

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПУСЬКОВ ВОЛОДИМИР ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК 54.057+54.058+547.77+547.78

ДИСЕРТАЦІЯ
**МАСШТАБОВАНИЙ НАПІВПРОМИСЛОВИЙ СИНТЕЗ
БЕНЗАНЕЛЬОВАНИХ АЗОЛІВ**

102 – Хімія
10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів має посилання на відповідне джерело.

_____ (Пуськов В. О.)

Науковий керівник:
ЛЯПУНОВ ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ
кандидат хімічних наук, ст. наук. співр.

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Пуськов В. О. Масштабований напівпромисловий синтез бензанельованих азолів. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія (10 – Природничі науки). – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2026.

Гетероциклічні сполуки посідають одне з центральних місць у сучасній органічній, медичній та матеріалознавчій хімії, оскільки саме гетероароматичні фрагменти часто визначають біологічну активність, здатність до специфічної взаємодії з молекулярними мішенями, фізичні властивості та практичну придатність органічних молекул до використання як функціональних матеріалів. Серед численних класів гетероциклів особливе значення мають бензоконденсовані азоли, зокрема бензотіазоли та бензімідазоли. Ці структурні мотиви входять до складу лікарських засобів, біологічно активних сполук, флуоресцентних барвників, сенсорних молекул, матеріалів для оптоелектроніки та проміжних продуктів тонкого органічного синтезу. Поєднання ароматичної структури, наявності гетероатомів і можливості функціоналізації в різних положеннях робить бензазольні системи зручними платформами для створення сполук із заданими властивостями.

Незважаючи на значний розвиток хімії бензазолів, практичний доступ до окремих представників цього класу, особливо у багатограмових і напівпромислових кількостях, залишається нетривіальним завданням. Класичні підходи до синтезу бензотіазолів часто ґрунтуються на використанні 2-амінотіофенолів або їх синтетичних еквівалентів, тоді як синтез бензімідазолів зазвичай передбачає застосування *орто*-фенілендіамінів. Такі вихідні речовини можуть бути недостатньо стабільними, чутливими до дії кисню повітря, світла або температури, а також не завжди доступними у потрібному функціоналізованому вигляді. Додатковими обмеженнями традиційних методів є використання металевих відновників, дорогих або токсичних реагентів, спеціальних активуючих агентів, жорстких умов, хроматографічного очищення та складність масштабування. У зв'язку з цим, актуальним завданням сучасного

органічного синтезу є розробка простих, відтворюваних, економічно доцільних і масштабованих методів побудови бензотіазольного та бензімідазольного ядер із доступних і стабільних попередників.

Дисертаційна робота присвячена розробці практичних підходів до синтезу бензотіазолів та бензімідазолів із нітровмісних вихідних сполук у середовищі карбонових кислот за участю оксосолей сірки. Основна концепція роботи полягала у використанні стабільних нітропопередників як технологічно зручних еквівалентів нестабільних амінітіофенолів або *орто*-фенілендіамінів. Передбачалося, що за відповідного підбору відновника та реакційного середовища такі попередники можуть безпосередньо в реакційній суміші перетворюватися на відповідні біфункціональні інтермедіати, які далі вступають у циклоконденсацію з карбоновими кислотами з формуванням цільових бензотіазольних систем. Важливою особливістю цього підходу є потенційна подвійна роль оксосолей сірки: вони можуть забезпечувати відновлення нітрогрупи і водночас генерувати сірковмісні частинки, зокрема SO₂, здатні брати участь в активації карбонової кислоти.

На першому етапі дослідження було розроблено метод синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів із відповідних *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів. Практична потреба в такому підході була зумовлена значенням 2-метилбензотіазольних похідних як ключових проміжних продуктів у синтезі ціанінових барвників, флуоресцентних зондів і споріднених функціональних молекул. Особливу увагу було приділено 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу, який є важливим будівельним блоком для створення аналогів інфрачервоних сенсibilізуючих барвників. Відомі підходи до цієї сполуки виявилися недостатньо придатними для масштабування через використання цинкового порошку, оцтового ангідриду, гетерогенність реакційної суміші, інтенсивне газовиділення та утворення значної кількості неорганічних відходів. Тому одним із завдань роботи було створення альтернативного протоколу, який дозволив би уникнути цих обмежень і забезпечив би надійне одержання продукту у великих кількостях.

