uzsākot darbu pie šīs tēmas, literatūrā bija zināma tikai izotiouronija sāļu sintēze no alkil- vai benzilhalogenīdiem. Tādēļ vēlējāmies izstrādāt metodi izotiouronija sāļu iegūšanai no benzilspirtiem, tādējādi paplašinot tioēteru sintēzē izmantojamo izejvielu klāstu. Izotiouronija sāļus iespējams iegūt benzilspirtu reakcijas ar tiourīnvielu veicot halogēnūdeņražskābēs, piemēram, HBr vai HCl, kur *in situ* veidojas attiecīgais benzilhalogenīds, kas tālāk reaģē ar tiourīnvielu, veidojot izotiouronija sāli. Diemžēl darba gaitā literatūrā parādījās šāda izotiouronija sāļu sintēzes metode [9].

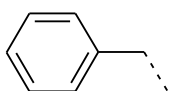
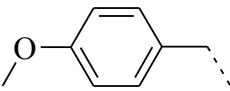
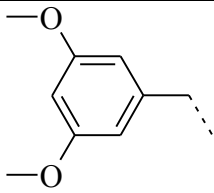
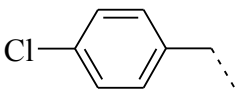
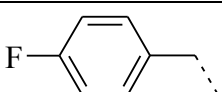
Viena reaktora 3 stadiju tioēteru sintēzes metodes izstrādei izvēlējamies sintezēt 2-acetiltiofēna tioēteru atvasinājumus **88**. Pirmajā sintēzes stadijā benzilspirtu **89** vai alkilhalogenīdu **90** reakcijās ar tiourīnvielu (**7**) tiek iegūti izotiouronija sāļi **91**. Lai iegūtu alkilizotiouronija sāļus izmantojam alkilhalogenīdus, jo alkilspirti reakcijās ar tiourīnvielu (**7**), neveidoja izotiouronija sāļus. Produkta **91** veidošanos kontrolējam izmantojot ŠH-MS. Reakcijas šķīdinātājs tika ietvaicēts un sausais atlikums izšķīdināts DMF. Nākošajā stadijā no iegūtā izotiouronija sāls **91**, apstrādājot to ar 8M NaOH ūdens šķīdumu, ģenerējam tiolāta anjonu **92**. Tālāk reakcijas maisījumam pievienojām izvēlēto elektrofilu, mūsu gadījumā tas bija 2-acetil-5-bromtiofēns **93**. Reakciju veicām 100 °C temperatūrā un pēc 3 stundām, izmantojot ŠH-MS, konstatējām pilnīgu izejvielas **93** konversiju (2.1. att., 2.1. tabula).

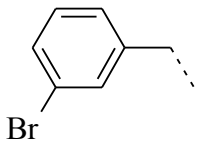


2.1. att. 2-Acetiltiofēna tioēteru sintēze vienas kolbas trīs stadiju reakcijā

2.1. tabula

2-Acetiltiofēna tioēteru sintēze vienas kolbas trīs stadiju reakcijā

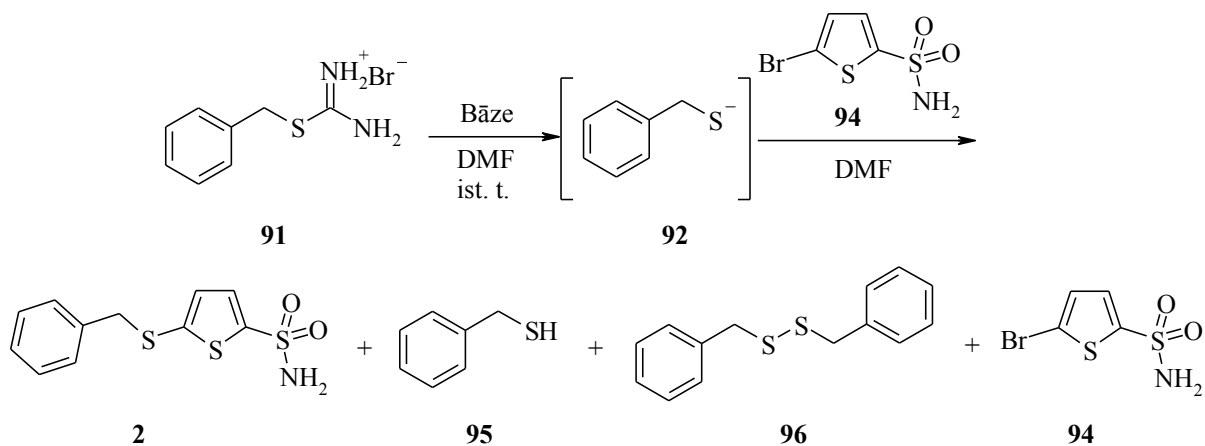
Nr.	Savienojums	R	Iznākums, %
1.	88a	Me	85
2.	88b	Et	91
3.	88c		61
4.	88d		44
5.	88e		51
6.	88f		80
7.	88g		87

8.	88h		64
----	------------	---	----

Iegūto tioēteru **88** iznākumi ir no vidējiem (2.1. tabula, 3.-5., 8. rinda) līdz augstiem (1., 2., 6., 7. rinda). Šādi produktu **88a-h** iznākumi skaidrojami ar zudumiem attīrīšanas procesā. Kā arī var secināt, ka elektrondonoru aizvietotāju gadījumā, iznākumi ir zemāki (4. un 5. rinda).

2.2. Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** sintēze

2-Aciltiofēna tioēteru **88** iegūšanai izstrādāto sintēzes metodi (2.1. attēls) pielietojām mērķsavienojumu tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** sintēzei. Taču izmantojot šo sintēzes metodi, tiofēn-2-sulfonamīda tioēteri **2** neieguvām, tādēļ bija nepieciešama metodes optimizācija, piemeklējot reakcijas apstākļus otrajai un trešajai sintēzes stadijai, kurā notiek izotiuronija sāls **91** bāziskā hidrolīze par tiolātu **92** un tā reakcija ar 5-bromtiofēn-2-sulfonamīdu **94** (2.2. att., 2.2. tabula).



2.2. att. Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** sintēzes apstākļi un izdalītie blakusprodukti

2.2. tabula

Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** sintēzes apstākļu optimizācija

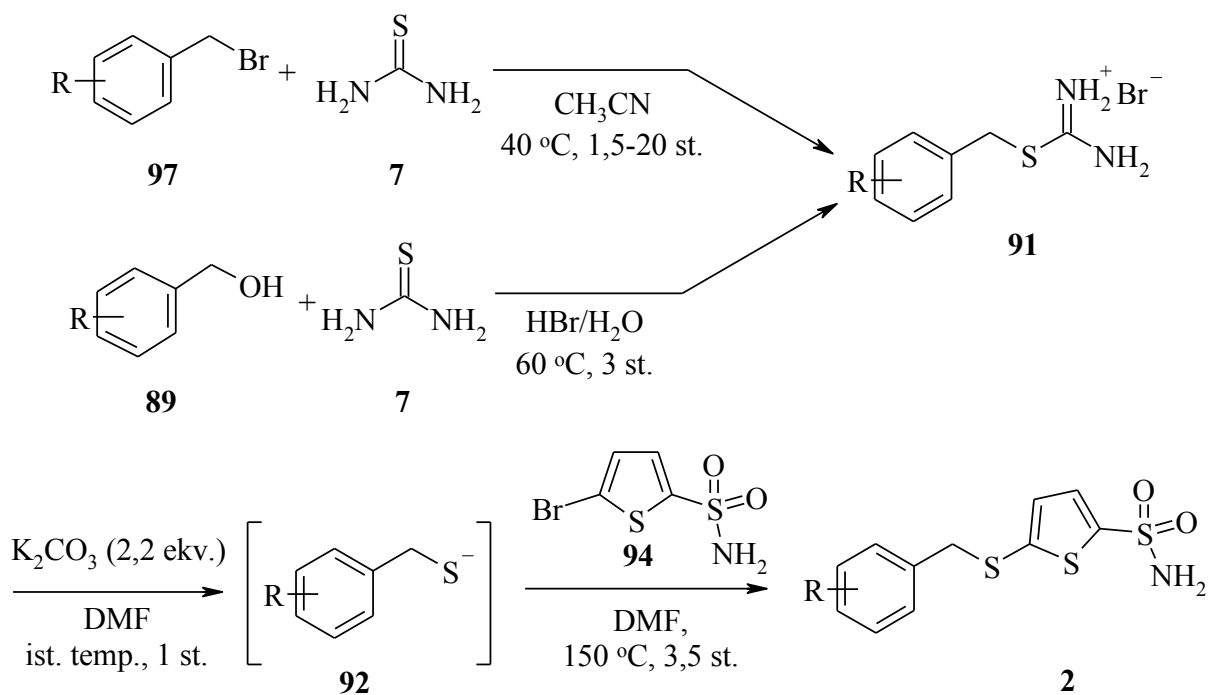
Nr.	Bāze (ekv.)	Temperatūra, °C	Reakcijas laiks, st.	Iznākums, %
1.	NaOH (2,2)	100	4	-
2.	K ₂ CO ₃ (2,2)	100	4	-
3.	NaHCO ₃ (2,2)	100	4	-
4.	NaOH (5,0)	100	20	-

5.	K ₂ CO ₃ (2,2)	150	3,5	28
6.	K ₂ CO ₃ (2,2)	150	20	29
7.	K ₂ CO ₃ (5,0)	150	3,5	27

Tiofēn-2-sulfoanmīda tioēteru **2** sintēzi veicot 100 °C temperatūrā, tika variētas dažādas bāzes, kā arī pagarināts reakcijas laiks līdz 20 stundām, taču vēlamais produkts **2** netika iegūts (2.2. tabula, 1.-4. rinda). Paaugstinot reakcijas temperatūru līdz 150°C grādiem, tioēteris **2** tika iegūts 3,5 stundās ar zemu iznākumu (28%) (5. rinda). Reakcijas laika palielināšana, kā arī bāzes daudzuma palielināšana neuzlaboja produkta **2** iznākumu (6., 7. rinda).

Reakcijā kā blakusprodukti tika izdalīti attiecīgais tiols **95**, disulfīds **96**, un atgūts 5-bromtiofēn-2-sulfonamīds **94** (2.2. attēls). Zemo tiofēn-2-sulfonamīda tioētera **2** iznākumu, kā arī izdalītos blakusproduktus skaidrojam ar to, ka bāziskā vidē sulfonamīda grupa tiek deprotonēta un daļēji zaudē savas elektronakceptorās īpašību, kā rezultātā 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda C-5 oglekļa atoms ir mazāk aktivēts.

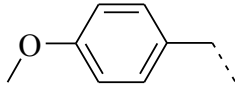
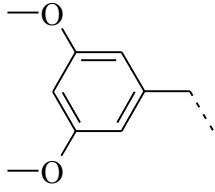
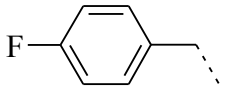
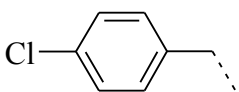
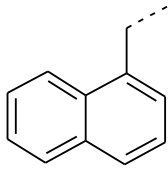
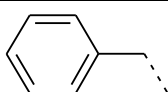
Tā kā darba mērķis bija iegūt virkni tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru **2** bioloģisko aktivitāšu pētījumiem nevis metodes izstrāde, tālāku sintēzes metodes optimizāciju neveicām. Izotiouronija sāļus **91** ieguvām gan benzilspirtu **89**, gan benzilbromīdu **97** reakcijās ar tiourīnvielu (**7**). Bāzes K₂CO₃ klātienē izotiouronija sāļus **91** *in situ* hidrolizējām par tiolāta anjoniem **92**. Tālāk reakcijas maisījumam pievienojām 5-bromtiofēn-2-sulfonamīdu **94** un reakcijas veicām 150 °C temperatūrā 3,5 stundas. Šādos reakcijas apstākļos ieguvām virkni tiofēn-2-sulfonamīda tioētru **2** (2.3. att., 2.3. tabula).

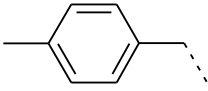
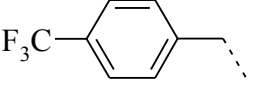
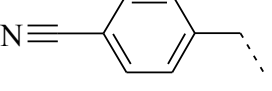


2.3. att. Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru 2 sintēze

2.3. tabula

Iegūtie tiofēn-2-sulfonamīda tioēteri 2 un to iznākumi

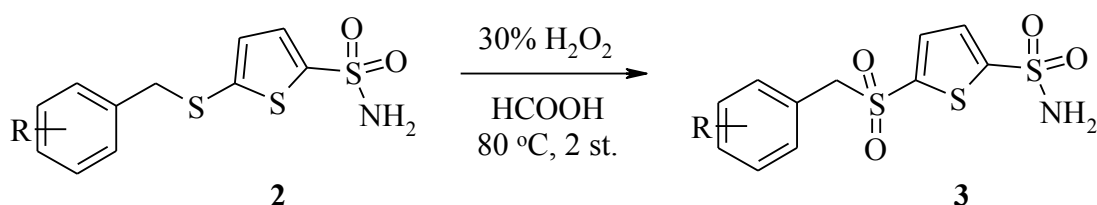
Nr.	Savienojums	R	Iznākums, %
1.	2a		29
2.	2b		32
3.	2c		29
4.	2d		35
5.	2e		28
6.	2f		28

7.	2g		25
8.	2h		20
9.	2i		18

Tiofēn-2-sulfonamīda tioēterus **2** ieguvām ar līdzīgiem iznākumiem gan elektrondonoru aizvietotāju gadījumā (2.3. tabula, 1., 3. rinda), gan elektronakceptoru aizvietotāju gadījumā (8., 9. rinda).

