

ЗРУЧНИЙ СПОСІБ СИНТЕЗУ ЗАМІЩЕНИХ 2-ХЛОРБЕНЗОТІАЗОЛІВ

Толкунов А.С., Толкунов В.С., Смирнова О.В., Толкунов С.В.

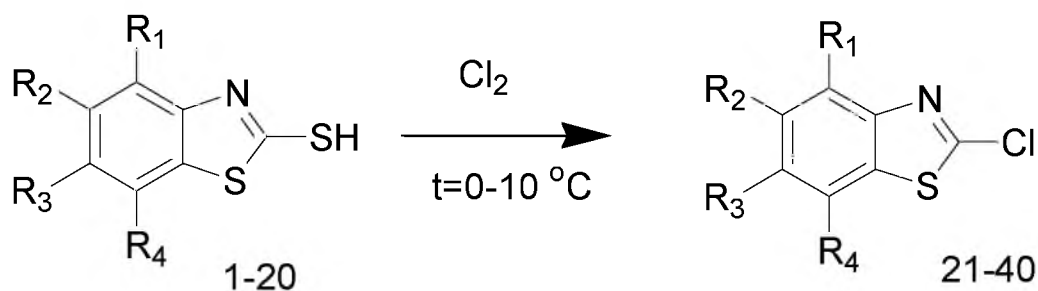
Інститут фізико-органічної хімії і вуглекімії ім. Л.М. Литвиненка,
НАН України, Київ andr.tolkunov@gmail.com

Похідні бензотіазолу є важливим класом фармацевтичних препаратів, що мають багато привабливих біологічних активностей. Вони мають антибактеріальні [1], протипухлинні [2], протигрибкові [3], антиоксидантні [4] властивості. Бензотіазол знайдено в різних морських і наземних природних сполуках. Його похідні використовуються як прискорювачі вулканізації, антиоксиданти, регулятори росту рослин, протизапальні засоби, інгібітори ферментів [5]. Бензотіазоли – це клас гетероциклів, які зустрічаються в ряді натуральних продуктів та використовуються в програмах відкриття ліків та агрохімікатів [5, 6]. Відомо, що бензотіазол виробляється рослинами для захисту від хвороб та шкідників.

2-Хлорбензотіазоли завдяки наявності активного хлору, здатного до нуклеофільного заміщення, можуть знайти застосування як ключові об'єкти для раціонального дизайну систем із вираженою фармакологічною дією.

Серед відомих способів отримання 2-хлорбензотіазолів можна виділити два основні. Перший полягає в діазотуванні 2-амінобензотіазолів з подальшим перетворенням на хлорпохідні, другий заснований на окисненні 2-меркаптобензотіазолів сульфурилхлоридом. До недоліків цих методів можна віднести відсутність універсального методу отримання 2-амінобензотіазолів, оскільки в залежності від замісників використовуються різні методи, та нестабільні виходи при окисненні 2-меркаптобензотіазолів сульфурил хлоридом. Крім того, важко проводити синтези з більшими обсягами вихідних сполук.

Нами запропоновано зручний спосіб синтезу 2-хлорбензотіазолів дією хлору на 2-меркаптобензотіазоли у двофазній системі соляна кислота-хлороформ.



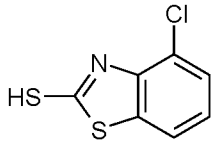
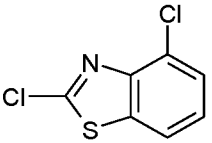
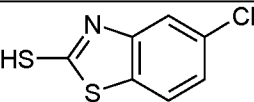
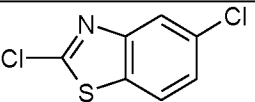
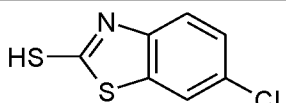
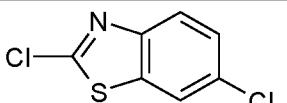
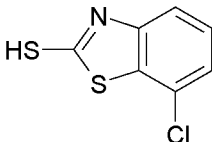
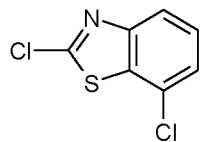
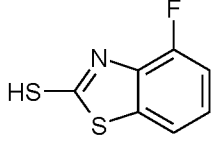
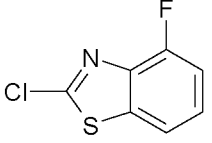
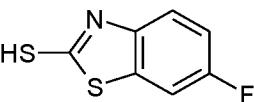
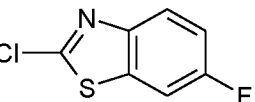
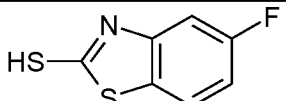
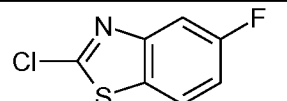
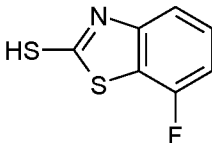
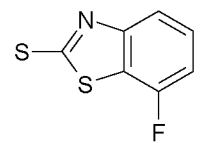
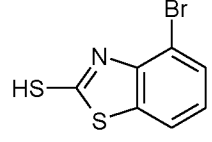
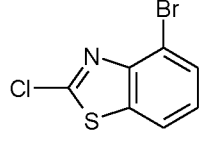
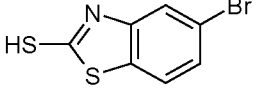
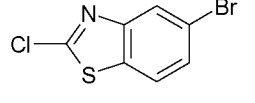
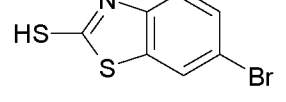
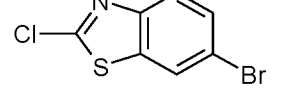
1a R₁, R₂, R₃, R₄=H, F, Cl, Br, NO₂, CF₃, COOCH₃