Як вихідну речовину для модельного дослідження було обрано стабільний і доступний *bis*(2-нітрофеніл)дисульфід. На початковому етапі було перевірено можливість використання дитіоніту натрію, який є відомим відновником нітроаренів і потенційно здатний також брати участь у перетвореннях дисульфідного фрагмента. Було встановлено, що в киплячій оцтовій кислоті дитіоніт натрію дійсно забезпечує утворення цільового бензотіазолу, однак застосування технічного реагенту супроводжувалося утворенням небажаної домішки відповідного 2*H*-бензотіазолу. Ймовірною причиною цього було визнано наявність форміату натрію в технічному дитіоніті, що ускладнювало подальше очищення продукту. У зв'язку з цим було здійснено пошук альтернативного реагенту, який зберігав би здатність забезпечувати відновно-конденсаційний процес, але був би дешевшим, доступнішим і придатнішим для препаративного використання.

У результаті оптимізації було встановлено, що сульфід натрію може ефективно промотувати перетворення модельного *bis*(2-нітрофеніл)дисульфиду в 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазол у середовищі оцтової кислоти. Було досліджено вплив співвідношення вихідної речовини, Na_2SO_3 та AcOH на вихід продукту. Показано, що збільшення кількості сульфід натрію покращує результат до досягнення співвідношення субстрат/ Na_2SO_3 1:8, тоді як подальше збільшення кількості відновника не приводить до помітного підвищення виходу. Також було оптимізовано кількість оцтової кислоти, що дозволило зменшити її надлишок без втрати ефективності процесу. За оптимальних умов цільовий продукт було отримано з виходом 89%, а очищення вдалося здійснити без колонкової хроматографії, шляхом екстракції та перегонки за зниженого тиску. Розроблений протокол було успішно масштабовано до одержання приблизно 350 г продукту за один синтетичний цикл.

Після оптимізації модельного прикладу було досліджено ширшу серію *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів із різними замісниками в ароматичному кільці. Було встановлено, що ефективність окремих оксосолей сірки істотно залежить від природи субстрату. Хоча Na_2SO_3 був оптимальним для модельної сполуки, для інших представників ряду кращі результати забезпечував тіосульфат натрію.

Використання $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ дозволило одержати низку 2-метилзаміщених бензотіазолів із високими препаративними виходами. Важливо, що метод виявився сумісним із вихідними речовинами технічної чистоти, а також із сумішами відповідних *орто*-нітротіофенолів і дисульфідів, що має суттєве практичне значення для масштабованого синтезу. Було показано можливість одержання метокси-, метил-, бром- і трифторметилзаміщених бензотіазолів, включаючи фторорганічні похідні, які можуть бути корисними проміжними продуктами для створення кон'югованих систем і біоактивних молекул.

Область застосування бензотіазольного підходу було розширено на інші карбонові кислоти. Заміна оцтової кислоти на мурашину або пропіонову кислоту дала змогу одержати відповідні 2*H*-бензотіазоли та 2-етилбензотіазоли. Крім того, було продемонстровано сумісність реакційних умов із карбоксильною та естерною функціональними групами. Таким чином, розроблений метод не обмежується синтезом лише 2-метилпохідних, а може бути використаний як загальна платформа для одержання функціоналізованих бензотіазолів із різним характером заміщення. Продукти утворювалися з високими виходами, переважно в діапазоні 78–90%, і могли бути очищені простою дистиляцією або іншими препаративно зручними методами.