2.3. Tiofēn-2-sulfonamīda sulfonu **3** sintēze

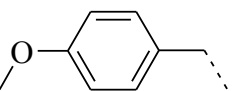
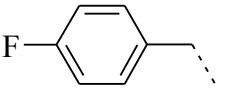
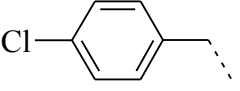
Lai paplašinātu pie C-5 oglekļa atoma aizvietotu tiofēn-2-sulfonamīdu klāstu, nolēmām veikt sintezēto tioēteru **2** oksidēšanu par sulfoniem **3**. Kā piemērotākais oksidējošais aģents tika atrasts 30% H₂O₂, reakciju veicot skudrskābes šķīdumā. Šajos apstākļos ieguvām virkni tiofēn-2-sulfonamīda sulfonu atvasinājumu **3** (2.4. att., 2.4. tabula).

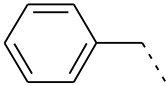
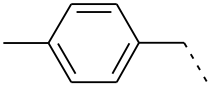
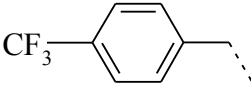
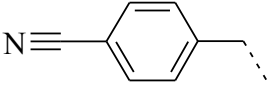


2.4. att. Tiofēn-2-sulfonamīda sulfonu sintēze

2.4. tabula

Iegūtie tiofēn-2-sulfonamīda sulfoni un to iznākumi

Nr.	Savienojums	R	Iznākums, %
1.	3a		38
2.	3b		77
3.	3c		83

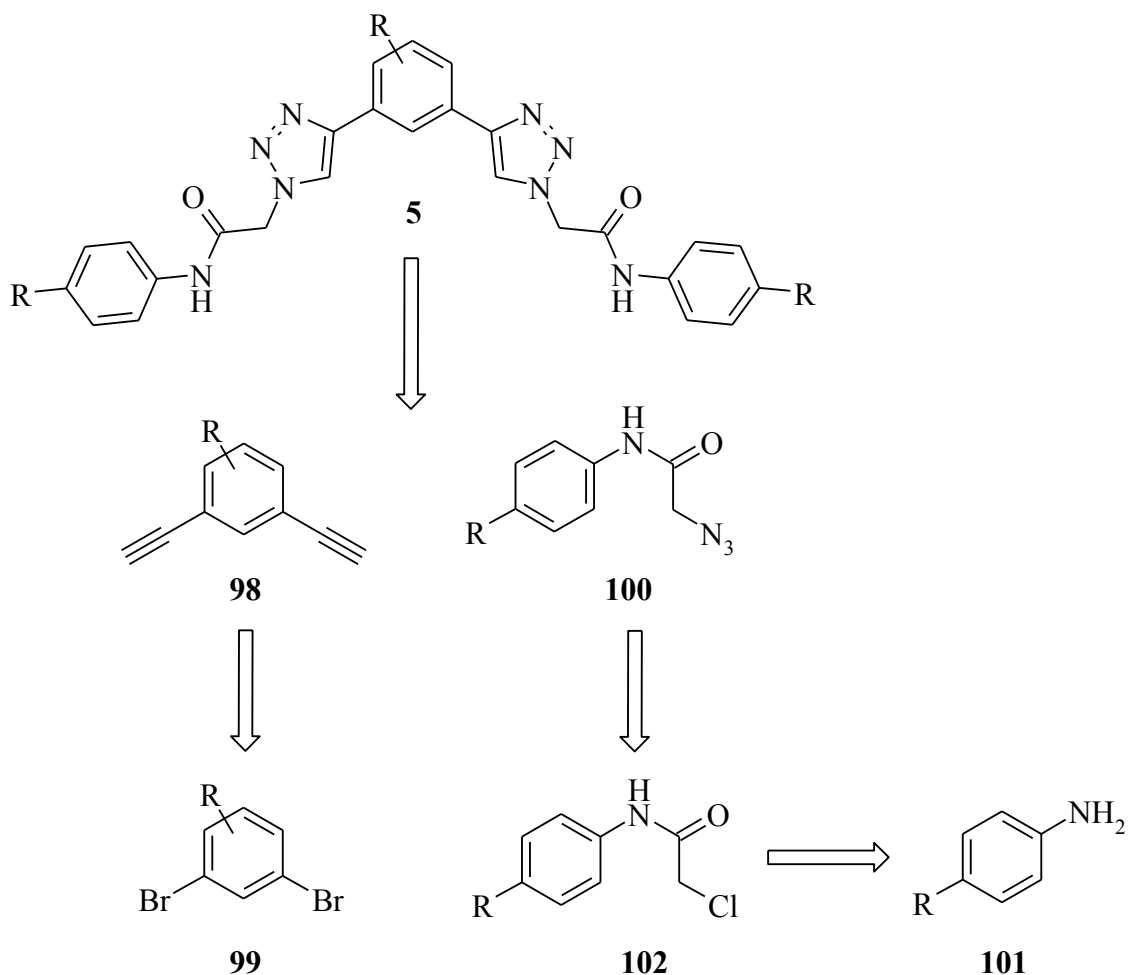
4.	3d		76
5.	3e		83
6.	3f		64
7.	3g		85

Produkti **3** iegūti ar augstiem iznākumiem (2.4. tabula, 2.-7. rinda), tikai vienā gadījumā savienojums **3a** iegūts ar vidēju iznākumu (1. rinda).

Savienojumu **2b** neizdevās oksidēt, jo oksidēšanas procesā savienojums sadalījās. Tika izmēģināti arī citi oksidētājie kā, piemēram, *m*-hlorperoksibenzoskābe (*m*-CPBA), taču arī šajos apstākļos attiecīgais sulfons netika iegūts. Sarežģījumi radās arī oksidējot savienojumu **2e**, šajā gadījumā radās attiecīga sulfona un sulfoksīda maisījums.

2.4. Retrosintētiskā analīze simetrisku 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumu iegūšanai

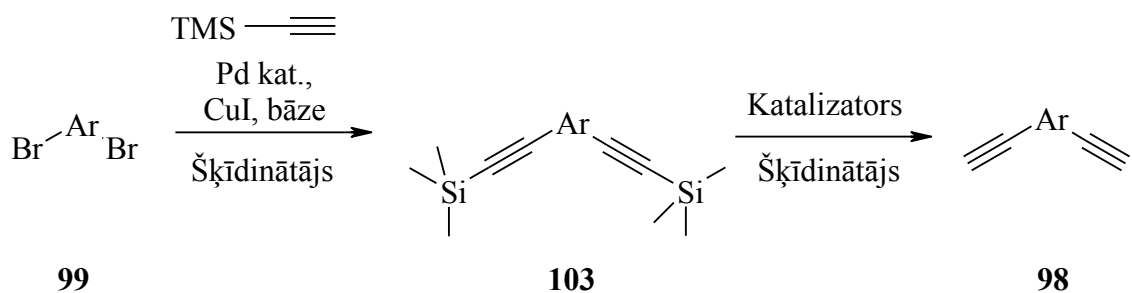
Zināms, ka plašāk lietotā 1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolu iegūšanas metode ir vara (I) katalizēta azīdu alkīnu ciklopievienošanās reakcija (CuAAC). 1,3-Dietinilatvasinājumus **98** var viegli iegūt no atbilstošajiem 1,3-dibromatvasinājumiem **99** Sonogaširas šķērssametināšanas reakcijā, bromu atomu aizstājot ar alkinilgrupu. Azīda komponentes **100**, savukārt varētu iegūt divās secīgās reakcijās no aromātiskajiem amīniem **101**. Vispirms amīnu **101** reakcijās ar hloracetilhlorīdu iegūstot atbilstošos 2-hlor-*N*-arilacetamīdus **102**, kurus varētu pārvērst par azīdiem **100** (2.5. att.).



2.5. att. Simetrisku 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumu retrosintētiskā analīze

2.5. 1,3-Dietinilatvasinājumu 98 sintēze

Lai iegūtu 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumus **5**, vispirms bija nepieciešams sintezēt alkīna un azīda komponentes. 1,3-Dietinilatvasinājumus **98a-d** sintezējām izmantojot Sonogaširas šķērssametināšanas reakciju no attiecīgajiem 1,3-dibromatvasinājumiem **99a-d**. Kā alkilgrupas komponenti Sonogaširas šķērssametināšanas reakcijā izvēlējāmies trimetilsililacetilēnu, iegūstot bis-trimetilsililaizsargātus starpsavienojumus **103a-d**, kam tālāk tika veikta TMS grupas eliminēšana (2.6. att.). Tā kā visi nepieciešamie 1,3-dietinilatvasinājumi bija literatūrā zināmi, tad to sintēzi veicām pēc literatūras [42-45] metodikām. 2.5. Tabulā apkopoti Sonogaširas šķērssametināšanas reakcijā izmantotie katalizatori un apstākļi un 2.6. tabulā apkopoti desililēšanas reakcijas apstākļi.



2.6. att. 1,3-Dietinilatvasinājumu 98 sintēze

2.5. tabula

Sonogaširas šķērssametināšanas reakcijas apstākļi

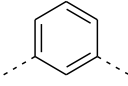
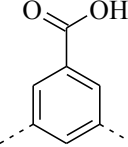
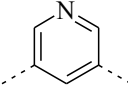
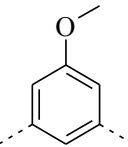
Nr.p.k.	Ar	Pd kat.	Bāze	Šķīdinātājs	Temperatūra, °C	Laiks, st.
1.	 103a	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	<i>i</i> Pr ₂ NH	THF	70	20
2.	 103b	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	75	18
3.	 103c	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃	Et ₃ N	Et ₃ N	75	18
4.	 103d	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	THF	65	20

Sonogaširas šķērssametināšanas reakcijas kontroli veicām izmantojot gāzu hromatogrāfijas masspektrometriju (savienojums **103a** un **103d**) vai šķidrums hromatogrāfijas masspektrometriju (savienojums **103b** un **103c**), visos gadījumos novērojot pilnīgu izejvielas konversiju.

Starpsavienojumu **103a-d** iznākumus nenoteicām, jo uzreiz pēc savienojumu izdalīšanas un attīrīšanas tos tālāk izmantojām desililēšanas reakcijās, iegūstot vajadzīgos 1,3-dietinilatvasinājumus **98a-d**.

Desililēšanas reakcijas arī tika veiktas pēc literatūras [42-45] metodikām. Kā desililējošie reaģenti tika izmantoti dažādi kālija sāļi, metanola vai metanola-ētera šķīdumā (2.6. tabula).

Desililēšanas reakciju apstākļi un savienojumu **98** iznākumi

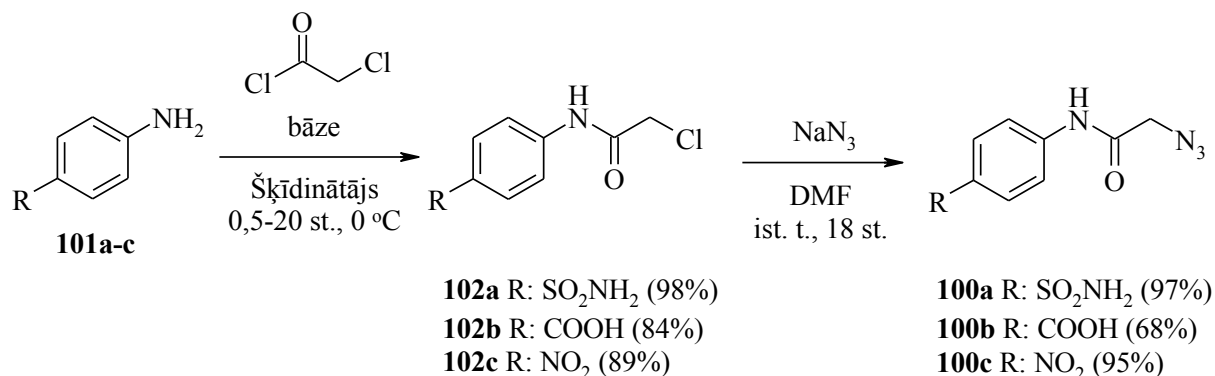
Nr.p.k.	Ar	Katalizators	Šķīdinātājs	Iznākums, %
1.	 98a	KF	MeOH/THF (2:1)	69
2.	 98b	KF	MeOH	25
3.	 98c	K ₂ CO ₃	MeOH/Et ₂ O (2:1)	67
4.	 98d	KOH	MeOH	61

Kā redzams 2.6. tabulā, gandrīz visos gadījumos 1,3-dialkinilatvasinājumi **98** iegūti ar augtiem iznākumiem (2.6. tabula, 1., 3., 4. rinda). Tikai karbonskābes grupu saturošais savienojums **98b** iegūts ar zemu iznākumu (2. rinda). Tas skaidrojams ar to, ka bāziskā vidē skābes grupa tiek daļēji deprotonēta, tādējādi savienojumi **103b** un **98b** daļēji šķīst ūdenī, radot zudumus savienojumu apstrādes un attīrīšanas procesā.

2.6. Azīdatvasinājumu **100** sintēze

Apstrādājot aromātiskos amīnus **101** ar hloracetilhlorīdu bāzes klātienē, ar augtiem iznākumiem ieguvām 2-hlor-*N*-arilacetamīdu atvasinājumus **102**, kuriem tālāk reaģējot ar NaN₃ ieguvām atbilstošos 2-azido-*N*-arilacetamīdu atvasinājumus **100** (2.7. att.). Savienojumu **102a** un **102c** sintēzē kā piemērotākie apstākļi tika atrasti reakciju veicot bāzes K₂CO₃ klātienē THF šķīdumā [46]. Taču savienojums **102b** šādos apstākļos tika iegūts ar zemu iznākumu, tādēļ **102b** sintēzei literatūrā tika piemeklēti citi reakcijas apstākļi. Savienojums **102b** ar augstu iznākumu tika iegūts reakciju veicot ūdens šķīdumā bāzes NaOH klātienē (2.7. tabula) [47].

