

УДК 547.788; 547.316

DOI: 10.15372/KhUR2023516

EDN: ZBYZCE

Синтез фторированных бензотиазолов, исследование направлений их литиирования и последующего взаимодействия с диметилформамидом

В. Е. РОМАНОВ^{1,2}, Е. В. ПАНТЕЛЕЕВА^{1,2}¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск (Россия)

E-mail: romanov@nioch.nsc.ru

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск (Россия)

Аннотация

Взаимодействием 4,6-дифтор-, 4-фтор- и 2-бром-4,6-дифторбензотиазола с BuLi или LiN[(CH₃)₃Si]₂ в тетрагидрофуране с последующими обработками диметилформамидом и MeI установлены основные положения металлирования модельных моно- и дифторированных бензотиазолов и охарактеризована реакционная способность образующихся Li-производных в отношении формилирования и метилирования.

Ключевые слова: фторированные бензотиазолы, литийпроизводные бензотиазолов, формилирование, метилирование

ВВЕДЕНИЕ

Разработка подходов к синтезу фторированных гетероциклов и их производных является одним из современных направлений в получении лекарственных соединений, агрохимикатов и новых материалов [1]. Ведется непрерывный поиск новых стратегий создания универсальных структурных блоков на основе фторированных гетероциклов для направленного использования в построении практически важных соединений с улучшенными по сравнению с нефторированными аналогами полезными свойствами, обеспечивающими высокую стабильность, липофильность, повышенную биологическую активность [2–7].

Производные бензотиазолов обладают широким спектром биологической активности, такой как антиоксидантная, противовоспалительная, противоопухолевая, противовирусная, антибак-

териальная, антипролиферативная, антидиабетическая, противосудорожная, обезболивающая, противотуберкулезная, противомаларийная и пр. [8]. Остов бензотиазола показал решающую роль в ингибировании металлофермента карбоангидразы (КА) [9]. Фторированные производные бензотиазола эффективны против различных типов линий раковых клеток, механизмы их действия на настоящий момент мало изучены. Обнаружение ингибирования ассоциированными с опухолью КА-производными бензотиазола инициирует потребность в расширении круга соединений, которые могут использоваться для разработки агентов, эффективных против гипоксических опухолей [10, 11].

Формильная группа традиционно используется как универсальный структурный фрагмент в построении гетероциклических систем. Введение этой группы в гетероциклическую молекулу открывает перспективу дальнейшей функцио-

нализации, в частности, становится возможным синтез соединений, объединяющих в структуре различные гетероциклические блоки.

Основные подходы к формилированию бензотиазолов разрабатывались на нефторированных субстратах и в основном затрагивали положение 2. Эти подходы включают: прямое электрофильное формилирование; формилирование 2-литий производного фоамидами, ортоэфирами муравьиной кислоты; окисление метильной или гидроксиметиленовой группы в положении 2 гетероцикла; каталитическое кросс-сочетание 2-галогенпроизводного и СО [12]. Вовлечение фторированных бензотиазолов в формилирование через Li-производное *a priori* предполагает возможность протекания превращения не только по этому положению, но и по бензольному фрагменту гетероцикла, содержащему достаточно “кислые” атомы водорода по соседству с атомами фтора.

Цель настоящей работы – синтез и исследование ориентации литиирования и последующего формилирования бензотиазолов, содержащих атомы галогена (фтор и бром) в различных положениях гетероцикла. В качестве субстратов выбрали 4,6-дифтор-, 4,7-дифтор- и 4-фторбензотиазолы, а также 2-бром-4,6-дифторбензотиазол.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Коммерчески доступные фторированные анилины и другие реактивы использовали без дополнительной очистки. Растворители очищали перегонкой, тетрагидрофуран (ТГФ) и диметилформамид (ДМФА) абсолютировали согласно стандартным методикам [13]. Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (ООО “ИМИД”, 50–160 мкм).