На основі сукупності експериментальних результатів було запропоновано можливе механістичне пояснення бензотіазольного перетворення. Ймовірно, процес включає кілька взаємопов'язаних стадій: відновлення *бис*(2-нітрофеніл)дисульфиду до відповідного 2-амінотіофенолу, утворення SO_2 або споріднених сірковмісних частинок у кислому середовищі, активацію карбонової кислоти та подальшу гетероциклізацію з формуванням бензотіазольного ядра. Відмінності в ефективності Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ та $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ свідчать про те, що для успішного перебігу реакції важливими є як відновна здатність реагенту, так і його поведінка в кислому середовищі. Запропонована механістична інтерпретація не претендує на остаточний опис усіх стадій процесу, однак добре узгоджується з експериментальними спостереженнями та пояснює ключову роль оксосолей сірки.

Окремим аспектом бензотіазольної частини роботи стало дослідження термічної стабільності вихідних нітросполук. Оскільки робота з нітровмісними сполуками, особливо в умовах нагрівання та масштабування, потребує оцінки потенційних термічних ризиків, було проведено термогравіметричний аналіз комерційних зразків відповідних *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів. Для більшості досліджених сполук основні процеси втрати маси спостерігалися в інтервалі приблизно 220–310 °C, тобто істотно вище температур, що використовувалися в синтетичних процедурах. Це свідчить про відсутність очевидного термічного конфлікту між умовами реакцій і стабільністю більшості вихідних речовин. Водночас для трифторметилзаміщеної сполуки було виявлено поступову втрату маси в широкому температурному діапазоні, що вказує на необхідність додаткового вивчення її поведінки перед подальшим масштабуванням.

Для глибшого розуміння властивостей вихідних нітродисульфідів було також проведено їх профілювання шляхом циклічної вольтамперометрії. Заміщені *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідиди поєднують у своїй структурі два електроактивні фрагменти – нітроарильний і дисульфідний, тому їхня катодна поведінка очікувано є складнішою, ніж у простих нітроаренів. Дослідження було виконано в ацетонітрилі з 0,1 моль/л Et₄NBF₄ як фоновим електролітом на скловуглецевому електроді відносно Ag/AgCl. Було встановлено, що всі інформативні сполуки демонструють багатостадійні катодні процеси, які відрізняються від профілів фонового електроліту та нітробензену. Для більш розчинних сполук вдалося здійснити напівкількісне порівняння потенціалів піків і струмових відгуків, тоді як для малорозчинних сполук аналіз було обмежено якісним описом положення основних катодних процесів.

Порівняння з нітробенzenом дозволило зробити попереднє віднесення основних електрохімічних подій. Катодний процес поблизу –1,1 В, зміщення якого залежало від природи замісника, було пов'язано переважно з відновленням нітрогрупи. Інтенсивніший процес у ділянці близько –1,7 В узгоджується з відновним розривом дисульфідного зв'язку та може частково перекриватися з глибшими стадіями нітровідновлення. Повторні сканування показали збереження основних катодних характеристик, хоча профіль струму та область

зворотної хвилі змінювалися, що відповідає багатостадійному електродному процесу з подальшими хімічними перетвореннями або поверхневими ефектами. Таким чином, циклічна вольтамперометрія підтвердила, що досліджені нітродисульфіді не є простими «однохвильовими» нітроаренами, а характеризуються складною редокс-поведінкою, яка відображає наявність кількох електроактивних центрів у молекулі.

Другий основний напрям дисертаційної роботи був присвячений синтезу бензімідазолів із стабільних нітровмісних попередників. Вихідною ідеєю було поширення концепції використання оксосолей сірки з бензотіазольної серії на побудову бензімідазольного ядра. На відміну від традиційних підходів, що використовують *орто*-фенілендіаміни як вихідні речовини, запропонована стратегія передбачала генерацію відповідного діаміну *in situ* шляхом відновлення *орто*-нітроаніліну або *орто*-динітробензену безпосередньо в середовищі карбонової кислоти. Такий підхід є привабливим з практичної точки зору, оскільки *орто*-нітроаніліни та *орто*-динітробензени загалом стабільніші, зручніші у зберіганні та часто доступніші, ніж відповідні діаміни.