Azīdi **100a-c** ar augstiem iznākumiem tika iegūti attiecīgo hloratvasinājumu **102a-c** reakcijās ar NaN₃ (2.7. att.).



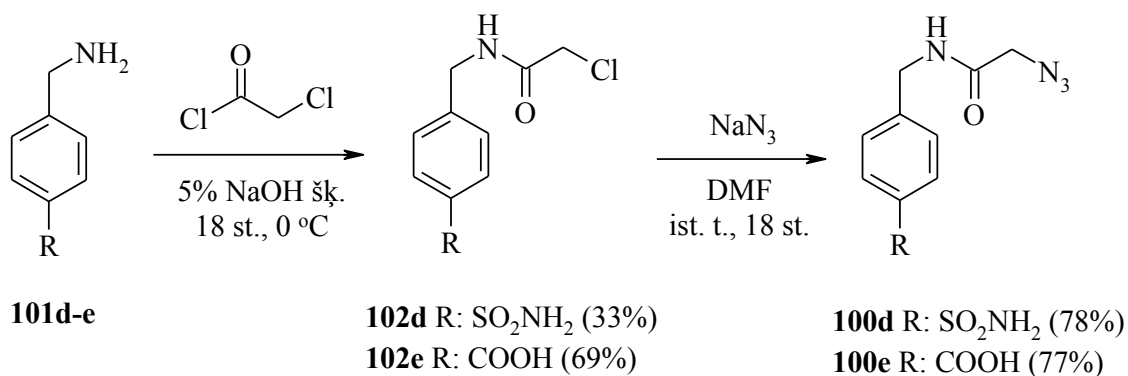
2.7. att. 2-Azido-*N*-arilacetamīda atvasinājumu sintēze

2.7. tabula

2-Hlor-*N*-arilacetamīda atvasinājumu sintēzes apstākļi

Nr.p.k.	Savienojums	R	Bāze	Šķīdinātājs	Laiks, st.
1.	102a	SO ₂ NH ₂	K ₂ CO ₃	THF	0,5
2.	102b	COOH	NaOH	H ₂ O	18
3.	102c	NO ₂	K ₂ CO ₃	THF	0,5

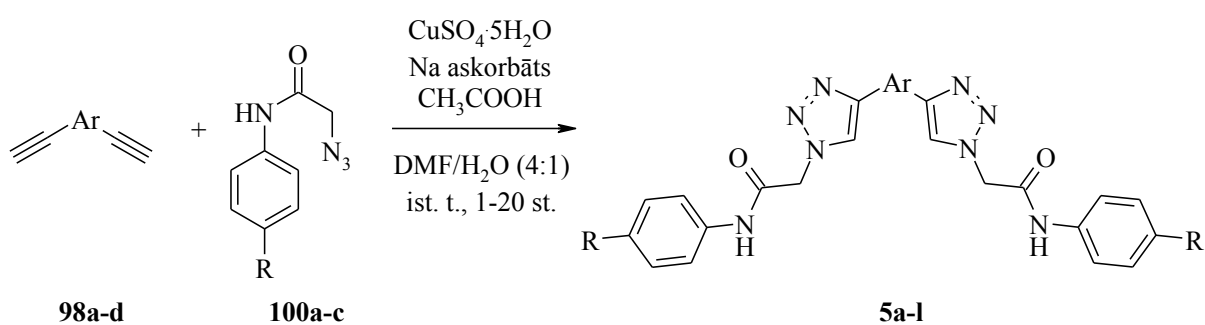
Pēc analogas sintēzes shēmas tika iegūti par vienu –CH₂ grupu garāki azīdi **100d-e**. Literatūrā atradām sintēzes metodi, kas ļāva ar vidējiem un augstiem iznākumiem iegūt starpsavienojumus **102d-e**. Reakcija tika veikta 5% NaOH ūdens šķīdumā [48]. Azīdu **100d-e** sintēze tika veikta pēc tās pašas metodes kā **100a-c** gadījumā (2.8. att.).



2.8. att. 2-Azido-*N*-benzilacetamīda atvasinājumu sintēze

2.7. 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumus **5** sintēze

No literatūras zināms, ka 1,4-diaizvietoti 1,2,3-triazoli selektīvi veidojas vara (I) katalizatoru klātienē, tādēļ mērķsavienojumu **5** sintēzi veicām CuSO₄ klātienē, pievienojot nātrija askorbātu, kas *in situ* Cu(II) reducē par Cu(I). Reakcijas ātruma palielināšanai pievienojām etiķskābi, kas ļāva iegūt bis-triazolilatvasinājumus **5** 1 stundas laikā. Tikai dažos gadījumos reakcijas laiks tika pagarināts līdz 20 stundām. Noskaidrojām, ka literatūrā plašāk lietotā šķīdinātāju sistēma *t*-BuOH/H₂O (1:1), mūsu gadījumā, izejvielu šķīdības dēļ, nav piemērota. Tādēļ reakcijā kā šķīdinātājs tika izmantots DMF/H₂O maisījums (2.9. att.). 2.9. Tabulā ir apkopoti iegūtie triazoli **5** un to iznākumi.



2.9. att. 1,3-Bis-1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze

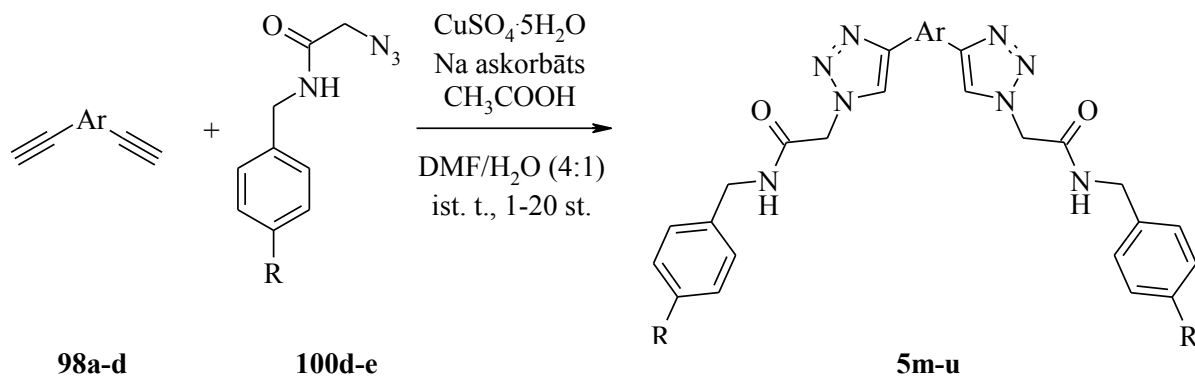
2.9. tabula

Iegūtie 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumi un to iznākumi

R Ar	SO ₂ NH ₂	COOH	NO ₂
	5a (32%)	5b (71%)	5c (41%)
	5d (61%)	5e (33%)	5f (57%)
	5g (85%)	5h (39%)	5i (73%)
	5j (64%)	5k (56%)	5l (47%)

Kā redzams 2.9. tabulā, iegūto triazolu **5** iznākumi svārstās no zemiem līdz augstiem. Triazolu **5** zemie iznākumi skaidrojami ar to sarežģīto attīrīšanas procesu, jo visos gadījumos, izmantojot ŠH-MS tika konstatēta pilnīga izejvielu konversija un netika konstatēta blakusproduktu rašanās.

Līdzīgos apstākļos tika sintezēti triazoli **5m-u**, kur kā azīda atvasinājumi tika izmantoti par vienu CH₂ grupu garākas virknes azido acetamīdu atvasinājumi **100d-e** (2.10. att., 2.10. tabula).



2.10. att. 1,3-Bis-1,2,3-triazolilatvasinājumu sintēze

2.10. tabula

Iegūtie 1,3-bis-1,2,3-triazolilatvasinājumi un to iznākumi

R Ar	SO ₂ NH ₂	COOH
	5m (17%)	5n (59%)
	5o (47%)	5p (29%)
	5r (63%)	5s (46%)
	5t (31%)	5u (85%)

Kā redzams 2.10. tabulā, arī šajā gadījumā triazolu **5m-u** iznākumi svārstās no zemiem līdz augstiem. Produktu zudumi galvenokārt radušies to attīrīšanas procesā.

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Sintēzēs lietotie šķīdinātāji pirms lietošanas pārdestilēti. Reakcijām nepieciešamie reaģenti iegādāti *Acros*, *AlfaAesar* un *Aldrich* kompānijās.

Sauss THF un Et₂O pagatavoti, izmantojot MB-SPS MBraun šķīdinātāju attīrīšanas iekārtu ar Al₂O₃ žāvēšanas kolonnām.

Plānslāņa hromatogrāfijai lietotas *Silica gel F₂₅₄* (*Merck*) sorbenta plāksnes. Produktu detektēšanai izmantota UV (254 nm) lampa.

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

Apgrieztās fāzes kolonnū hromatogrāfijā izmantots *Armen Spot Flash* šķidrums hromatogrāfs ar kolonnū KP-C18-HS.

ŠH-MS analīzes veiktas ar *Waters Acquity UASŠH* iekārtu ar masas detektoru un platjoslas UV detektoru. Kolonna *Acquity UPLC BEH C18* (1,7 μm, 2,1×50 mm), kustīgā fāze gradients 10 % MeCN 0,01 % TFA šķīdumā līdz 95 % MeCN, plūsmas ātrums 0,45 mL/min.

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 massektīvo detektoru.

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

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

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

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

Augstas izšķirtspējas masspektri uzņemti LU Ķīmijas fakultātē ar *Agilent 1290 Infinity series UASŠH* iekārtu, kas savienots ar *Agilent 6230 TOF LC/MS* masspektrometru.

3.1. 2-Acetiltiofēna tioēteru 88 sintēze

Alkiltioēteru sintēze

1-[5-(Metilsulfanil)tiofēn-2-il]etanons (88a)

Tiourīnvielu (0,268 g; 3,52 mmol) izšķīdināja CH₃CN (3 mL), pievienoja jodmetānu (0,500 g; 3,52 mmol) un maisīja 40 °C 24 st.. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, izšķīdināja DMF (3 mL) un pievienoja 8M NaOH ūdens šķīdumu (2,2 mL; 17,6 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanonu (0,361 g; 1,76 mmol) un maisīja 100 °C 3 st.. Maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl šķīdumu (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar H₂O (2×25 mL) un pies. NaCl šķīdumu (1×25 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja un filtrātu ietvaicēja. Ieguva 0,258 g (85 %) dzeltenas cietas vielas ar k.t. 51-52 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.47 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.11 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.83 (d, 1H, *J*=3.9 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 18.4, 26.0, 126.7, 134.7, 142.5, 149.6, 189.5 m.d.
IS (nujols, cm⁻¹): 1657 (C=O).

Aprēķināts: C, 48,80; H, 4,68; S, 37,23. C₇H₈OS₂. Noteikts: C, 48,95; H, 4,59; S, 37,76.

1-[5-(Etilsulfanil)tiofēn-2-il]etanons (88b)

Tiourīnvielu (0,349 g; 4,59 mmol) izšķīdināja CH₃CN (3 mL), pievienoja brometānu (0,500 g; 4,59 mmol) un maisīja 40 °C 24 st.. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, izšķīdināja DMF (3 mL) un pievienoja 8M NaOH ūdens šķīdumu (2,8 mL; 22,9 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanonu (0,472 g; 2,29 mmol) un maisīja 100 °C 3 st. Maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl šķīdumu (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar H₂O (2×25 mL) un pies. NaCl šķīdumu (1×25 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja un filtrātu ietvaicēja. Ieguva 0,391 g (91 %) brūnas eļļainas vielas.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.27 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 2.48 (s, 3H), 3.04 (kv, 2H, *J*=7.2 Hz), 7.17 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.83 (d, 1H, *J*=3.9 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 14.3, 26.1, 30.3, 129.8, 134.5, 143.8, 146.4, 189.7 m.d.

IS (nujols, cm⁻¹): 1657 (C=O).

AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₈H₁₀OS₂: 186,0173. Noteikts: 186,0184

Aizvietotu benziltioēteru sintēze

Tiourīnvielu (1 ekv.) izšķīdināja H₂O (0,75 mL/mmol fenilmetanola) un HBr (0,70 mL/mmol fenilmetanola), pievienoja attiecīgo fenilmetanolu (1 ekv.) un maisīja 60 °C 3 st. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, izšķīdināja DMF (3 mL) un pievienoja 8M NaOH ūdens šķīdumu (5 ekv.). Maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanonu (0,5 ekv.) un maisīja 100 °C 1,5 stundas. Maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl šķīdumu (10 mL/mmol fenilmetanola) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar H₂O un pies. NaCl šķīdumu. Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja un filtrātu ietvaicēja.

1-[5-(Benzilsulfanil)tiofēn-2-il]etanons (88c)

Ieguva no tiourīnvielas (0,352 g; 4,62 mmol), fenilmetanola (0,500 g; 4,62 mmol), NaOH (0,920 g; 23,0 mmol) un 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanona (0,471 g; 2,30 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (4:1). Ieguva 0,346 g (61 %) gaiši brūnas cietas vielas ar k.t. 63-64 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.46 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.79 (d, 1H, *J*=3.9 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 26.2, 40.3, 127.5, 128.5, 128.9, 130.8, 134.4, 136.8, 144.3, 145.5, 189.8 m.d.