Методики синтеза

Получение фторированных 2-аминобензотиазолов 2а–в. Фторированный анилин (2,4-дифторанилин **1а**, 2,5-дифторанилин **1б** или 2-фторанилин **1в**, 10 ммоль) растворяли в 20 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 2.91 г (30 ммоль) роданида калия и перемешивали до полного растворения. К полученному раствору при охлаждении на ледяной бане медленно, в течение примерно 2 ч, добавляли раствор 1.60 г (10 ммоль) элементарного брома в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь оставляли на 16 ч

при перемешивании. Далее нейтрализовали водным аммиаком до pH ~ 9 и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Экстракт высушивали над сульфатом магния, пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от осушителя, элементарной серы и смолистых примесей, растворитель упаривали. Полученные таким способом фторированные 2-аминобензотиазолы **2а–в** содержали небольшое количество исходного анилина (до ~5 %) и использовались в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

4,6-Дифтор-2-аминобензотиазол (2а). Выход 1.19 г, 65 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д., J , Гц): 6.23 с (2H, NH_2), 6.95 дд (1H, C(7)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 3$), 7.36 тд (1H, C(5)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 3$). Совпадает с лит. [14].

4,7-Дифтор-2-аминобензотиазол (2б). Выход 1.39 г, 72 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д., J , Гц): 6.18 с (2H, NH_2), 6.63 дд (1H, C(6)H, $J_1 = 12$ и $J_2 = 9$), 7.36 дд (1H, C(5)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 6$). Совпадает с лит. [14].

4-Фтор-2-аминобензотиазол (2в). Выход 1.42 г, 85 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д., J , Гц): 5.83 с (2H, NH_2), 6.82 т (1H, C(6)H, $J = 9$), 7.19 дд (1H, C(5)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 3$), 7.36 дд (1H, C(7)H, $J_1 = 10$ и $J_2 = 3$). Совпадает с лит. [15].

Получение фторированных бензотиазолов 3а, 3в. 2-Аминобензотиазол **2а** или **2в** (5 ммоль) растворяли в 20 мл безводного ТГФ, добавляли 1 каплю диметилсульфоксида (ДМСО). Далее при перемешивании и охлаждении (ледяная баня) добавляли по каплям BuONO (6 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч без охлаждения. Тщательно отгоняли растворитель, полученный остаток соупаривали с EtOAc (2 × 15 мл). Остаток растворяли в толуоле и хроматографировали на колонке (20 см, SiO_2 , элюент – толуол), собирали первую фракцию.

4,6-Дифторбензотиазол (3а). Выход 0.46 г, 55 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д., J , Гц): 6.98 тд (1H, C(5)H, $J_1 = 15$ и $J_2 = 3$), 6.95 д (1H, C(7)H, $J = 7$), 8.94 с (1H, C(2)H), Совпадает с лит. [16].

4-Фторбензотиазол (3в). Выход 0.13 г, 14 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д., J , Гц): 7.38. т (1H, C(6)H, $J = 9$), 7.35 дд (1H, C(5)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 3$), 7.55 дд (1H, C(7)H, $J_1 = 10$ и $J_2 = 3$), 8.14 с (1H, C(2)H). Совпадает с лит. [17].

Получение фторированного 2-бромбензотиазола 4а. 2-Аминобензотиазол **2а** (1 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила и добавляли *n*-толуолсульфокислоту (3 ммоль). Далее к полученной суспензии соли при охлаждении (ледяная баня) добавляли по каплям раствор

KBr (2.5 ммоль) и NaNO_2 (2 ммоль) в 4 мл воды. Реакционную смесь оставляли перемешиваться 16 ч, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Экстракт высушивали над сульфатом магния, растворитель отгоняли. Полученный остаток растворяли в толуоле и хроматографировали на колонке (20 см, SiO_2 , элюент толуол), собирали первую фракцию.

2-Бром-4,6-дифторбензотиазол (4а). Выход 0.14 г, 55 %. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 6.96 т.д (1H, C(5)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 3$), 6.95 д (1H, C(7)H, $J = 8$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 44.97 д.д (C(4)F, $J_1 = 10$ и $J_2 = 6$), 51.00 д.д (C(6)F, $J_1 = 15$ и $J_2 = 7$). Совпадает с лит. [18].

Металлирование фторированных бензотиазолов с последующим формилированием либо метилированием (общая методика). В реактор Шленка вносили безводный ТГФ (5 мл) бензотиазол **3а**, **3в** либо бромпроизводное **4а** (1 ммоль), реактор насыщали аргоном, охлаждали до -80°C (спиртовая баня), выдерживали 15 мин и через мембрану одной порцией добавляли требуемое количество (1.2, 1.6 или 2.2 ммоль) Li-органического реагента: BuLi (2.5 М раствор в гексане) или $\text{LiN}[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$ (1 М раствор в гексане). Наблюдали резкий переход окраски реакционной смеси из светло-желтой в темно-коричневую, выдерживали 1 ч при -70°C и добавляли безводный ДМФА (1 мл) или CH_3I (1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 1 ч при -70°C , затем прекращали охлаждение и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры ~ 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл), интенсивно перемешивали 15 мин, при этом наблюдали исчезновение коричневой окраски и образование светло-желтого раствора. Экстрагировали EtOAc (2×20 мл), экстракт высушивали над сульфатом магния, растворитель упаривали. Полученный остаток пропускали через тонкий слой SiO_2 и анализировали методом ^1H ЯМР-спектроскопии без выделения индивидуальных продуктов **5а** и **6а**.