На початковому етапі бензімідазольної частини було проведено скринінг оксосолей сірки в реакціях формування бензімідазольного ядра з модельних *орто*-нітроаніліну та *орто*-динітробензену. Було встановлено, що, на відміну від бензотіазольної серії, найкращі результати забезпечує саме $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Дитіоніт натрію дав змогу отримати модельні бензімідазоли з високими препаративними виходами, тоді як інші оксосолі сірки були менш ефективними або непридатними для цього перетворення. Така відмінність, імовірно, пов'язана з іншими редокс-вимогами до відновлення *орто*-нітроанілінів і *орто*-динітробензенів порівняно з *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідами. Отримані результати засвідчили, що успішне формування бензімідазольного ядра потребує поєднання достатньої відновної здатності реагенту та здатності реакційної системи забезпечити подальшу циклоконденсацію з карбоною кислотою.

Після визначення оптимального промотора було досліджено синтез бензімідазолів із *орто*-динітробензенів. Цей клас субстратів є важливим, оскільки може розглядатися як стабільний еквівалент *орто*-фенілендіамінів. У

присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ та мурашиної кислоти *орто*-динітробензени зазнавали відновлення обох нітрогруп з утворенням відповідних діамінних інтермедіатів, які далі вступали в циклоконденсацію з формуванням бензімідазольного ядра. Було показано, що реакція придатна для низки заміщених *орто*-динітробензенів і забезпечує одержання відповідних бензімідазолів із добрими або високими виходами. Особливо важливим є те, що метод дозволяє уникнути попереднього синтезу, очищення та зберігання чутливих діамінів, перетворюючи стабільніші нітропередники безпосередньо на цільові гетероцикли.

Далі було досліджено *орто*-нітроаніліни як ще ширший і практично доступніший клас вихідних речовин. Такі субстрати можуть бути отримані різними шляхами, зокрема нуклеофільним ароматичним заміщенням у похідних *орто*-хлоронітробензену або контрольованим нітруванням відповідних анілінів. Було встановлено, що розроблені умови сумісні з широким набором замісників у ароматичному кільці. Галогензаміщені *орто*-нітроаніліни давали відповідні бензімідазоли з високими виходами, що є важливим з огляду на подальше використання таких продуктів у реакціях крос-сполучення та інших функціоналізаціях. Субстрати з електроноакцепторними групами, зокрема CF_3 , CN та ацетильною групою, також успішно вступали в реакцію. Електронодонорні замісники, включаючи метокси- та диметиламінофрагменти, не перешкоджали формуванню бензімідазольного ядра і забезпечували одержання цільових продуктів із добрими виходами.

Важливою перевагою методу стала його толерантність до низки функціональних груп. Було показано, що наявність фенольної ОН-групи, карбоксильної, естерної та ацетильної груп не перешкоджає перебігу реакції. Це розширює синтетичну цінність підходу, оскільки такі функціональні групи можуть слугувати точками для подальшої дериватизації бензімідазольного ядра. Крім того, було продемонстровано можливість одержання *N*-заміщених бензімідазолів із відповідних *N*-заміщених *орто*-нітроанілінів. У цих випадках реакція також перебігала з препаративно корисними виходами, що свідчить про ширший потенціал методології для синтезу структурно різноманітних бензімідазольних похідних.

Водночас було встановлено і певні обмеження розробленого підходу. Субстрати з вільною гідроксиметильною або альдегідною групою виявилися несумісними з реакційними умовами. Спроба поширити методологію на синтез бензоксазолів із *орто*-нітрофенолу також не призвела до утворення очікуваного продукту і реакція зупинялася на ациклічному проміжному продукті. Ці результати важливі для коректного визначення меж застосування методу і свідчать про те, що запропонована система є найбільш ефективною саме для побудови бензімідазольних і бензотіазольних структур, тоді як її перенесення на інші бензасольні класи потребує додаткової оптимізації. Для бензімідазольної серії також було запропоновано можливе механістичне пояснення.