IS (nujols, cm⁻¹): 1656 (C=O).

Aprēķināts: C, 62,87; H, 4,87; S, 25,82. C₁₃H₁₂OS₂. Noteikts: C, 62,95; H, 4,70; S, 25,70

1-{5-[(4-Metoksibenzil)sulfanil]tiofēn-2-il}etanons (88d)

Ieguva no tiourīnvielas (0,300 g; 3,94 mmol), (4-metoksifenil)metanola (0,553 g; 3,94 mmol), NaOH (0,788 g; 19,7 mmol) un 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanona (0,404 g; 1,97 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (12:1). Ieguva 0,216 g (44 %) gaiši dzeltenas cietas vielas ar k.t. 102-103 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.46 (s, 3H), 3.73, (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.85–6.89 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, *J*=3.9 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 26.1, 39.9, 55.1, 113.9, 128.5, 130.1, 130.5, 134.4, 144.1, 145.8, 158.6, 189.8 m.d.

IS (nujols, cm⁻¹): 1653 (C=O), 1023 (C-O).

Aprēķināts: C, 60,40; H, 5,07; S, 23,04. C₁₄H₁₄O₂S₂. Noteikts: C, 60,47; H, 4,98; S, 22,81.

1-{5-[(3,5-Dimetoksibenzil)sulfanil]tiofēn-2-il}etanons (88e)

Ieguva no tiourīnvielas (0,300 g; 3,94 mmol), (3,5-dimetoksifenil)metanola (0,663 g; 3,94 mmol), NaOH (0,788 g; 19,7 mmol) un 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanona (0,404 g; 1,97 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (5:1). Ieguva 0,313 g (51 %) gaiši brūnas cietas vielas ar k.t. 55-56 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.21 (s, 2H), 6.39 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.50 (d, 2H, $J=2.2$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=3.9$ Hz) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 26.1, 40.5, 55.1, 99.2, 106.9, 130.8, 134.3, 139.0, 144.3, 145.5, 160.4, 189.8 m.d.

IS (nujols, cm^{-1}): 1657 (C=O).

Aprēķināts: C, 58,41; H, 5,23; S, 20,79. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$. Noteikts: C, 58,68; H, 5,33; S, 20,43.

1-{5-[(4-Hlorbenzil)sulfanil]tiofēn-2-il}etanons (88f)

Ieguva no tiourīnvielas (0,267 g; 3,51 mmol), (4-hlorfenil)metanola (0,500 g; 3,51 mmol), NaOH (0,701 g; 17,5 mmol) un 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanona (0,358 g; 1,75 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN- H_2O , gradients MeCN 10-90%). Ieguva 0,398 g (80 %) iedzeltenas cietas vielas ar k.t. 54-55 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.46 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.78 (d, 1H, $J=3.9$ Hz) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 26.2, 40.0, 128.4, 130.7, 131.3, 132.0, 134.3, 136.1, 144.6, 144.8, 189.9 m.d.

IS (nujols, cm^{-1}): 1658 (C=O).

Aprēķināts: C, 55,21; H, 3,92; S, 22,68. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}_2$. Noteikts: C, 55,15; H, 3,81; S, 22,11.

1-{5-[(4-Fluorbenzil)sulfanil]tiofēn-2-il}etanons (88g)

Ieguva no tiourīnvielas (0,301 g; 3,96 mmol), (4-fluorfenil)metanola (0,500 g; 3,96 mmol), NaOH (0,792 g; 19,8 mmol) un 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanona (0,406 g; 1,98 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (4:1). Ieguva 0,460 g (87 %) gaiši dzeltenas cietas vielas ar k.t. 45-46 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.46 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, $J=3.9$ Hz) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 26.1, 39.5, 115.3 (d, $J=21.1$ Hz), 130.9 (d, $J=8.2$ Hz), 131.1, 133.2 (d, $J=3.1$ Hz), 134.3, 144.5, 145.0, 161,4 (d, $J=243.8$ Hz), 189.9 m.d.

IS (nujols, cm^{-1}): 1659 (C=O).

Aprēķināts: C, 58,62; H, 4,16; S, 24,08. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{OS}_2\text{F}$. Noteikts: C, 58,61; H, 4,04; S, 24,19.

1-{5-[(3-Brombenzil)sulfanil]tiofēn-2-il}etanons (88h)

Ieguva no tiourīnvielas (0,203 g; 2,67 mmol), (3-bromfenil)metanola (0,500 g; 2,67 mmol), NaOH (0,534 g; 13,3 mmol) un 1-(5-bromtiofēn-2-il)etanona (0,274 g; 1,33 mmol). Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (4:1) un ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN- H_2O , gradients MeCN 10-90%). Ieguva 0,280 g (64 %) iedzeltenas cietas vielas ar k.t. 61-62 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.46 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.14 (d, 1H $J=3.9$ Hz), 7.24–7.34 (m, 2H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=3.9$ Hz) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 26.2, 40.0, 121.6, 128.0, 130.3, 130.6, 131.4, 131.6, 134.3, 140.0, 144.6, 144.7, 189.9 m.d.

IS (nujols, cm^{-1}): 1651 (C=O)

Aprēķināts: C, 47,71; H, 3,39; S, 19,60. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrOS}_2$. Noteikts: C, 47,88; H, 3,21; S, 19,24.

3.2. Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru 2 sintēze

5-(ariltio)tiofēn-2-sulfonamīdu sintēze no benzilspirtiem

Tiourīnvielu izšķīdināja (1 ekv.) H_2O (0,75 mL/mmol fenilmetanola) un HBr (0,70 mL/mmol fenilmetanola) un šķīdumam pievienoja attiecīgo fenilmetanolu (1 ekv.). Maisījumu maisīja 60 °C 18 stundas, tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un ietvaicēja. Sauso atlikumu izšķīdināja sausā DMF (4,5 mL) un pievienoja K_2CO_3 (2,2 ekv.) šķīdumu H_2O (2,0 mL). Maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 st., tad pievienoja 5-bromtiofēn-2-sulfonamīdu (0,5 ekv.). Maisījumu maisīja 150 °C temperatūrā 4 st., tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un pievienoja pies. NH_4Cl (40 mL), ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL) un mazgāja ar H_2O (2×25 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na_2SO_4 , filtrēja un filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN- H_2O , gradients MeCN 10-90%). Pārkristalizēja no MeOH/ H_2O maisījuma.

5-[(4-Metoksibenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2a)

Ieguva no tiourīnvielas (0,274 g; 3,62 mmol), (4-metoksifenil)metanola (0,500 g; 3,62 mmol), K₂CO₃ (1,09 g; 7,96 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,436 g; 1,81 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,165 g; 29 %) ar k.t. 137-138 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.73 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.68 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 41.1, 55.1, 113.9, 128.7, 130.1, 130.2, 131.8, 139.9, 146.6, 158.6 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3325 (NH), 3246 (NH), 1318 (S=O), 1155 (S=O).

AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₂H₁₃NNaO₃S₃: 337,9955. Noteikts 337,9941.

5-[(3,5-Dimetoksibenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2b)

Ieguva no tiourīnvielas (0,226 g; 2,97 mmol), (3,5-dimetoksifenil)metanola (0,500 g; 2,97 mmol), K₂CO₃ (0,903 g; 6,53 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,575 g; 2,38 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,265 g; 32 %) ar k.t. 79-80 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.69 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 6.39 (t, 1H, *J*=2.3 Hz), 6.44 (d, 2H, *J*=2.3 Hz), 7.08 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.40 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.70 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 41.7, 55.2, 99.4, 106.8, 130.1, 132.1, 139.3, 139.7, 146.9, 160.4 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3360 (NH), 3258 (NH), 1316 (S=O), 1153 (S=O).

AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₃H₁₆NO₄S₃: 346,0236. Noteikts 346,0283.

5-[(4-Fluorbenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2c)

Ieguva no tiourīnvielas (0,301 g; 3,96 mmol), (4-fluorfenil)metanola (0,500 g; 3,96 mmol), K₂CO₃ (1,20 g; 8,71 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,479; 1,98 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,173 g; 29 %) ar k.t. 111-112 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4.19 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.69 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 40.6, 115.3 (d, *J*=21.0 Hz), 130.2, 130.9 (d, *J*=8.6 Hz), 132.3, 133.4, (d, *J*=3.1 Hz), 139.2, 147.0, 161.4 (d, *J*=244.0 Hz) m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3339 (NH), 3245 (NH), 1345 (S=O), 1151 (S=O);

AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₁H₁₀FNNaO₂S₃: 325,9755. Noteikts: 325,9745.

5-[(4-Hlorbenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2d)

Ieguva no tiourīnvielas (0,267 g; 3,51 mmol), (4-hlorfenil)metanola (0,500 g; 3,51 mmol), K₂CO₃ (1,07 g; 7,72 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,424 g; 1,75 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,201 g; 35 %) ar k.t. 109-110 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4.19 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.69 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 40.6, 128.4, 130.2, 130.7, 132.0, 132.4, 136.3, 139.1, 147.1 m.d.

IR (KBr, cm⁻¹): 3338 (NH), 3254 (NH), 1327 (S=O), 1157 (S=O);

AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₁H₁₀CINNaO₂S₃: 341,9460. Noteikts 341,9453.

5-[(2-Naftilmetil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2e)

Ieguva no tiourīnvielas (0,240 g; 3,16 mmol), (1-naftil)metanola (0,500 g; 3,16 mmol), K₂CO₃ (0,961 g; 6,95 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,382 g; 1,58 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,148 g; 28 %) ar k.t. 173-174 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4.38 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.36 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.66 (pl s, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 41.8, 126.1, 126.4, 127.0, 127.5, 127.6, 127.7, 128.2, 130.2, 132.1, 132.2, 132.7, 134.6, 139.5, 146.8 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3338 (NH), 3243 (NH), 1335 (S=O), 1150 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₅H₁₃NNaO₂S₃: 358,0006. Noteikts 357,9988.

Tiofēn-2-sulfonamīda tioēteru sintēzes no benzilbromīdiem

Tiourīnvielu (1 ekv.) izšķīdināja MeCN (4 mL) un pievienoja attiecīgo benzilbromīdu (1 ekv.). Maisījumu maisīja 40 °C 18 st., tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un ietvaicēja. Sauso atlikumu izšķīdināja sausā DMF (4,5 mL) un pievienoja K₂CO₃ (2,2 ekv.) šķīdumu H₂O (0,5 mL). Maisījumu maisīja 45 minūtes istabas temperatūrā, tad pievienoja 5-bromtiofēn-2-sulfonamīdu (0,8 ekv.). Maisījumu maisīja 3,5 st. 150 °C temperatūrā, tad atdzesēja līdz istabas temperatūrai un pievienoja H₂O (25 mL), ekstrahēja ar Et₂O (3×30 mL) un mazgāja ar H₂O (2×25 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja un filtrātu ietvaicēja. Sauso atlikumu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN-H₂O, gradients MeCN 10-90%) Pārkristalizēja no MeOH/H₂O maisījuma.

5-(Benzilsulfanil)tiofēn-2-sulfonamīds (2f)

Ieguva no tiourīnvielas (0,222 g; 2,92 mmol), benzilbromīda (0,35 mL; 2,92 mmol), K_2CO_3 (0,888 g; 6,42 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,565 g; 2,34 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,184 g; 28 %) ar k.t. 131-132 °C.

1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.20 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.38 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.68 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 41.5, 127.5, 128.5, 128.9, 130.1, 132.0, 137.0, 139.6, 146.8 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3338 (NH), 3239 (NH), 1334 (S=O), 1150 (S=O).

HRMS (m/z) $[M+Na]^+$ aprēķināts $C_{11}H_{11}NNaO_2S_3$: 307,9850. Notekts 307,9830.

5-[(4-Metilbenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2g)

Ieguva no tiourīnvielas (0,206 g; 2,70 mmol), 1-(brommetil)-4-metilbenzola (0,500 g; 2,70 mmol), K_2CO_3 (0,821 g; 5,94 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,523 g; 2,16 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,162 g; 25 %) ar k.t. 143-144 °C.

1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.27 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.69 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 20.7, 41.3, 128.8, 129.0, 130.2, 131.8, 133.9, 136.6, 139.9, 146.6 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3344 (NH), 3255 (NH), 1322 (S=O), 1155 (S=O).

AIMS (m/z) $[M+Na]^+$ aprēķināts $C_{12}H_{13}NNaO_2S_3$: 322,0006. Noteikts 322,0015.

5-[[4-(Trifluormetil)benzil]sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2h)

Ieguva no tiourīnvielas (0,159 g; 2,09 mmol), 1-(brommetil)-4-(trifluormetil)benzola (0,500 g; 2,62 mmol), K_2CO_3 (0,636 g; 4,60 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,405 g; 1,67 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,120 g; 20 %) ar k.t. 124-125 °C.

1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.30 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 4H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 40.7, 124.3 (kv, $J=272.0$ Hz), 125.3 (kv, $J=3.9$ Hz), 127.9 (kv, $J=31.8$ Hz), 129.7, 130.2, 132.6, 138.8, 142.2 (kv, $J=1.6$ Hz), 147.2 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3369 (NH), 3263 (NH), 1320 (S=O), 1145 (S=O).

AIMS (m/z) $[M+Na]^+$ aprēķināts $C_{12}H_{10}F_3NNaO_2S_3$: 375,9723. Noteikts 375,9704.