Получение 2-(4,6-дифтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ола 7а. К реакционной смеси, содержащей по данным ^1H ЯМР-спектроскопии бензотиазол-2-карбальдегид **5а** и бензотиазол **3а** в соотношении 2 : 3 (0.65 г), добавляли сульфат тетраметил(бис)гидроксиламина 0.99 г (4 ммоль) и карбонат калия 0.69 г (5 ммоль) в 30 мл безводного метанола. Реакционную смесь кипятили при пе-

ремешивании 20 ч, отфильтровывали от образовавшегося осадка, который промывали EtOAc. Жидкие фракции объединяли, растворитель отгоняли. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 . Элюируя CHCl_3 , собирали фракцию массой 0.24 г, содержащую в основном бензотиазол **3а**. Далее, элюируя EtOAc, собирали ярко-желтую фракцию, содержащую искомым продукт **7а**. Эту фракцию выдерживали на холоде -20°C несколько суток до появления ярко-желтых кристаллов бензотиазол-лимидазола **7а**, которые отфильтровывали и сушили на воздухе.

2-(4,6-Дифтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ол (7а). Выход 0.18 г (42 %). Т. пл. $232-233^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 1.36 с (6H, CH_3), 1.42 с (6H, CH_3), 4.93 уш.с (1H, OH), 6.97 т.д (1H, C(5)H, $J_1 = 9$ и $J_2 = 2$), 7.43 д (1H, C(7)H, $J_1 = 7$ и $J_2 = 2$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 46.59 д.д (C(4)F, $J_1 = 10$ и $J_2 = 6$), 54.79 д.д (C(6)F, $J_1 = 15$ и $J_2 = 7$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 15.65, 16.21, 17.33, 19.84 (4 CH_3 при C(4',5')), 69.24 C(5'), 73.95 C(4'), 102.05 C(5), 104.80 C(7), 137.30 C(3a), 139.36 C(2'), 140.73 C (7a), 154.66 C(4), 156.47 C(6), 157.57 C(2). ИК-спектр, cm^{-1} : 532, 627, 641, 742, 863, 885 937, 976, 1141, 1191, 1212, 1267, 1272, 1311, 1358, 1434, 1441, 1482, 1639, 2743, 2967, 3038, 3116. Найдено: m/z 311.3514. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено: $M = 311.3513$.

Методы исследования

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F регистрировали на приборах Bruker AM-400 и/или Bruker AV-300 для 10 % растворов при 25°C с резонансной стабилизацией по сигналу дейтерия растворителя ($\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3). Химические сдвиги (δ) измеряли относительно остаточных сигналов примеси протонсодержащего растворителя ($\delta_{\text{H}} = 7.24$ м. д. и $\delta_{\text{C}} = 76.90$ м. д.) либо относительно гексафторбензола. Отнесение сигналов проводили на основе анализа констант спин-спиновой взаимодействия $J_{\text{H-H}}$ и $J_{\text{H-F}}$. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol UV-254 с использованием в качестве элюента смеси хлороформ/этанол (20 : 1 по объему). ИК-спектры получены с использованием прибора Bruker Vector-22 (Германия) в KBr. Точные значения масс молекулярных ионов определены с помощью масс-спектрометра высокого разрешения DFS (Thermo Scientific, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