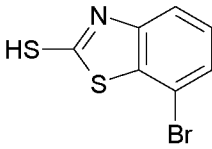
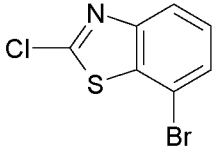
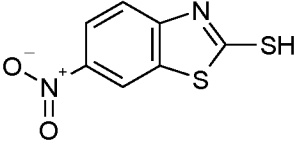
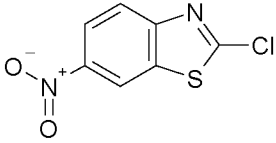
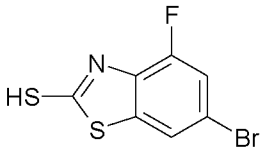
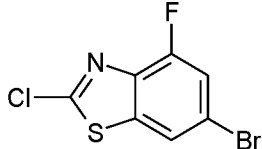
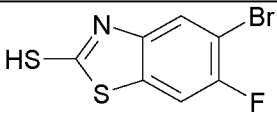
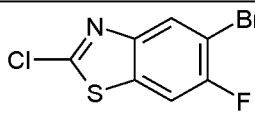
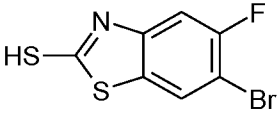
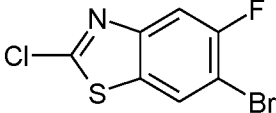
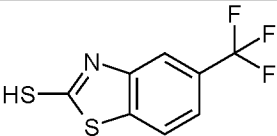
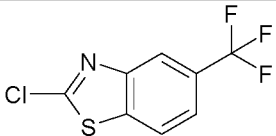
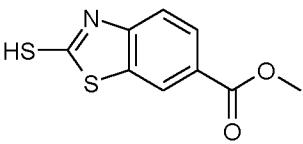
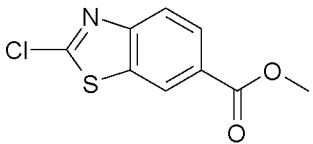
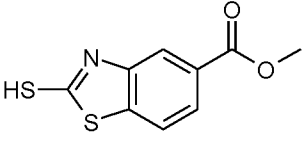
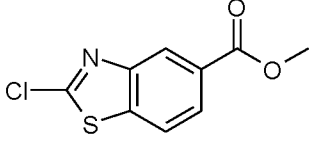
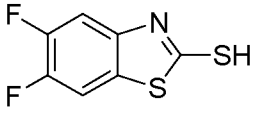
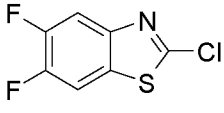
Суспензію 2-меркаптобензотіазолів у двофазній системі соляна кислота - хлороформ насичують газоподібним хлором при температурі 0-10°C. У процесі реакції вихідні 2-меркаптобензотіазоли перетворюються на 2-хлорбензотіазоли та переходять у хлороформ.

Зазвичай використовують 5-6 кратний надлишок хлору. Після видалення хлороформу залишок суспендують у метанолі та відфільтровують. Сполуки не потребують додаткового очищення. Виходи хлорпохідних складають 66-81%.

Таблиця 1

Структури 2-хлор-1,3-бензотіазолів, отриманих дією хлору на 1,3-бензотіазол-2-тіони

№	Структура 1,3-бензотіазол-2-тіону	№	Структура 2-хлор-бензотіазолу	Вихід, %
1		21		76
2		22		78
3		23		81
4		24		72
5		25		68
6		26		77
7		27		79
8		28		66
9		29		71
10		30		79
11		31		81

12		32		68
13		33		77
14		34		81
15		35		79
16		36		78
17		37		73
18		38		68
19		39		69
20		40		79

1. Design, synthesis and mode of action of some benzothiazole derivatives bearing an amide moiety as antibacterial agents / M. Singh, et.al. // RSC Adv. 2014. №4, P. 19013-19023.

2. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines / S. H. L. Kok, et.al. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16, P. 3626-3631.

3. Discovery of novel benzothiazole sulfonamides as potent inhibitors of HIV-1 protease / S. R. Nagarajan, et.al. // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11, P. 4769-4777.

4. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles / D. Cressier, et.al. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17, P. 5275-5284.

5. Medicinal significance of benzothiazoles scaffold: an insight view / P.C.Sharma, et.al. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2013. Vol. 28, №2. P. 240-266.

6. Recent Advances in Synthesis of Benzothiazole Compounds Related to Green Chemistry / X. Gao, et.al. // Molecules. 2020. Vol. 25, P. 1675-1691.