Сукупність результатів дисертаційної роботи розширює синтетичний інструментарій хімії бензасолів і демонструє, що стабільні нітровмісні сполуки можуть бути ефективно використані як приховані еквіваленти малостабільних біфункціональних прекурсорів. Розроблені підходи мають значення як для препаративного синтезу функціоналізованих бензотіазолів і бензімідазолів, так і для подальшого розвитку методології подібних однореакторних процесів у хімії гетероциклів.

Ключові слова: синтез, гетероциклічні сполуки, бензасоли, бензотіазоли, бензімідазоли, *бис*(2-нітрофеніл)дисульфід, *орто*-нітроаніліни, *орто*-динітробензени, оксосолі сірки, дитіоніт натрію, сульфід натрію, тіосульфат натрію, карбонові кислоти, масштабування, циклічна вольтамперометрія, термогравіметричний аналіз.

SUMMARY

Puskov V. O. Scaled-up semi-industrial synthesis of benzannelated azoles. Qualification scientific work on manuscript rights.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree in specialty 102 – Chemistry (10 – Natural Sciences). – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2026.

Heterocyclic compounds occupy a central position in modern organic, medicinal, and materials chemistry, since heteroaromatic fragments often determine the biological activity, molecular-recognition, physical properties, and practical applicability of organic molecules as functional materials. Among numerous classes of heterocycles, benzo-fused azoles, in particular benzothiazoles and benzimidazoles, are of special importance. These structural motifs are found in pharmaceuticals, biologically active compounds, fluorescent dyes, sensor molecules, optoelectronic materials, and intermediates for fine organic synthesis. The combination of aromatic nature, the presence of heteroatoms, and the possibility of functionalization at different positions makes benzazole systems convenient platforms for the design of compounds with predefined properties.

Despite the extensive development of benzazole chemistry, practical access to certain representatives of this class, especially on multigram and semi-industrial scales, remains a nontrivial task. Classical approaches to benzothiazoles commonly rely on 2-aminothiophenols or their synthetic equivalents, whereas benzimidazole synthesis usually involves the use of *ortho*-phenylenediamines. These starting materials may be insufficiently stable, sensitive to air, light, or temperature, and are not always readily available in the required functionalized form. Additional limitations of traditional methods include the use of metal reducing agents, expensive or toxic reagents, special activating agents, harsh conditions, chromatographic purification, and poor scalability. Therefore, the development of simple, reproducible, economically reasonable, and scalable methods for constructing benzothiazole and benzimidazole cores from accessible and stable precursors remains an important task of modern organic synthesis.

This dissertation is devoted to the development of practical approaches to the synthesis of benzothiazoles and benzimidazoles from nitro-containing starting

materials in carboxylic acids medium in the presence of sulfur oxosalts. The main concept of the work was to use stable nitro precursors as technologically convenient equivalents of unstable aminothiophenols or *ortho*-phenylenediamines. It was assumed that, under appropriate choice of the reducing agent and reaction medium, such precursors could be converted directly in the reaction mixture into the corresponding bifunctional intermediates, which would then undergo cyclocondensation with carboxylic acids to form the target benzazole systems. An important feature of this approach is the potential dual role of sulfur oxosalts: they can promote nitro-group reduction and simultaneously generate sulfur-containing species, including SO₂, capable of participating in carboxylic acid activation.

At the first stage of the study, a method for the synthesis of 2-alkyl-substituted benzothiazoles from the corresponding *bis*(2-nitrophenyl) disulfides was developed. The practical need for such an approach was associated with the importance of 2-methylbenzothiazole derivatives as key intermediates in the synthesis of cyanine dyes, fluorescent probes, and related functional molecules. Particular attention was paid to 2-methyl-5-(methylthio)benzothiazole, an important building block for analogues of infrared sensitizing dyes. Known approaches to this compound proved insufficiently suitable for scale-up because they involved zinc powder, acetic anhydride, heterogeneous reaction mixtures, intensive gas evolution, and the formation of large amounts of inorganic waste. Therefore, one of the aims of this work was to create an alternative protocol that would avoid these limitations and provide reliable access to the product on a large scale.