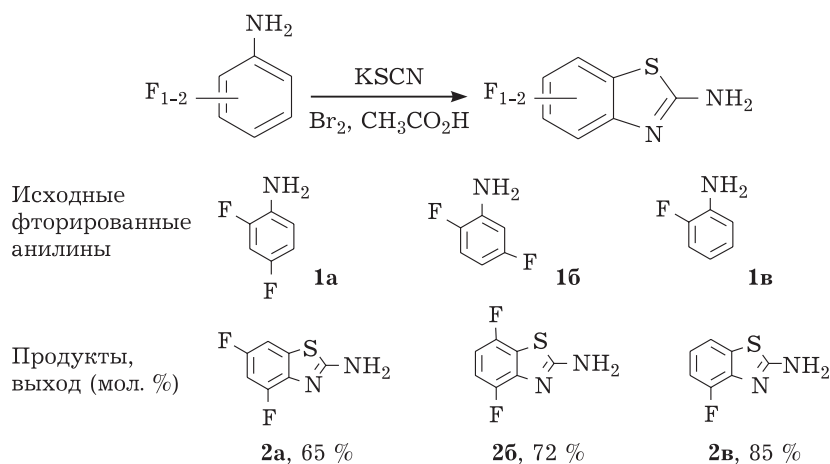
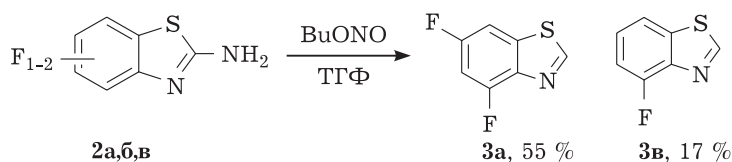
На первой стадии синтеза использовали универсальный подход, заключающийся в циклизации фторированного анилина со свободным орто-положением под действием роданида натрия и брома с образованием 2-аминобензотиазола [19]. Взаимодействием фторированных анилинов (2,4-дифторанилин **1а**, 2,5-дифторанилин **1б**, 2-фторанилин **1в**) с роданидом калия в уксусной кислоте с последующей обработкой молекулярным бромом по аналогии с [20] (схема 1) были получены соответствующие фторированные 2-аминобензотиазолы (4,6-дифтор-2-аминобензо[d]тиазол **2а**, 4,7-дифтор-2-аминобензо[d]тиазол **2б**, 4-фтор-2-аминобензо[d]тиазол **2в**) с выходами 65–85 %, характерными для подобных превращений [14]. Соединение **2б** получено таким способом впервые.

Далее фторированные по бензольному фрагменту аминокпроизводные **2а–в** диазотировали, образуя соли диазония трансформировали в соответствующие 2-Н- и 2-Br-бензотиазолы.

С целью синтеза 2-Н-производных 2-аминобензотиазолы **2а–в** вводили в реакцию с *n*-бутилнитритом в растворе ТГФ по аналогии с данными [20] (схема 2). Продуктивными оказались реакции с участием субстратов **2а** и **2в**. В случае соединения **2б** была получена сложная

смесь продуктов, которые по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F отвечают раскрытию гетероциклического цикла. Варьирование условий проведения реакции (время, концентрация, соотношение реагентов, температура от 0 до 70 °С) не привели к синтетически значимому результату. Аминопроизводное **2а** действием *n*-бутилнитрита гладко превращалось в бензотиазол **3а**, который выделяли в индивидуальном состоянии с выходом 55 % (см. схема 2). Получение соединения **3а** по схожей методике упомянуто в работе [16] без указания выхода. Бензотиазол **3в** в примененных условиях выделен с невысоким выходом – 17 %. Таким образом, была показана применимость данной системы для деаминации фторированных 2-аминобензотиазолов. Следует отметить, что в [17] указан более продуктивный синтез монофторбензотиазола **3в** (выход 97 %), однако при этом использовали другой подход – декарбоксилирование 2-карбокси-4-фторбензотиазола.

Ранее для превращения 2-аминобензотиазола **2а** в 2-Br-производное **4а** уже использовали реакцию диазотирования в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с последующим замещением диазогруппы в диазонийтозилате на атом брома [21]. В литературном варианте синтеза **4а** [18] диазотирование проводили изоамилнитритом, а замещение осуществляли бромидом меди(I).

Схема 1. Синтез 2-аминобензотиазолов **2а–в**.Схема 2. Получение фторированных бензотиазолов **3а,в**.

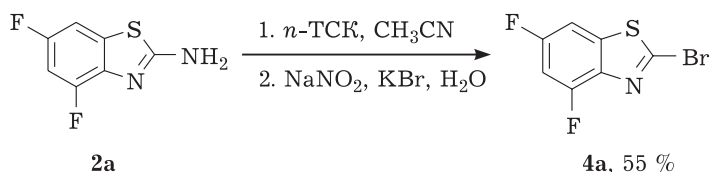


Схема 3. Синтез 2-бром-4,6-дифтор[*d*]тиазола **4a**. *n*-TCK – *n*-толуол-сульфонокислота.