5-[(4-Cianobenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīds (2i)

Ieguva no tiourīnvielas (0,194 g; 2,55 mmol), 4-(brommetil)benzonitrila (0,500 g; 2,55 mmol), K₂CO₃ (0,775 g; 5,61 mmol), 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda (0,494 g; 2,04 mmol) kā dzeltenu kristalisku vielu (0,112 g, 18 %) ar k.t. 80-81 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4.28 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.38 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.70 (pl s, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 40.9, 110.1, 118.7, 129.9, 130.2, 132.4, 132.9, 138.5, 143.3, 147.4 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3329 (NH), 3237 (NH), 2234 (CN), 1347 (S=O), 1153 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₂H₁₀N₂NaO₂S₃: 332,9802. Noteikts 332,9819.

3.3. Tiofēn-2-sulfonamīda sulfonu 3 sintēze

Attiecīgajam 5-(arilsulfanil)tiofēn-2-sulfonamīdam **2** (1 ekv.) pievienoja ūdeņraža peroksīdu (30 %, 3 ekv.) un skudrskābi (2 mL). Reakcijas maisījumu maisīja 80 °C temperatūrā 2 st., pievienoja ūdeni un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar ūdeni un žāvēja vakuumā 40 °C temperatūrā.

5-[(4-Metoksibenzil)sulfonil]tiofēn-2-sulfonamīds (3a)

Ieguva no 5-[(4-metoksibenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīda (**2a**) (0,100 g; 0,317 mmol) kā brūnu cietu vielu (0,042 g; 38 %) ar k.t. 205-206 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.74 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.60 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 8.02 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ): 55.1, 61.3, 113.9, 119.9, 129.9, 132.3, 134.2, 142.5, 152.9, 159.6 m. d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3349 (NH), 3246 (NH), 1346 (S=O), 1320 (S=O), 1152 (S=O), 1140 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₂H₁₃NNaO₅S₃: 369.9854. Noteikts 369.9835.

5-[(4-Fluorbenzil)sulfonil]tiofēn-2-sulfonamīds (3b)

Ieguva no 5-[(4-fluorbenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīda (**2c**) (0,100 g; 0,329 mmol), kā baltu cietu vielu (0,085 g; 77 %) ar k.t. 228-229 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4.91 (s, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 7.60 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 8.04 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 60.9, 115.5 (d, $J=21.7$ Hz), 124.6 (d, $J=3.1$ Hz), 129.9, 133.1, (d, $J=8.6$ Hz), 134.4, 142.1, 153.1, 162.4 (d, $J=246.2$ Hz) m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3343 (NH), 3255 (NH), 1346 (S=O), 1321 (S=O), 1172 (S=O), 1139 (S=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNNaO}_4\text{S}_3$: 357.9654. Noteikts 357.9636.

5-[(4-Hlorbenzil)sulfonil]tiofēn-2-sulfonamīds (3c)

Ieguva no 5-[(4-hlorbenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīda (**2d**) (0,100 g; 0,313 mmol), kā baltu cietu vielu (0,091 g; 83 %) ar k.t. 215-216 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.94 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.04 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 61.0, 127.4, 128.6, 130.0, 132.8, 133.8, 134.5, 142.1, 153.1 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3346 (NH), 3256 (NH), 1347 (S=O), 1317 (S=O), 1154 (S=O), 1138 (S=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}_4\text{S}_3$: 373.9358. Noteikts 373.9338.

5-(Benzilsulfonil)tiofēn-2-sulfonamīds (3d)

Ieguva no 5-(benzilsulfanil)tiofēn-2-sulfonamīda (**2f**) (0,060 g; 0,210 mmol) kā baltu cietu vielu (0,051 g; 76 %) ar k.t. 208-209 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.90 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.03 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 61.9, 128.2, 128.5, 128.8, 129.9, 131.0, 134.3, 142.4, 153.0 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3342 (NH), 3251 (NH), 1345 (S=O), 1319 (S=O), 1145 (S=O), 1138 (S=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NNaO}_4\text{S}_3$: 339,9748. Noteikts 339,9729.

5-[(4-Metilbenzil)sulfonil]tiofēn-2-sulfonamīds (3e)

Ieguva no 5-[(4-metilbenzil)sulfanil]tiofēn-2-sulfonamīda (**2g**) (0,100 g; 0,334 mmol), kā baltu cietu vielu (0,097 g; 83 %) ar k.t. 207-208 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.29 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.09-7.17 (m, 4H), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.03 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 20.8, 61.6, 125.1, 129.1, 129.9, 130.9, 134.2, 138.2, 142.5, 152.9 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3342 (NH), 3254 (NH), 1346 (S=O), 1316 (S=O), 1146 (S=O), 1138 (S=O).

5-**{[4-(Trifluormetil)benzil]sulfonil}tiofēn-2-sulfonamīds (3f)**

Ieguva no 5-**{[4-(Trifluormetil)benzil]sulfonil}tiofēn-2-sulfonamīda (2h)** (0,090 g; 0,255 mmol), kā baltu cietu vielu (0,063 g; 64 %) ar k.t. 223-224 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.08 (s, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.05 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 61.2, 124.1 (kv, $J=272.3$ Hz), 125.4 (kv, $J=3.9$ Hz), 129.2 (kv, $J=32.1$ Hz), 130.0, 131.9, 133.0, 134.6, 142.1, 153.2;

IS (KBr, cm^{-1}): 3343 (NH), 3251 (NH), 1345 (S=O), 1339 (S=O), 1153 (S=O), 1145 (S=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NNaO}_4\text{S}_3$: 407.9622. Noteikts 407.9606.

5-**[(4-Cianobenzil)sulfonil]tiofēn-2-sulfonamīda (3g)**

Ieguva no 5-**[(4-cianobenzil)sulfonil]tiofēn-2-sulfonamīda (2i)** (0,080 g; 0,258 mmol) kā baltu cietu vielu (0,075 g; 85 %) ar k.t. 229-230 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.08 (s, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.04 (pl s, 2H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 61.3, 111.6, 118.5, 130.0, 131.9, 132.4, 133.9, 134.7, 141.9, 153.3 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3343 (NH), 3255 (NH), 2238 (CN), 1172 (S=O), 1155 (S=O), 1138 (S=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_3$: 364.9700. Noteikts 364.9718.

3.4. 1,3-Dialkinilatvasinājumu 98 sintēze

1,3-Dietinilbenzols (98a) [42]

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 100 mL apaļkolbā iesvēra 1,3-dibrombenzolu (2,00 g; 8,48 mmol), izšķīdināja sausā THF (20 mL) un pievienoja *i*Pr₂NH (9,51 mL; 67,8 mmol). Maisījumu degazēja argona plūsmā 10 min., tad pievienoja Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,595 g; 0,848 mmol), CuI (0,162 g; 0,848 mmol) un trimetilsililacetilēnu (4,83 mL; 33,9 mmol), un maisīja 70 °C temperatūrā, argona atmosfērā, 20 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai, pievienoja EtOAc (30 mL) un filtrēja caur celītu. Celītu papildus mazgāja ar EtOAc un filtrātu ietvaicēja vakuumā. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnas

hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE (100%). Iegūto 1,3-bis((trimetilsilil)-etinil)benzolu izšķīdināja MeOH (60 mL) un THF (30 mL), pievienoja KF (3,72 g; 63,9 mmol), un maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, sauso atlikumu izšķīdināja EtOAc (30 mL) un mazgāja ar H₂O (3×30 mL). Organisko slāni žāvēja ar Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Ieguva 0,810 g (69%) savienojuma **98a** kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.27 (s, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H) m.d.

3,5-Dietinilbenzoscābe (**98b**) [43]

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā spiediena ampulā iesvēra 3,5-dibrombenzoscābi (2,00 g; 7,14 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,251 g; 0,357 mmol), CuI (0,136 g; 0,714 mmol), izšķīdināja sausā THF (10 mL), pievienoja Et₃N (8,00 mL; 57,2 mmol) un trimetilsililacetilēnu (8,14 mL; 57,2 mmol) un maisīja 75 °C temperatūrā, argona atmosfērā, 18 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, sauso atlikumu izšķīdināja CH₂Cl₂ (70 mL) un mazgāja ar 1M HCl (3×50 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Sauso atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents EtOAc-PE (4:1) 1% CH₃COOH. Iegūto 3,5-bis-trimetilsilaniletinil-benzoscābi izšķīdināja MeOH (60 mL), pievienoja KF (2,91 g; 50,0 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, sauso atlikumu izšķīdināja CH₂Cl₂ (70 mL) un mazgāja ar 1M HCl (3×70 mL). Organisko slāni žāvēja ar b/ū Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Sauso atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents EtOAc-PE (4:1) 1% CH₃COOH. Ieguva 0,308 g (25%) savienojuma **98b** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. >200 °C (sadal.).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.39 (s, 2H), 7.80 (t, 1H, *J*=1.6 Hz), 7.95 (d, 2H, *J*=1.6 Hz), 13.30 (pl s, 1H) m.d.

1,3-Dietinilpiridīns (**98c**) [44]

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā spiediena ampulā iesvēra 3,5-dibrompiridīnu (2,00 g; 8,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,193 g; 0,211 mmol), CuI (0,064 g; 0,338 mmol), PPh₃ (0,443 g; 1,69 mmol), izšķīdināja Et₃N (50 mL), pievienoja trimetilsililacetilēnu (3,00 mL; 21,1 mmol) un maisīja 75 °C temperatūrā, argona atmosfērā, 18 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai, pievienoja EtOAc un filtrēja caur celītu. Celītu papildus mazgāja ar EtOAc un filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (15:1). Iegūto 3,5-bis-trimetilsilaniletinil-piridīnu izšķīdināja Et₂O/MeOH (1:2), pievienoja K₂CO₃ (5,83 g; 42,2 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 1 st. Reakcijas maisījumam pievienoja Et₂O un mazgāja ar H₂O (3×75 mL). Organisko slāni

žāvēja ar Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Ieguva 0,723 g (67%) savienojuma **98c** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 69-70 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.51 (s, 2H), 8.02 (t, 1H, *J*=2.0 Hz), 8.66 (d, 2H, *J*=2.0 Hz) m.d.

1,3-Dietinil-5-metoksibenzols (98d) [45]

1,3-Dibrom-5-metoksibenzolu (2,66 g; 10,0 mmol) izšķīdināja THF/Et₃N (2:1) (30 mL), pievienoja trimetilsililacetilēnu (4,30 mL; 30,0 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,705 g; 1,00 mmol), CuI (0,285 g; 1,50 mmol) un maisīja 65 °C temperatūrā 20 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai, pievienoja 1M KOH šķīdumu MeOH (50 mL) un maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumam pievienoja pies. NaCl (150 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3×50 mL). Organisko slāni žāvēja ar Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Jēlproduktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE-EtOAc (98:2). Ieguva 0,960 g (61 %) savienojuma **98d** kā gaiši brūnu kristālisku vielu ar k.t. 63-64 °C (lit. [45] k.t. 63-65 °C).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.78 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.07 (d, 2H, *J*=1.3 Hz), 7.12 (t, 1H, *J*=1.3 Hz) m.d.

3.5. 2-Hlor-*N*-arilacetamīda atvasinājumu 102 sintēze

2-Hlor-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīds (102a) [46]

4-Aminobenzosulfonamīdu (2,00 g; 11,6 mmol) izšķīdināja sausā THF (60 mL). Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja K₂CO₃ (3,21 g; 23,2 mmol), pilinot pievienoja hloracetilhlorīdu (1,11 mL; 13,9 mmol), maisīja 0°C 30 minūtes. Maisījumam pievienoja ūdeni (80 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×150 mL), ekstraktu mazgāja ar pies. NaCl (1×100 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Ieguva 2,82 g (98%) savienojuma **102a** kā baltu cietu vielu 214-215 °C. (lit.[46] k.t. 216-217 °C).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.30 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.72-7.81 (m, 4H), 10.62 (pl s, 1H) m.d.

4-[(Hloracetil)amino]benzoscābe (102b) [47]

4-Aminobenzoscābi (1,00 g; 7,29 mmol) izšķīdināja H₂O (100 mL), pievienoja NaOH (0,875 g; 21,9 mmol). Maisījumu atdzesēja līdz 0 °C, pilinot pievienoja hloracetilhlorīdu (1,74 mL; 21,9 mmol) un maisīja 0 °C 30 min., tad 18 st. istabas temperatūrā. Maisījumu

filtrēja, nogulsnes mazgāja ar ūdeni un žāvēja gaisā. Ieguva 1,31 g (84%) savienojumu **102b** kā baltu cietu vielu ar k.t. 262-263 °C (lit. [47] k.t. 263-265 °C).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.29 (s, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 10.59 (s, 1H), 12.70 (pl s, 1H) m.d.

2-Hlor-N-(4-nitrofenil)acetamīds (102c) [49]

4-Nitroanilīnu (1,00 g; 7,24 mmol) izšķīdināja sausā THF (30 mL). Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja K₂CO₃ (2,00 g; 14,5 mmol), pilinot pievienoja hloracetilhlorīdu (0,69 mL; 8,69 mmol) maisīja 0 °C 30 minūtes. Maisījumam pievienoja ūdeni (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×75 mL), ekstraktu mazgāja ar pies. NaCl, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja, filtrātu ietvaicēja. Ieguva 1,38 g (89 %) savienojumu **102c** kā dzeltenu cietu vielu ar k.t. 187-188 °C (lit. [49] k.t. 195 °C).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.34 (s, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.22-8.27 (m, 2H), 10.88 (pl s, 1H) m.d.