A stable and accessible *bis*(2-nitrophenyl) disulfide was selected as the starting material for the model study. Initially, sodium dithionite was tested, since it is a known reducing agent for nitroarenes and can potentially participate in transformations of the disulfide fragment. It was found that, in boiling acetic acid, sodium dithionite indeed afforded the target benzothiazole. However, the use of technical-grade reagent was accompanied by the formation of an undesirable impurity, namely the corresponding 2*H*-benzothiazole. This was most likely caused by sodium formate present as an impurity in technical sodium dithionite, which complicated further purification. Consequently, an alternative reagent was sought that would retain the ability to

promote the reductive-condensation process while being cheaper, more accessible, and more suitable for preparative use.

As a result of optimization, sodium sulfite was found to efficiently promote the conversion of the model *bis*(2-nitrophenyl) disulfide into 2-methyl-5-(methylthio)benzothiazole in acetic acid. The influence of the ratio of starting material, Na₂SO₃, and AcOH on the product yield was investigated. Increasing the amount of sodium sulfite improved the outcome up to a substrate/Na₂SO₃ ratio of 1:8, whereas further increase in the amount of reducing agent did not lead to a significant improvement. The amount of acetic acid was also optimized, allowing its excess to be reduced without loss of efficiency. Under the optimized conditions, the target product was obtained in 89% yield, and purification was achieved without column chromatography, using extraction followed by distillation under reduced pressure. The developed protocol was successfully scaled up to afford approximately 350 g of product in a single synthetic run.

After optimization of the model example, a broader series of *bis*(2-nitrophenyl) disulfides bearing different substituents in the aromatic ring was investigated. It was established that the efficiency of individual sulfur oxosalts strongly depends on the nature of the substrate. Although Na₂SO₃ was optimal for the model compound, sodium thiosulfate gave better results for other members of the series. The use of Na₂S₂O₃·5H₂O enabled the preparation of a range of 2-methyl-substituted benzothiazoles in high preparative yields. Importantly, the method was compatible with technical-grade starting materials and with mixtures of the corresponding *ortho*-nitrothiophenols and disulfides, which is of considerable practical importance for scalable synthesis. Methoxy-, methyl-, bromo-, and trifluoromethyl-substituted benzothiazoles were successfully obtained, including fluorinated derivatives that may serve as useful intermediates for conjugated systems and biologically active molecules.

The scope of the benzothiazole approach was further extended to other carboxylic acids. Replacement of acetic acid with formic or propionic acid enabled the synthesis of the corresponding 2*H*-benzothiazoles and 2-ethylbenzothiazoles. In addition, the compatibility of the reaction conditions with carboxylic acid and ester functionalities was demonstrated. Thus, the developed method is not limited to 2-

methyl derivatives but can be regarded as a general platform for the preparation of functionalized benzothiazoles with different substitution patterns. The products were formed in high yields, generally within the range of 78–90%, and could be purified by simple distillation or other preparatively convenient methods.

Based on the combined experimental results, a plausible mechanistic explanation of the benzothiazole-forming transformation was proposed. The process likely involves several interconnected stages: reduction of the *bis*(2-nitrophenyl) disulfide to the corresponding 2-aminothiophenol, formation of SO₂ or related sulfur-containing species in the acidic medium, activation of the carboxylic acid, and subsequent heterocyclization to form the benzothiazole core. Differences in the efficiency of Na₂SO₃, Na₂S₂O₄, Na₂S₂O₅, and Na₂S₂O₃ indicate that both the reducing ability of the reagent and its behavior under acidic conditions are important for successful reaction progress. The proposed mechanistic interpretation is not intended to provide a final description of all stages of the process, but it is consistent with the experimental observations and explains the key role of sulfur oxosalts.