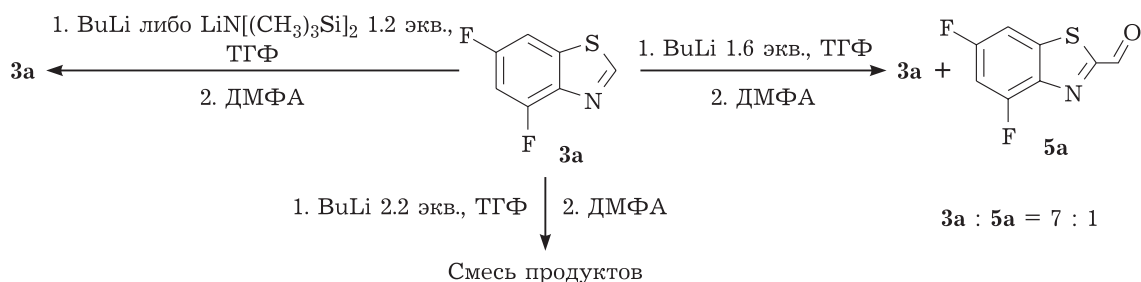


Схема 4. Результаты литирования дифторбензотиазола **3a** с последующим гашением ДМФА.

Мы показали, что реакцию можно осуществлять более простым способом и использовать бромид калия. В целом методика заключалась в последовательном действии на амин **2a** *n*-толуолсульфокислоты в ацетонитриле и водных растворов нитрита натрия и бромида калия. Выход целевого бромпроизводного **4a** в использованных условиях составлял не менее 55 % в расчете на исходный амин **3a** (схема 3). Следует отметить, что применение классического варианта диазотирования затруднено низкой растворимостью самого амина **3a** и его соли в водных растворах неорганических кислот. Ужесточение условий реакции, например, превращение в чистой фосфорной кислоте, приводит к сложной смеси продуктов.

Полученные описанными выше способами соединения **3a**, **3b** и **4a** послужили модельными субстратами для изучения ориентации литиирования и продуктивности формилирования этих литийпроизводных.

Результаты превращений дифторбензотиазола **3a** при последовательном действии *n*-бутиллития и ДМФА показаны на схеме 4. Использование 1.2 экв. *n*-бутиллития в ТГФ при –70 °С с последующим добавлением более чем десятикратного избытка ДМФА, выдерживанием при этой же температуре в течение 1 ч, нагреванием до комнатной температуры и обработкой реакционной смеси насыщенным раствором хлорида аммония количественно возвращало исходный бензотиазол **3a** в качестве единственного продукта реакции. Замена основания на LiN[(CH₃)₃Si]₂ не повлияла на результат, полу-

чили бензотиазол **3a**. Увеличение количества *n*-бутиллития до 1.6 экв. привело к искомому альдегиду **5a** наряду с исходным бензотиазолом **3a** в соотношении примерно 1 : 7 по данным спектроскопии ЯМР ¹H. Альдегид **5a** является неописанным соединением, в ¹H ЯМР-спектре реакционной смеси ему отвечают синглет формильного протона при 10.6 м. д., мультиплет в области 7.56–7.68 м. д. и дублет дублета при 7.68 м. д., принадлежащие ароматическим протонам H⁵ и H⁷ соответственно. В ¹⁹F ЯМР-спектре реакционной смеси наблюдаются дублеты дублетов при 50.15 и 44.15 м. д., относящиеся к соединению **3a**, и дублеты дублетов в более слабом поле при 52.31 и 47.35 м. д., относящиеся к сигналам атомов фтора в искомом альдегиде **5a**. Итогом реакции **3a** с 2.2 экв. *n*-бутиллития стала сложная смесь продуктов, в которой в ¹H ЯМР-спектре присутствовали четыре сигнала в области 10.0–10.6 м. д, характерных для протонов альдегидной группы.