2-Hlor-N-(4-sulfamoilbenzil)acetamīds (102d) [48]

4-(Aminometil)benzulfonamīdu (2,00 g; 8,98 mmol) izšķīdināja 5% NaOH ūdens šķīdumā (30 mL). Maisījumu atdzesēja līdz 0 °C un pilinot pievienoja hloracetilhlorīdu (2,14 mL; 26,9 mmol), maisīja 0 °C 30 min., tad 18 st. istabas temperatūrā. Maisījumu filtrēja, nogulsnes mazgāja ar ūdeni un žāvēja gaisā. Attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN-H₂O, gradients MeCN 10-90%). Ieguva 0,787 g (33%) savienojuma **102d** kā baltu cietu vielu ar k.t. 166-167 °C (lit. [48] k.t. 169-170 °C).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.14 (s, 2H), 4.37 (d, 2H, *J*=6.0 Hz), 7.31 (s, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.82 (t, 1H, *J*=6.0 Hz) m.d.

4-[(Hloracetil)amino]metil}benzoscābe (102e)

4-(Aminometil)benzoscābi (2,00 g; 13,2 mmol) izšķīdināja 5% NaOH ūdens šķīdumā (30 mL). Maisījumu atdzesēja līdz 0 °C un pilinot pievienoja hloracetilhlorīdu (3,15 mL; 39,7 mmol), maisīja 0 °C 30 min., tad 18 st. istabas temperatūrā. Maisījumu filtrēja, nogulsnes mazgāja ar ūdeni un žāvēja gaisā. Ieguva 2,09 g (69%) savienojuma **102e** kā baltu cietu vielu ar k.t. 214-215 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.15 (s, 2H), 4.38 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.82 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 12.90 (pl s, 1H) m. d.

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 42.2, 42.6, 127.3, 129.4, 129.4, 144.0, 166.2, 167.1 m. d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3337 (OH), 1673 (C=O), 1645 (C=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$: 228,0427. Noteikts 228,0428.

3.6. 2-Azido-*N*-arilacetamīda atvasinājumu 100 sintēze

Attiecīgo 2-hlor-*N*-arilacetamīdu **102** (1 ekv.) izšķīdināja sausā DMF (70 mL). Maisījumu atdzesēja līdz 0 °C, pievienoja NaN_3 (1,5 ekv.), maisīja 0 °C 30 min., tad 18 st. istabas temperatūrā. Maisījumam pievienoja ūdeni (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×75 mL), ekstraktu mazgāja ar ūdeni (2×100 mL), žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , filtrēja, filtrātu ietvaicēja.

2-Azido-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīds (**100a**)

Ieguva no 2-hlor-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīda (**102a**) (2,82 g; 11,3 mmol) un NaN_3 (1,11 g; 17,1 mmol) kā baltu cietu vielu (2,80 g; 97 %) ar k.t. 171-172 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.09 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.72-7.80 (m, 4H), 10.47 (pl s, 1H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 51.3, 118.9, 126.8, 138.8, 141.3, 166.9 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3324 (NH), 3204 (NH), 2098 (N_3), 1684 (C=O), 1323 (S=O), 1154 (S=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 256,0504. Noteikts 256,0504.

4-[(Azidoacetil)amino]benzoscābe (**100b**)

Ieguva no 4-[(hloracetil)amino]benzoscābes (**102b**) (0,800 g; 3,75 mmol) un NaN_3 (0,365 g; 5,61 mmol) kā baltu cietu vielu (0,562 g; 68 %) ar k.t. 160-161 °C.

^1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.09 (s, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 10.43 (s, 1H), 12.73 (pl s, 1H) m.d.;

^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 51.4, 118.6, 125.6, 130.5, 142.4, 166.9 m.d.

IS (KBr, cm^{-1}): 3308 (OH), 2118 (N_3), 1679 (C=O), 1608 (C=O).

AIMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3$: 221,0675. Noteikts 221,0675.

2-Azido-*N*-(4-nitrofenil)acetamīds (**100c**)

Ieguva no 2-hlor-*N*-(4-nitrofenil)acetamīda (**102c**) (1,00 g; 4,66 mmol) un NaN_3 (0,454 g; 6,99 mmol) kā dzeltenu cietu vielu (0,984 g; 95 %) ar k.t. 84-85 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) 4.14 (s, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.21-8.26 (m, 2H), 10.73 (pl s, 1H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 51.4, 119.0, 125.1, 142.5, 144.5, 167.4 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 2123 (N₃), 1674 (C=O), 1502 (N=O), 1345 (N=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₈H₈N₅O₃: 222,0627. Noteikts 222,0638.

2-Azido-*N*-(sulfamoilbenzil)acetamīds (100d)

Ieguva no 2-hlor-*N*-(4-sulfamoilbenzil)acetamīda (**102d**) (0,744 g; 2,83 mmol) un NaN₃ (0,276 g; 4,25 mmol) kā baltu cietu vielu (0,963 g; 78 %) ar k.t. 134-135 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.92, (s, 2H), 4.37 (d, 2H, *J*=6.0 Hz), 7.31 (s, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.70 (t, 1H, *J*=6.0 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 41.8, 50.8, 125.7, 127.6, 142.8, 143.0, 167.5 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3336 (NH), 3207 (NH), 2109 (N₃), 1658 (C=O), 1312 (S=O), 1153 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₉H₁₂N₅O₃S: 270,0661. Noteikts 270,0665.

4-{{(Azidoacetil)amino}metil}benzoscābe (100e)

Ieguva no 4-{{(hloracetil)amino}metil}benzoscābes (**102e**) (2,00 g; 8,78 mmol) un NaN₃ (0,856 g; 13,2 mmol) kā baltu cietu vielu (1,59 g; 77 %) ar k.t. 178-179 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.93 (s, 2H), 4.37 (d, 2H, *J*=6.0 Hz), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.76-8.84 (m, 1H), 12.89 (pl s, 1H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.0, 50.8, 127.3, 129.4, 129.4, 144.1, 167.1, 167.5 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3299 (OH), 2097 (N₃), 1688 (C=O), 1645 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₁₀H₁₁N₄O₃: 235,0831. Noteikts 235,0844.

3.7. Bis-1,4-diaizvietotu 1,2,3,-triazolilatvasinājumu 5 sintēze

Attiecīgo azīdu **100** (2,5 ekv.) izšķīdināja DMF/H₂O (4:1) (10 mL), pievienoja attiecīgo alkīnu **98** (1 ekv.), nātrija askorbātu (1 ekv.) un CuSO₄·5H₂O (0,5 ekv.). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 15 min., tad pievienoja etiķskābi (5 ekv.) un turpināja maisīt istabas temperatūrā 1-18 stundas.

2-{4-[3-(1-[4-(Aminosulfonil)anilīn]-2-oksoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]fenil]-1H-1,2,3-1-il)-N-[4-(aminosulfonil)fenil]acetamīds (5a)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīda (**100a**) (0,253 g; 0,990 mmol), 1,3-dietinilbenzola (**98a**) (0,050 g; 0,396 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,396 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,198 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,98 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 stundas, tad ietvaicēja vakuumā. Jēlproduktu attīrīja ar apgrieztais fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN-H₂O, gradients MeCN 10-90%). Ieguva 0,080 g (32%) savienojuma **5a** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 293-294 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.47 (s, 4H), 7.28 (s, 4H), 7.56 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.73-7.83 (m, 8H), 7.86 (d, 2H, *J*=7.6 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 10.88 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 52.5, 118.9, 121.8, 123.4, 124.6, 126.9, 129.7, 131.4, 139.0, 141.3, 146.0, 164.8 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3267 (NH), 1685 (C=O), 1335 (S=O), 1157 (S=O).

AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₂₆H₂₅N₁₀O₆S₂: 637,1400. Noteikts 637,1380.

4-((2-[4-(3-{1-[2-(4-Karboksianilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]aceti}amino)benzokarbonskābe (5b)

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]benzoksābes (**100b**) (0,218 g; 0,991 mmol), 1,3-dietinilbenzola (**98a**) (0,050 g; 0,396 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,396 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,198 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,98 mmol). Reakcijas maisījumu masīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (2×40 mL), pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,156 (71%) savienojuma **5b** kā gaiši dzeltenu cietu vielu ar k.t. 291-292 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.47 (s, 4H), 7.56 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.67-7.79 (m, 4H), 7.86 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.89-7.99 (m, 4H), 8.38-8.45 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 10.88 (s, 2H), 12.80 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 118.6, 121.9, 123.4, 124.6, 126.1, 129.7, 130.5, 131.4, 142.3, 146.0, 164.8, 166.9 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3335 (OH), 1689 (C=O), 1603 (C=O).

AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₂₈H₂₃N₈O₆: 567,1741. Noteikts 567,1710.

2-[4-(3-{1-[2-(4-Nitroanilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(4-nitrofenil)acetamīds (5c)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-nitrofenil)acetamīda (**100c**) (0,219 g; 0,991 mmol), 1,3-dietinilbenzola (**98a**) (0,050 g; 0,396 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,396 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,198 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,98 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 stundas, tad ietvaicēja vakuumā. Jēlproduktu attīrīja ar apgrieztais fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN-H₂O, gradients MeCN 10-90%). Ieguva 0,091 g (41%) savienojuma kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. >307 °C (sadā.).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.51 (s, 4H), 7.56 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.83–7.89 (m, 6H), 8.24–8.29 (m, 4H), 8.41–8.44 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 11.14 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 119.1, 121.8, 123.4, 124.7, 125.2, 129.7, 131.3, 142.7, 144.5, 146.1, 165.3 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 1695 (C=O), 1507 (N=O), 1343 (N=O).

AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₂₆H₂₃N₁₀O₆: 569,1646. Noteikts 569,1684.

3,5-Bis(1-{2-[4-(aminosulfonil)anilīn]-2-oksoetil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzokarbonskābe (5d)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīda (**100a**) (0,187 g; 0,734 mmol), 1,3-dietinilbenzoksābes (**98b**) (0,050 g; 0,294 mmol), nātrija askorbāta (0,058 g; 0,294 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,037 g; 0,147 mmol) un etiķskābes (0,08 mL; 1,47 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,122 g (61%) savienojuma **5d** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. >299 °C (sadā.).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.48 (s, 4H), 7.27 (s, 4H), 7.70-7.86 (m, 8H), 8.36-8.46 (m, 2H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.83 (s, 2H), 10.92 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 119.0, 120.5, 123.9, 125.1, 126.9, 130.7, 131.7, 139.0, 141.3, 145.4, 164.8, 167.2 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3291 (NH), 3064 (NH), 1684 (C=O), 1318 (S=O), 1155 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₇H₂₅N₁₀O₈S₂: 681,1298. Noteikts 681,1298.

3,5-Bis-{1-[2-(4-karboksianilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}benzokarbonskābe (**5e**)

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]benzoksābes (**100b**) (0,162 g; 0,734 mmol), 1,3-dietinilbenzoksābes (**98b**) (0,050 g; 0,294 mmol), nātrija askorbāta (0,058 g; 0,294 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,037 g; 0,147 mmol) un etiķskābes (0,08 mL; 1,47 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,059 g (33%) savienojuma **5e** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 277-278 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.48 (s, 4H), 7.68-7.77 (m, 4H), 7.89-7.98 (m, 4H), 8.40-8.46 (m, 2H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.84 (s, 2H), 10.93 (s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.6, 118.6, 123.9, 124.1, 125.1, 125.4, 126.2, 130.5, 131.7, 142.3, 145.5, 164.7, 167.0, 167.2 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3431 (OH), 3270 (OH), 1696 (C=O), 1689 (C=O), 1603 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₉H₂₃N₈O₈: 611,1639. Noteikts 611,1611.

3,5-Bis-{1-[2-(4-nitroanilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}benzokarbonskābe (**5f**)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-nitrofenil)acetamīda (**100c**) (0,162 g; 0,734 mmol), 1,3-dietinilbenzoksābes (**98b**) (0,050 g; 0,294 mmol), nātrija askorbāta (0,058 g; 0,294 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,037 g; 0,147 mmol) un etiķskābes (0,08 mL; 1,47 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,103 (57%) savienojuma **5f** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 304-305 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.55 (s, 4H), 7.40 (pl s, 1H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.23-8.29 (m, 4H), 8.38-8.43 (m, 2H), 8.57-8.61 (m, 1H), 8.85 (s, 2H), 11.46 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.6, 119.1, 121.1, 123.9, 125.1, 125.2, 129.6, 131.7, 142.6, 144.6, 145.5, 165.3 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 1704 (C=O), 1506 (N=O), 1345 (N=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₇H₂₃N₁₀O₈: 613,1544. Noteikts 613,1525.

2-{4-[5-(1-{2-[4-(Aminosulfonil)anilīno]-2-oksoetil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-N-[4-(aminosulfonil)fenil]acetamīds (5g)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīda (**100a**) (0,251 g; 0,983 mmol), 1,3-dietinilpiridīna (**98c**) (0,050 g; 0,393 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,393 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,196 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,97 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,213 (85%) savienojuma **5g** kā tumši brūnu cietu vielu ar k.t. 283-284 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.51 (s, 4H), 7.29 (s, 4H), 7.72-7.84 (m, 8H), 8.81 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 10.89 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 118.9, 124.4, 124.5, 126.9, 127.6, 139.0, 141.2, 143.9, 145.4, 164.7 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3269 (NH), 3129 (NH), 1695 (C=O), 1324 (S=O), 1154 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₅H₂₄N₁₁O₆S₂: 638,1352. Noteikts 638,1331.