A separate aspect of the benzothiazole part of the work was the investigation of the thermal stability of the starting nitro compounds. Since work with nitro-containing compounds, especially under heating and scale-up conditions, requires assessment of potential thermal risks, thermogravimetric analysis of commercial samples of the corresponding *bis*(2-nitrophenyl) disulfides was performed. For most compounds studied, the main mass-loss processes were observed in the range of approximately 220–310 °C, significantly above the temperatures used in the synthetic procedures. This indicates the absence of an obvious thermal conflict between the reaction conditions and the stability of most starting materials. At the same time, the trifluoromethyl-substituted compound showed gradual mass loss over a broad temperature range, indicating the need for additional study before further scale-up.

To gain further insight into the properties of the starting nitro disulfides, their cyclic voltammetric profiling was also performed. Substituted *bis*(2-nitrophenyl) disulfides combine two electroactive motifs within one molecule, namely the nitroaryl and disulfide fragments; therefore, their cathodic behavior was expected to be more complex than that of simple nitroarenes. The study was carried out in acetonitrile with

0.1 mol/L Et₄NBF₄ as the supporting electrolyte on a glassy-carbon electrode versus Ag/AgCl. It was found that all informative compounds exhibited multistage cathodic processes clearly distinct from the profiles of the blank electrolyte and nitrobenzene. For the more soluble compounds, semi-quantitative comparison of peak potentials and current responses was possible, whereas for poorly soluble compounds the analysis was limited to qualitative discussion of the positions of the main cathodic processes.

Comparison with nitrobenzene allowed tentative assignment of the main electrochemical events. The cathodic process near -1.1 V, whose position depended on the nature of the substituent, was mainly associated with nitro-group reduction. The more intense process around -1.7 V is consistent with reductive cleavage of the disulfide bond and may partially overlap with deeper stages of nitro reduction. Repeated scans showed that the principal cathodic features remained recognizable, although the current profile and reverse-wave region changed, which is consistent with a multistage electrode process followed by chemical transformations or surface effects. Thus, cyclic voltammetry confirmed that the investigated nitro disulfides do not behave as simple one-wave nitroarenes, but instead display complex redox behavior reflecting the presence of several electroactive centers in the molecule.

The second major direction of the dissertation was devoted to the synthesis of benzimidazoles from stable nitro-containing precursors. The initial idea was to extend the concept of sulfur oxosalt-mediated transformations from the benzothiazole series to the construction of the benzimidazole core. Unlike traditional approaches based on *ortho*-phenylenediamines, the proposed strategy involved *in situ* generation of the corresponding diamine through reduction of an *ortho*-nitroaniline or *ortho*-dinitrobenzene directly in a carboxylic acid medium. This approach is attractive from a practical standpoint because *ortho*-nitroanilines and *ortho*-dinitrobenzenes are generally more stable, easier to store, and often more accessible than the corresponding diamines.

At the initial stage of the benzimidazole study, sulfur oxosalts were screened in model reactions for benzimidazole-core formation from *ortho*-nitroaniline and *ortho*-dinitrobenzene. It was established that, in contrast to the benzothiazole series, Na₂S₂O₄ provided the best results. Sodium dithionite enabled the formation of model

benzimidazoles in high preparative yields, whereas other sulfur oxosalts were less efficient or unsuitable for this transformation. This difference is likely related to the distinct redox requirements for the reduction of *ortho*-nitroanilines and *ortho*-dinitrobenzenes compared with *bis*(2-nitrophenyl) disulfides. The results demonstrated that successful formation of the benzimidazole core requires a combination of sufficient reducing power and the ability of the reaction system to support subsequent cyclocondensation with the carboxylic acid.