Структура субстрата **3a** обеспечивает возможность реализации трех потенциально конкурирующих направлений для атаки Li-органического основания: по положению 2 гетероцикла, а также положениям 5 и 7 бензольного фрагмента. Полученные результаты позволяют предположить, что первоначально металлируется бензольное кольцо, вероятно, по положению 5, занятому “кислым” атомом водорода по соседству с двумя атомами фтора. Это направление должно привести к литийорганическому производному **Li-3a**, стабилизированному двумя *орто*-расположенными атомами фтора. По-

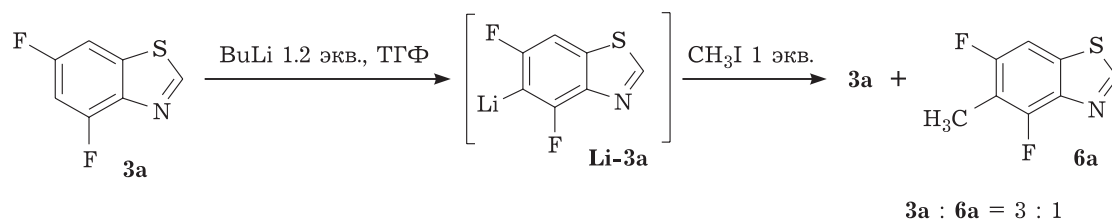


Схема 5. Фиксация 5-литийпроизводного **Li-3a** метилированием.

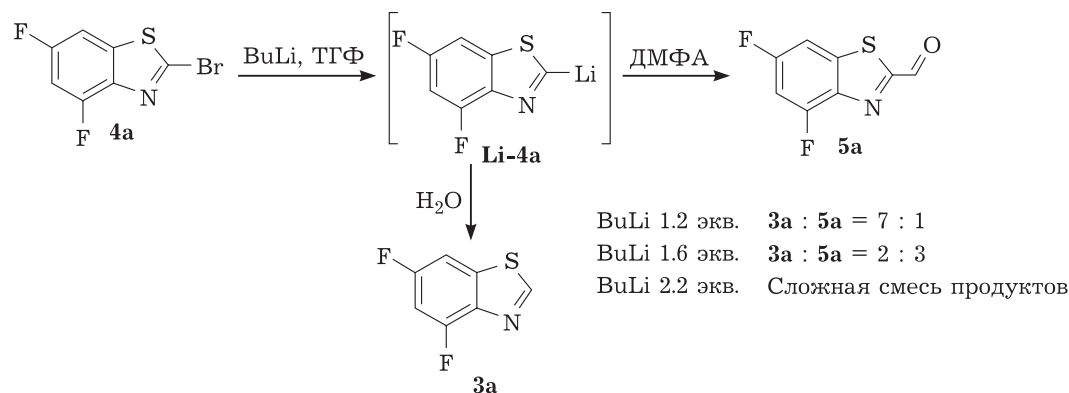


Схема 6. Результаты литиирования дифторбензотиазола **4a** с последующим гашением ДМФА.

видимому, **Li-3a** в низкотемпературных условиях генерирования недостаточно активен, чтобы вступать во взаимодействие с ДМФА. Для фиксации **Li-3a** мы металлировали бензотиазол **3a** 1.2 экв. *n*-бутиллития в указанных выше условиях, далее реакционную смесь обработали эквивалентным количеством CH_3I . В результате получили исходный субстрат **3a** и продукт его метилирования по положению 5 – бензотиазол **6a** в соотношении 3 : 1 по данным ^1H ЯМР-спектроскопии (схема 5). Образованию **6a** отвечало наличие в ^1H ЯМР-спектре синглета метильной группы при 2.23 м. д. и дополнительного набора сигналов в ароматической области, отвечающих соединению **6a**. Дублет дублета при 7.21 м. д. принадлежит атому H^7 , а синглет при 9.62 м. д. – атому H^2 . В спектре ЯМР ^{19}F метилпроизводному **6a** принадлежат синглет атома F^4 при 49.17 м. д. и дублет атома F^6 при 44.24 м. д. К сожалению, хроматографически исходный субстрат **3a** и метилированный продукт **6a** разделить не удалось.

При переходе от дифторбензотиазола **3a** к 2-бромбензотиазолу **4a** получены результаты, схожие с результатами превращений **3a** по структуре продуктов (схема 6). Добавление 1.2 экв. *n*-бутиллития и далее ДМФА к **4a** привело к образованию реакционной смеси, содержащей небольшое количество искомого альдегида **5a** и бензотиазола **3a** в соотношении примерно

1 : 7 соответственно. Увеличение количества *n*-бутиллития до 1.6 экв. повысило долю альдегида **5a** в соотношении продуктов **3a** : **5a**, равном 2 : 3. При переходе к 2.2 экв. *n*-бутиллития наблюдалось сильное осмоление и образование сложной по составу реакционной смеси.