4-({2-[4-(5-{1-[2-(4-Karboksianilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-piridinil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}amino)benzokarbonskābe (5h)

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]benzokābes (**100b**) (0,216 g; 0,983 mmol), 1,3-dietinilpiridīna (**98c**) (0,050 g; 0,393 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,393 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,196 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,97 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,085 g (39%) savienojuma **5h** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. >260 °C (sad.).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.50 (s, 4H), 7.67-7.80 (m, 4H), 7.84-8.02 (m, 4H), 8.68-8.79 (m, 1H), 8.80-8.90 (m, 2H), 9.11 (pl s, 1H), 10.85 (s, 2H), 12.73 (pl s, 1H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.6, 118.6, 124.2, 126.0, 126.9, 128.5, 130.6, 142.3, 143.3, 145.6, 164.7, 166.9 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3288 (OH), 1684 (C=O), 1603 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₇H₂₂N₉O₆: 568,1693. Noteikts 568,1671.

2-[4-(5-{1-[2-(4-Nitroanilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-3-piridinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(4-nitrofenil)acetamīds (5i)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-nitrofenil)acetamīda (**100c**) (0,217 g; 0,983 mmol), 1,3-dietinilpiridīna (**98c**) (0,050 g; 0,393 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,393 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,196 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,97 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,164 (73%) savienojuma **5i** kā gaiši dzeltenu cietu vielu ar k.t. >282 °C (sad.).

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.54 (s, 4H), 7.79-7.92 (m, 4H), 8.20-8.33 (m, 4H), 8.74 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 9.09 (pl s, 2H), 11.14 (s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.6, 119.1, 124.2, 125.2, 128.4, 142.7, 143.3, 144.5, 145.7, 165.2 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 1706 (C=O), 1507 (N=O), 1348 (N=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₅H₂₂N₁₁O₆: 570,1598. Noteikts 570,1572.

2-{4-[3-(1-{2-[4-(Aminosulfonil)anilīn]-2-oksoetil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoksifenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[4-(aminosulfonil)fenil]acetamīds (5j)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamīda (**100a**) (0,204 g; 0,800 mmol), 1,3-dietinil-5-metoksibenzola (**98d**) (0,050 g; 0,320 mmol), nātrija askorbāta (0,063 g; 0,320 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,160 mmol) un etiķskābes (0,09 mL; 1,60 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,136 g (64%) savienojuma **5j** kā gaiši pelēku cietu vielu ar k.t. 285-286 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.90 (s, 3H), 5.47 (s, 4H), 7.28 (s, 4H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.70-7.87 (m, 8H), 7.99-8.07 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 10.92 (s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 55.4, 110.1, 114.5, 118.9, 123.6, 126.9, 132.6, 139.0, 141.3, 146.0, 160.2, 164.8 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3273 (NH), 3056 (NH), 1689 (C=O), 1319 (S=O), 1156 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₇H₂₇N₁₀O₇S₂: 667,1506. Noteikts 667,1477.

4-({2-[4-(3-{1-[2-(4-Karboksianilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}amino)benzokarbonskābe (5k)

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]benzoksābes (**100b**) (0,176 g; 0,800 mmol), 1,3-dietinil-5-metoksibenzola (**98d**) (0,050 g; 0,320 mmol), nātrija askorbāta (0,063 g; 0,320 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,160 mmol) un etiķskābes (0,09 mL; 1,60 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,108 g (56%) savienojuma **5k** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 285-286 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.90 (s, 3H), 5.46 (s, 4H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 4H), 7.89-7.97 (m, 4H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 10.87 (s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 55.4, 110.0, 114.5, 118.6, 123.6, 126.2, 130.6, 132.6, 142.3, 146.0, 160.2, 164.7, 167.0 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3291 (OH), 1684 (C=O), 1603 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₉H₂₅N₈O₇: 597,1846. Noteikts 597,1820.

2-[4-(3-Metoksi-5-{1-[2-(4-nitroanilīn)-2-oksoetil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(4-nitrofenil)acetamīds (5l)

Ieguva no 2-azido-*N*-(4-nitrofenil)acetamīda (**100c**) (0,177 g; 0,800 mmol), 1,3-dietinil-5-metoksibenzola (**98d**) (0,050 g; 0,320 mmol), nātrija askorbāta (0,063 g; 0,320 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,160 mmol) un etiķskābes (0,09 mL; 1,60 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,089 g (47%) savienojuma **5l** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 262-263 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.90 (s, 3H), 5.51 (s, 4H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.75-7.96 (m, 4H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.17-8.37 (m, 4H), 8.73 (s, 2H), 11.15 (s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 52.5, 55.4, 110.0, 114.4, 119.1, 123.6, 125.1, 132.6, 142.6, 144.5, 146.0, 160.2, 165.3 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 1696 (C=O), 1507 (N=O), 1343 (N=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₇H₂₅N₁₀O₇: 599,1751. Noteikts 599,1727.

***N*-[4-(Aminosulfonil)benzil]-2-(4-{3-[1-(2-{[4-(aminosulfonil)benzil]amino-2-oksoetil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamīds (**5m**)**

Ieguva no 2-azido-*N*-(sulfamoilbenzil)acetamīda (**100d**) (0,266 g; 0,991 mmol), 1,3-dietinilbenzola (**98a**) (0,050 g; 0,396 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,396 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,198 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,98 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 18 stundas, tad ietvaicēja vakuumā. Jēlproduktu attīrīja ar apgrieztais fāzes kolonnu hromatogrāfiju (sorbents - C-18 modificēts silikagels, eluents MeCN-H₂O, gradients MeCN 10-90%). Ieguva 0,044 g (17%) savienojuma **5m** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 229-230 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.42 (d, 4H, *J*=6.0 Hz), 5.27 (s, 4H), 7.32 (s, 4H), 7.46–7.51 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.76–7.81 (m, 4H), 7.83 (dd, 2H, *J*=7.8 Hz, *J*=1.6 Hz), 8.38–8.41 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.96 (t, 2H, *J*=6.0 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.0, 51.8, 118.9, 121.7, 123.3, 124.5, 125.7, 127.7, 131.3, 142.8, 142.8, 145.9, 165.6 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3297 (NH), 3088 (NH), 1669 (C=O), 1329 (S=O), 1157 S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₈H₂₉N₁₀O₆S₂: 665,1713. Noteikts 665,1730.

4-[(2-{4-[3-(1-{2[(4-Karboksibenzil)amino]-2-oksoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}acetil)amino]metil}benzokarbonskābe (5n**)**

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]metil}benzoksābes (**100e**) (0,325 g; 1,39 mmol), 1,3-dietinilbenzola (**98a**) (0,070 g; 0,555 mmol), nātrija askorbāta (0,110 g; 0,555 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,069 g; 0,277 mmol) un etiķskābes (0,16 mL; 2,77 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,195 (59%) savienojuma **5n** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 287-288 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.37-4.48 (m, 4H), 5.27 (s, 4H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.78-7.87 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 4H), 8.34-8.42 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.89-9.01 (m, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.2, 51.8, 121.8, 123.3, 124.5, 127.3, 129.4, 129.6, 130.0, 131.4, 143.7, 146.0, 165.6, 167.3 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3281 (OH), 1696 (C=O), 1659 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₃₀H₂₇N₈O₆: 595,2054. Noteikts 595,2018.

3,5-Bis[1-(2-[[4-(aminosulfonil)benzil]amino]-2-oksoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]benzokarbonskābe (5o)

Ieguva no 2-azido-*N*-(sulfamoilbenzil)acetamīda (**100d**) (0,198 g; 0,734 mmol), 1,3-dietinilbenzoscābes (**98b**) (0,050 g; 0,294 mmol), nātrija askorbāta (0,058 g; 0,294 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,037 g; 0,147 mmol) un etiķskābes (0,08 mL; 1,47 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,097 (47%) savienojuma **5o** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 288-289 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.35-4.48 (m, 4H), 5.28 (s, 4H), 7.33 (pl s, 4H), 7.43-7.57 (m, 4H), 7.74-7.89 (m, 4H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.53-8.59 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.95-9.07 (m, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.1, 51.9, 123.7, 125.0, 125.1, 125.8, 127.7, 131.6, 134.1, 142.8, 142.9, 145.5, 165.6, 167.3 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3309 (NH), 3082 (NH), 1669 (C=O), 1339 (S=O), 1155 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₉H₂₉N₁₀O₈S₂: 709,1611. Noteikts 709,1590.

3,5-Bis(1-{2-[[4-karboksibenzil]amino]-2-oksoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]benzokarbonskābe (5p)

Ieguva no 4-[[azidoacetil]amino]metil}benzoscābes (**100e**) (0,172 g; 0,734 mmol), 1,3-dietinilbenzoscābes (**98b**) (0,050 g; 0,294 mmol), nātrija askorbāta (0,058 g; 0,294 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,037 g; 0,147 mmol) un etiķskābes (0,08 mL; 1,47 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,056 (29%) savienojuma **5p** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 281-281 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.42 (d, 4H, *J*=5.7 Hz), 5.30 (s, 4H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.70 (pl s, 2H), 7.88-7.95 (m, 4H), 8.37-8.41 (m, 2H), 8.53-8.56 (m, 1H), 8.78 (s, 2H), 9.10 (t, 2H, *J*=5.7 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.2, 51.9, 123.7, 125.1, 125.1, 127.3, 129.4, 131.6, 143.5, 145.4, 165.6, 167.4, 167.4 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3423 (OH), 3254 (OH), 1694 (C=O), 1687 (C=O), 1604 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₃₁H₂₇N₈O₈: 639,1952. Noteikts 639,1959.

***N*-[4-(Aminosulfonil)benzil]-2-(4-{5-[1-(2-{[4-(aminosulfonil)benzil]amino}-2-oksoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-3-piridinil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamīds (**5r**)**

Ieguva no 2-azido-*N*-(sulfamoilbenzil)acetamīda (**100d**) (0,265 g; 0,983 mmol), 1,3-dietinilpiridīna (**98c**) (0,050 g; 0,393 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,393 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,196 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,97 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,164 g (63%) savienojuma **5r** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 252-253 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.35-4.49 (m, 4H), 5.31 (s, 4H), 7.33 (s, 4H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.73-7.85 (m, 4H), 8.67-8.74 (m, 1H), 8.76-8.83 (m, 2H), 8.93-9.02 (m, 2H), 9.04 (s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.1, 51.9, 124.1, 125.7, 126.9, 127.7, 128.4, 142.8, 143.2, 145.5, 165.6 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3295 (NH), 3050 (NH), 1669 (C=O), 1330 (S=O), 1157 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₇H₂₈N₁₁O₆S₂: 666,1665. Noteikts 666,1640.

4-[(2-{4-[5-(1-{2-[(4-Karboksibenzil)amino]-2-oksoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-3-piridinil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}acetil)amino]metil}benzokarbonskābe (5s**)**

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]metil}benzoksābes (**100e**) (0,230 g; 0,983 mmol), 1,3-dietinilpiridīna (**98c**) (0,050 g; 0,393 mmol), nātrija askorbāta (0,078 g; 0,393 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,196 mmol) un etiķskābes (0,11 mL; 1,97 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,108 g (46%) savienojuma **5s** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 273-274 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4.43 (d, 4H, *J*=5.7 Hz), 5.31 (s, 4H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.88-7.95 (m, 4H), 8.69-8.72 (m, 1H), 8.77-8.81 (m, 2H), 9.00 (t, 2H, *J*=5.7 Hz), 9.06 (s, 2H), 12.85 (pl s, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.2, 51.9, 124.1, 126.9, 127.3, 128.4, 129.4, 130.3, 143.2, 143.5, 145.5, 165.6, 167.3 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3282 (OH), 1688 (C=O), 1653 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₉H₂₆N₉O₆: 596,2006. Noteikts 596,1978.

***N*-[4-(Aminosulfonil)benzil]-2-(4-{3-[1-(2-{[4-(aminosulfonil)benzil]amino}-2-oksoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-5-metoksifenil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamīds (**5t**)**

Ieguva no 2-azido-*N*-(sulfamoilbenzil)acetamīda (**100d**) (0,215 g; 0,800 mmol), 1,3-dietinil-5-metoksibenzola (**98d**) (0,050 g; 0,320 mmol), nātrija askorbāta (0,063 g; 0,320 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,160 mmol) un etiķskābes (0,09 mL; 1,60 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,069 g (31%) savienojuma **5t** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 225-226 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, 4H, *J*=6.0 Hz), 5.26 (s, 4H), 7.32 (s, 4H), 7.40 (d, 2H, *J*=1.2 Hz), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.77-7.82 (m, 4H), 8.00 (t, 1H, *J*=1.2 Hz), 8.67 (s, 2H), 8.96 (t, 2H, *J*=6.0 Hz) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.0, 51.8, 55.3, 110.0, 114.4, 123.5, 125.7, 127.7, 132.6, 142.8, 142.8, 145.9, 160.2, 165.6 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3292 (NH), 3093 (NH), 1668 (C=O), 1331 (S=O), 1158 (S=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₂₉H₃₁N₁₀O₇S₂: 695,1819. Noteikts 695,1791.

4-[(2-{4-[3-(1-{2-[(4-Karboksibenzil)amino]-2-oksoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-5-metoksifenil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}acetil)amino]metil}benzokarbonskābe (5u**)**

Ieguva no 4-[(azidoacetil)amino]metil}benzokābes (**100e**) (0,187 g; 0,800 mmol), 1,3-dietinil-5-metoksibenzola (**98d**) (0,050 g; 0,320 mmol), nātrija askorbāta (0,063 g; 0,320 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,049 g; 0,160 mmol) un etiķskābes (0,09 mL; 1,60 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 3 stundas, tad pievienoja H₂O (40 mL) un izveidojušos suspensiju filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar pies. NH₄Cl (3×40 mL) un 80% MeOH (2×40 mL) un žāvēja gaisā. Nogulsnes izšķīdināja DMSO (40 mL), šķīdumu izlēja pies. NH₄Cl un izveidojušās nogulsnes filtrēja. Nogulsnes mazgāja ar H₂O (3×40 mL) un žāvēja vakuumā. Ieguva 0,170 g (85%) savienojuma **5u** kā gaiši brūnu cietu vielu ar k.t. 276-277 °C.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3.89 (s, 3H), 4.32-4.51 (m, 4H), 5.27 (s, 4H), 7.32-7.51 (m, 6H), 7.85-7.97 (m, 4H), 7.97-8.05 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.91-9.02 (m, 2H) m.d.;

¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 42.2, 51.8, 55.4, 110.0, 114.4, 123.5, 127.4, 129.4, 129.7, 132.6, 143.8, 145.9, 160.2, 165.6, 167.2 m.d.