Совокупность полученных результатов свидетельствует, что 2-бромбензотиазол **4a** металлируется по положению 2 с образованием Li-производного (**Li-4a**) более продуктивно, чем бензотиазол **3a**. Это Li-производное в низкотемпературных условиях генерирования обладает невысокой реакционной способностью по отношению к ДМФА. Оно протонируется при обработке реакционной смеси водой с образованием незамещенного по положению 2 бензотиазола **3a**.

Добавление 1.2 экв. *n*-бутиллития, затем ДМФА к монофторбензотиазолу **3в**, как и в случае дифторбензотиазола **3a**, приводило лишь к исходному бензотиазолу **3в**. Характеризуя визуальные наблюдения, стоит отметить, что при добавлении *n*-бутиллития к каждому из бензотиазолов **3a**, **3в** и **4a** наблюдался резкий переход цвета раствора из светло-желтого в темно-коричневый, который исчезал за короткое время при контакте реакционной смеси с водой. Это косвенно может свидетельствовать об образовании металлизированной частицы с высоким коэффициентом экстинкции в растворе. Добавление ДМФА к такому раствору цветовых

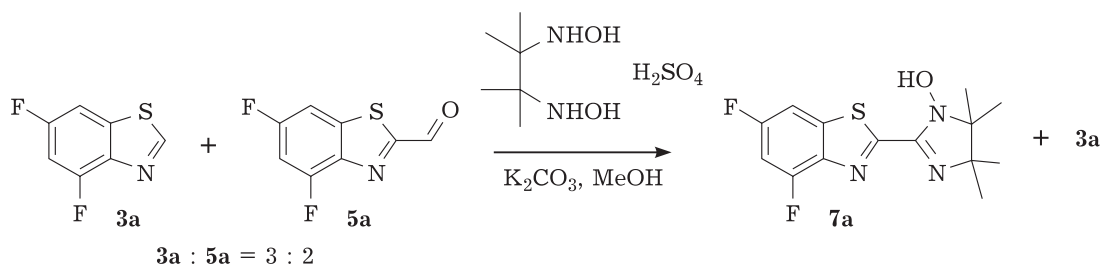


Схема 7. Получение 2-бензотиазолилдигидроимидазола **7a**.

изменений практически не вызывало, очевидно, из-за низкой активности ДМФА по отношению к этой частице в примененных условиях.

Хроматографическое выделение альдегида **5a** не увенчалось успехом. Однако синтетическую продуктивность использования реакционной смеси, обогащенной **5a** (молярное соотношение **3a** : **5a** = 2 : 3) в построении бис-гетероциклических структур мы показали, введя эту смесь в реакцию с сульфатом (бис)гидроксиламина. Превращение проводили в метаноле в присутствии карбоната калия и получили 2-(4,6-дифтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ол **7a** с выходом 42 % в расчете на содержащийся в смеси альдегид **5a** (схема 7). Новый бис-гетероцикл **7a** был выделен в индивидуальном состоянии, его строение подтверждено физико-химическими методами анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, можно сделать следующие заключения. Литирирование дифторбензотиазола **3a** первоначально происходит преимущественно по положению 5, активированному двумя соседними атомами фтора. Это направление подтверждено образованием 5-метилпроизводного **6a**. Далее, в избытке *n*-бутиллития дополнительно металлируется положение 2 гетероцикла **3a**, вероятно, с образованием дилитийпроизводного, которое при гашении ДМФА превращается в альдегид **5a**. Результаты превращений 2-бромбензотиазола **4a** демонстрируют, что для генерирования 2-литийпроизводных фторированных бензотиазолов перспективнее использовать их 2-бромпроизводные. Литийпроизводные по бензольному фрагменту гетероцикла **3a** достаточно активно алкилируются метилиодидом, но проявляют меньшую активность в отношении формилирования ДМФА.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИОХ СО РАН по теме FWUE-2022-0002.