IS (KBr, cm⁻¹): 3290 (OH), 1684 (C=O), 1611 (C=O).

AIMS (*m/z*) [M+H]⁺ aprēķināts C₃₁H₂₉N₈O₇: 625,2159. Noteikts 625,2129.

SECINĀJUMI

1. Izstrādāta viena reaktora trīs stadiju tioēteru sintēzes metode no benzilspirtiem vai benzilhalogenīdiem, tiourīnvielas un heteroarilhalogenīdiem.
2. Bāziskā vidē sulfonamīda grupa tiek deprotonēta un daļēji zaudē savas elektronakceptorās īpašību, kā rezultātā 5-bromtiofēn-2-sulfonamīda C-5 oglekļa atoms ir mazāk aktivēts.
3. Ūdenraža peroksīda klātienē iespējams veikt selektīvu tioēteru oksidēšanu par sulfoniem.
4. Simetrisku bis-1,4-diaizvietotu 1,2,3-triazolilatvasinājumu reģioselektīvu veidošanos iespējams veikt Cu (I) klātienē, vienlaicīgi saslēdzot divus triazola gredzenus.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. 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.
2. Leitans, J.; Sprudza, A.; Tanc, M.; Vozny, I.; Zalubovskis, R.; Tars, K.; Supuran, C. T. 5-Substituted-(1,2,3-triazol-4-yl)thiophene-2-sulfonamides strongly inhibit human carbonic anhydrases I, II, IX and XII: Solution and X-ray crystallographic studies. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5130-5138.
3. Barnish, I. T.; Cross, P. E.; Dickinson, R. P.; Parry, M. J.; Randall, M. J. Cerebrovasodilatation through Selective Inhibition of the Enzyme Carbonic Anhydrase. 3. 5-(Arylthio)-, 5-(Arylsulfinyl)-, and 5-(Arylsulfonyl)thiophene-2-sulfonamides. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 959-964.
4. Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: *Reactions, Mechanisms, and Structure, Sixth Edition*. John Wiley and Sons, 2007; pp 548.
5. Matsuno, K.; Takai, K.; Isaka, Y.; Unno, Y.; Sato, M.; Takikawa, O.; Asai, A. S-Benzylisothiurea derivatives as small-molecula inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 5126-5129.
6. Sanmartin, C.; Dominguez, M. V.; Cordeu, L.; Cubedo, E.; Garcia-Foncillas, J.; Font, M.; Palop, J. A. Synthesis and Biological Evaluation of 2,4,6-Functionalized Derivatives of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines as Cytotoxic Agents and Apoptosis Inducers. *Arch. Pharm. Chem.* **2008**, *341*, 28-41.
7. Khamar, B. M.; Modi, I. A.; Venkatraman, J.; Ravi, P.; Desai, S. J.; Rajput A. L. Preparation of Alkyl 4-(4-Fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfony)amino]-pyrimidine-5-carboxylate and its Subsequent Conversion to N-[4-(4-Fluorophenyl)-5-formyl-6-isopropyl pyrimidin-2-yl]-N-methylmethanesulfonylamine a Key Intermediate in the Synthesis of Rosuvastatin. WO2007074391, Jul 5, **2007**.
8. Mostert, S.; Mentz, W.; Petzer, A.; Bergh, J. J.; Petzer, J. P. Inhibition of monoamine oxidase by 8-[(phenylethyl)sulfanyl]caffeine analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 7040-7050.
9. Dunn, D.; Hostetler, G.; Iqbal, M.; Mesina-McLaughli, P.; Reiboldt, A.; Lin, Y. G.; Gruner, J.; Bacon, E. R.; Ator, M. A.; Chatterjee, S. Wake-promoting agents: Search for next generation modafinil: Part I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2312-2314.

10. Masquelin, T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y. A Novel Solution and Solid Phase Approach to 2,4,5-Tri- and 2,4,5,6-Tetra-substituted Pyrimidines and Their Conversion in Condensed Heterocycles. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 646-660.
11. Obushak, N. D.; Matiichuk, V. S.; Martyak, R. L. Synthesis of Heterocycles Based on Products of Anion Arylation of Unsaturated Compounds. Reactions of 2-Aryl-1,4-benzoquinones with Thioureas. *Chem. Het. Comp.* **2001**, *37(7)*, 909-915.
12. Belerskaya, I. P.; Ananikov, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, and C–Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636.
13. Eichman, C. C.; Stambuli, J. P. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Aryl Sulfides. *Molecules* **2011**, *16*, 590-608.
14. Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. Reactions of Aryl Halides with Thiolate Anions in the Presence of Catalytic Amounts of Tetrakis(triphenylphosphine) Palladium Preparation of Aryl Sulfides. *Chem. Lett.* **1978**, 13-14.
15. Fernandez-Rodriguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. A General and Long-Lived Catalyst for the Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180-2181.
16. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; Copper in cross-coupling reactions. The post-Ullmann chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364.
17. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R.; Gomez-Bengoa, E. Phosphazene bases for the preparation of biaryl thioethers from aryl iodides and arenethiols. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1283-1286.
18. Herrero, M. T.; SanMartin, R.; Dominguez, E. Copper(I)-catalyzed S-arylation of thiols with activated aryl chlorides on water. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1500-1503.
19. Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. A General Method for the Formation of Aryl-Sulfur Bonds Using Copper(I) Catalysts. *Org. Lett.* **2002**, *4(16)*, 2803–2806.
20. Verma, A. K.; Singh, J.; Chaudhary, R. A general and efficient CuI/BtH catalyzed coupling of aryl halides with thiols. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7199-7202.
21. Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937–2940.
22. Herradure, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. Copper-Mediated Cross-Coupling of Aryl Boronic Acids and Alkyl Thiols. *Org. Lett.* **2000**, *2(14)*, 2019-2022.
23. Xu, H. J.; Zhao, Y. Q.; Feng, T.; Feng, Y. S. Chan–Lam-Type S-Arylation of Thiols with Boronic Acids at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2878-2884.

24. Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. A Mild, Nonbasic Synthesis of Thioethers. The Copper-Catalyzed Coupling of Boronic Acids with *N*-Thio(alkyl, aryl, heteroaryl)imides. *Org. Lett.* **2002**, *4*(24), 4309-4312.
25. Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. A mechanistic study of the Mitsunobu esterification reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*(19): 6487-6491.
26. Falck, J. R.; Lai, J. Y.; Cho, S. D.; Yu, J. Alkylthioether Synthesis via Imidazole Mediated Mitsunobu Condensation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2903-2906.
27. Zaragoza, F. (Cyanomethyl)trimethylphosphonium iodide as reagent for the intermolecular S-alkylation of thiols with alcohols. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5451-5454.
28. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Abbasi, M. A facile generation of C–S bonds via one-pot, odourless and efficient thia-Michael addition reactions using alkyl, aryl or allyl halides, thiourea and electron-deficient alkenes in wet polyethylene glycol (PEG 200) under mild reaction conditions. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5293-5301.
29. Eccles, K. S.; Elcoate, C. J.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. Convenient and robust one-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical benzyl thioethers from benzyl halides using thiourea. *ARKIVOC* **2010**, *9*, 216-228.
30. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M. One-pot Thioetherification of Aryl Halides Using Thiourea and Alkyl Bromides Catalyzed by Copper(I) Iodide Free from Foul-Smelling Thiols in Wet Polyethylene Glycol (PEG 200). *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 119-124.
31. Wang, L.; Zhou, W. Y.; Chen, S. C.; He, M. Y.; Chen, Q. A Highly Efficient Palladium-Catalyzed One-Pot Synthesis of Unsymmetrical Aryl Alkyl Thioethers under Mild Conditions in Water. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 839-845.
32. Meldal, M.; Wenzel Tornøe, C. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
33. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
34. Doiron, J.; Sultana, A. H.; Richard, R.; Mansour Toure, M.; Picot, N.; Richard, R.; Čuperlovič-Culf, M.; Robichaud, G. A.; Touaibia, M. Synthesis and structure–activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4010-4024.
35. Gonzalez, J.; Perez, V. M.; Jimenez, D. O.; Lopez-Valdez, G.; Corona, D. Effect of temperature on triazole and bistriazole formation through copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3514-3517.

36. Kaur, J.; Bhardwaj, A.; Sharma, S. K.; Wuest, F. 1,4-Diaryl-substituted triazoles as cyclooxygenase-2 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Biorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4288-4295.
37. Tiew, K. C.; Dou, D.; Teramoto, T.; Lai, H.; Alliston, K. R.; Lushington, G. H.; Padmanabhan, R.; Groutas, W. C. Inhibition of Dengue virus and West Nile virus proteases by click chemistry-derived benz[d]isothiazol-3(2H)-one derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1213-1221.
38. Shao, C.; Wang, X.; Xu, J.; Zhao, J.; Zhang, Q.; Hu, Y. Carboxylic Acid-Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7002-7005.
39. Donnelly, P. S.; Zanatta, S. D.; Zammit, S. C.; White, J. M.; Williams, S. J. 'Click' cycloaddition catalysts: copper(I) and copper(II) tris(triazolylmethyl)amine complexes. *Chem. Commun.* **2008**, 2459-2461.
40. Moorhouse, A. D.; Mafalda Santos, A.; Gunaratnam, M.; Moore, M.; Neidle, S.; Moses, J. E. Stabilization of G-Quadruplex DNA by Highly Selective Ligands via Click Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15972-15973.
41. Hourani, R.; Sharma, A.; Kakkar, A. Designing dendritic frameworks using versatile building blocks suitable for Cu^I-catalyzed alkyne azide 'click' chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3792-3795.
42. Neenan, T. X.; Whitesides, G. M. Synthesis of High Carbon Materials from Acetylenic Precursors. Preparation of Aromatic Monomers Bearing Multiple Ethynyl Groups. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2489-2496.
43. Torres, O.; Yuksel, D.; Bernardina, M.; Kumar, K.; Bong, D. Peptide Tertiary Structure Nucleation by Side-Chain Crosslinking with Metal Complexation and Double „Click” Cycloaddition. *Chem. Bio. Chem.* **2008**, *9*, 1701-1705.
44. Goto, H.; Heemstra, J. M.; Hill, D. J.; Moore, J. S. Single-Site Modification and Their Effect on the Folding Stability of *m*-Phenylene Ethynylene Oligomers. *Org. Lett.* **2004**, *6*(6), 889-892.
45. Beves, J. E.; Blanco, V.; Blight, B. A.; Carrillo, R.; D'Souza, D. M.; Howgego, D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z.; Symes, M. D. Towards Metal Complexes that can Directionally Walk Along Tracks: Controlled Stepping of a Molecular Biped with a Palladium(II) Foot. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(5), 2094-2100.
46. Addy, P. S.; Saha, B.; Singh, P. N. D.; Das, A. K.; Bush, J. T.; Lejeune, C.; Schofield, C. J.; Basak, A. 1,3,5-Trisubstituted benzenes as fluorescent photoaffinity probes for human carbonic anhydrase II capture. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1930-1932.

47. Harte, A. J.; Gunnlaugsson, T. Synthesis of α -chloroamides in water. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6321-6324.
48. Addy, P. S.; Saha, B.; Panja, A.; Das, A. K.; Basak, A. Design and synthesis of azobenzene template based sulfonamide for capture of HCAII: dependence of efficiency on *E-Z* geometry. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2625-2628.
49. Deepkumar, J.; Kalpesh, P. Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1290-1299.

KONFERENCES UN TĒZES

1. Sprūdža, A. Tiouronija sāļu izmantošana tioēteru sintēzē. *LU 71. konferences programma*, Organiskās ķīmijas sekcija, Rīga, Latvija, 20. februāris, 2013 (mutiskais referāts).

2. Sprūdža A.; Černova, N.; Žalubovskis R. Thiol-free procedure for the synthesis of thioethers. Paul Walden 8th Symposium on Organic Chemistry, Riga, May 13-14, 2013. *Material Science and Applied Chemistry*. 2013, 27, 97 (stenda referāts un tēzes).

3. Sprūdža A.; Černova, N.; Žalubovskis R. Thiol-free procedure for the synthesis of thioethers. In *Program and Abstracts*, XVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27-30, 2013: PO114. Riga, Latvia, 2013; 171 (stenda referāts un tēzes).

4. Balode A.; Žalubovskis R. Ogļskābes anhidrāžu inhibitoru sintēze. *RTU 55. Studentu zinātniskās un tehniskās konferences programma*, Organisko savienojumu ķīmijas un tehnoloģijas sekcija, Rīga, Latvija, 24. aprīlis, 2014 (mutiskais referāts un tēzes).

PATEICĪBAS

1. Pateicība Eiropas Sociālajam fondam
(No. 2013/0026/1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/006) par finansiālo atbalstu.
2. Pateicība Dr. I.Nakurtei par augstas izšķirtspējas masspektu iegūšanu.
3. Pateicība Florences Universitātes profesoram C. T. Supurānam par savienojumu bioloģisko aktivitāšu noteikšanu.



PIELIKUMI