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Nenajdenko V. (Ed.). Fluorine in Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, 2. Springer International Publishing, 2014. 317 p.
- 2 Ojima I. (Ed.). Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. Wiley-Blackwell, 2009. 640 p.
- 3 Chambers R. D. Fluorine in Organic Chemistry. Oxford, 2004. 406 p.
- 4 Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry. Synthesis, Reactivity, Applications. Wiley-VCH, 2013. 384 p.
- 5 Политанская Л. В., Селиванова Г. А., Пантелеева Е. В., Третьяков Е. В., Платонов В. Е., Никольшин П. В., Виноградов А. С., Зонов Я. В., Карпов В. М., Меженкова Т. В., Васильев А. В., Колдобский А. Б., Шилова О. С., Морозова С. М., Бургарт Я. В., Щегольков Е. В., Салоутин В. И., Соколов В. Б., Аксиненко А. Ю., Ненайденко В. Г., Москалик М. Ю., Астахова В. В., Шаинян Б. А., Таболин А. А., Иоффе С. Л., Музалевский В. М., Баленкова Е. С., Шастин А. В., Тютюнов А. А., Бойко В. Э., Игумнов С. М., Дильман А. Д., Адонин Н. Ю., Бардин В. В., Масоуд С. М., Воробьева Д. В., Осипов С. Н., Носова Э. В., Липунова Г. Н., Чарушин В. Н., Прима Д. О., Макаров А. Г., Зибарев А. В., Трофимов Б. А., Собенин Л. Н., Беляева К. В., Сосновских В. Я., Обыденнов Д. Л., Усачев С. А. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии // Успехи химии. 2019. Т. 88, № 5. С. 425–569.
- 6 Reddy V. P. Organofluorine Chemistry Synthesis and Applications. Elsevier, 2020. 344 p.
- 7 Hu X.-G., Hunter L. Stereoselectively fluorinated N-heterocycles: A brief survey // Beilstein J. Org. Chem. 2013. No. 9. P. 2696–2708.
- 8 Bryson M., Fulton B., Benfield P. Riluzole a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis // Drugs. 1996. No. 52. P. 549–563.
- 9 Kumbhare R. M., Dadmal T., Kosurkar U., Sridhar V., Rao J. V. Synthesis and cytotoxic evaluation of thiourea and N-bis-benzothiazole derivatives: A novel class of cytotoxic agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. No. 2. P. 453–435.
- 10 Irfan A., Batool F., Naqvi S. A. Z., Islam A., Osman S. M., Nocentini A., Alissa S. A., Supurand C. T. Synthesis, *in vitro* antitumor activity and molecular modeling studies 4

- of a new series of benzothiazole Schiff bases // *Chin. Chem. Lett.* 2016. No. 2. P. 380–386.
- 11 Corbo F., Carocci A., Armenise D., De Laurentis N., Laghezza A., Loiodice F., Ancona P., Muraglia M., Pagliarulo V., Franchini C., Catalano A. Antiproliferative activity evaluation of a series of *N*-1,3-benzothiazol-2-ylbenzamides as novel apoptosis inducers // *J. Chem.* 2016. No. 1. P. 1–5.
- 12 *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II. Reference Work* / A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor (Eds.). 2005.
- 13 Armarego W. L. F., Chai C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth-Heinemann, 2003.
- 14 Пат. WO 2013043001 A1, 2013.
- 15 Jin L., Huang R., Huang X., Zhang B., Wang H. Discovery of 18 β -glycyrrhetic acid conjugated aminobenzothiazole derivatives as Hsp90-Cdc37 interaction disruptors that inhibit cell migration and reverse drug resistance // *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 26, No. 8. P. 1759–1775.
- 16 Wang C., Song S., Chen Z., Shen D., Wang Z., Zhou J., Guo J., Li J. Phototriggered self-catalyzed three-component minisci reaction: A route to β -C(*sp*³) heteroarylated alcohols/ethers // *J. Org. Chem.* 2022. Vol. 87, No. 24. P. 16794–16806.
- 17 Пат. WO 2010130944 A1, 2010.
- 18 Пат. WO 2018013774 A1, 2018.
- 19 Prajapati N. P., Vekariya R. H., Borad M. A., Patel H. D. Recent advances in the synthesis of 2-substituted benzothiazoles: A review // *RSC Adv.* 2014. No. 4. P. 60176–60208.
- 20 Fang L., Qi L., Ye L. Dimethyl sulfoxide-accelerated reductive deamination of aromatic amines with T-BuONO in tetrahydrofuran // *J. Chem. Res.* 2018. Vol. 42 P. 579–583.
- 21 Krasnokutskaya E. A., Semenischeva N. I., Filimonov V. D., Knochel P. A new, one-step, effective protocol for the iodination of aromatic and heterocyclic compounds *via* aprotic diazotization of amines // *Synthesis*. 2007. No. 1. P. 81–84.