After identifying the optimal promoter, the synthesis of benzimidazoles from *ortho*-dinitrobenzenes was investigated. This class of substrates is important because it can be regarded as a stable equivalent of *ortho*-phenylenediamines. In the presence of Na₂S₂O₄ and formic acid, *ortho*-dinitrobenzenes underwent reduction of both nitro groups to generate the corresponding diamine intermediates, which then participated in cyclocondensation to form the benzimidazole core. It was shown that the reaction is applicable to a series of substituted *ortho*-dinitrobenzenes and provides the corresponding benzimidazoles in good to high yields. Importantly, the method avoids the preliminary synthesis, purification, and storage of sensitive diamines, converting more stable nitro precursors directly into the target heterocycles.

Ortho-nitroanilines were then investigated as an even broader and more practically accessible class of starting materials. Such substrates can be obtained by various routes, including nucleophilic aromatic substitution of *ortho*-chloronitrobenzene derivatives or controlled nitration of the corresponding anilines. The developed conditions were found to be compatible with a broad range of substituents in the aromatic ring. Halogen-substituted *ortho*-nitroanilines afforded the corresponding benzimidazoles in high yields, which is important in view of the further use of such products in cross-coupling reactions and other functionalizations. Substrates bearing electron-withdrawing groups, including CF₃, CN, and acetyl groups, also participated successfully in the reaction. Electron-donating substituents, including methoxy and dimethylamino groups, did not prevent formation of the benzimidazole core and afforded the target products in good yields.

An important advantage of the method is its tolerance toward several functional groups. It was shown that the presence of a phenolic OH group, carboxyl, ester, and

acetyl functionalities does not interfere with the reaction. This expands the synthetic value of the approach, since such functional groups can serve as handles for further derivatization of the benzimidazole core. In addition, the preparation of *N*-substituted benzimidazoles from the corresponding *N*-substituted *ortho*-nitroanilines was demonstrated. These reactions also proceeded in preparatively useful yields, indicating the broader potential of the methodology for the synthesis of structurally diverse benzimidazole derivatives.

At the same time, several limitations of the developed approach were identified. Substrates containing a free hydroxymethyl or aldehyde group were incompatible with the reaction conditions. An attempt to extend the methodology to the synthesis of benzoxazoles from *ortho*-nitrophenol also did not lead to formation of the expected product, and the reaction stopped at the stage of an acyclic intermediate. These results are important for defining the actual scope of the method and indicate that the proposed system is most effective for the construction of benzimidazole and benzothiazole structures, whereas its transfer to other benzazole classes requires additional optimization. A plausible mechanistic explanation was also proposed for the benzimidazole series.

Taken together, the results of this dissertation expand the synthetic toolkit of benzazole chemistry and demonstrate that stable nitro-containing compounds can be effectively used as masked equivalents of unstable bifunctional intermediates. The developed approaches are relevant both for preparative synthesis of functionalized benzothiazoles and benzimidazoles and for the further development of one-pot reductive-cyclization methodologies in heterocyclic chemistry.

Key words: synthesis, heterocyclic compounds, benzazoles, benzothiazoles, benzimidazoles, *bis*(2-nitrophenyl) disulfides, *ortho*-nitroanilines, *ortho*-dinitrobenzenes, sulfur oxosalts, sodium dithionite, sodium sulfite, sodium thiosulfate, carboxylic acids, scale-up, cyclic voltammetry, thermogravimetric analysis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних та вітчизняних фахових журналах

1. **Puskov, V. O.**; Babii, S. B.; Adamenko, I. V.; Melnychuk, S. O.; Druzhenko, T. V.; Lyapunov, A. Y.; Popov, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. Practical One-Pot Synthesis of 2-Alkyl-Substituted Benzothiazoles from Bis(2-nitrophenyl)-disulfides. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, 28 (12), 4273–4280. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.4c00136>. *Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті.*
2. **Puskov, V. O.**; Lyapunov, A. Yu. Cyclic Voltammetric Profiling of Bis(2-nitrophenyl)Disulfides in a Benzothiazole Precursor Series. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* 2026, 24 (2), 21–26. <https://doi.org/10.24959/ophcj.26.360215>. *Особистий внесок здобувача: планування та проведення експерименту, інтерпретація даних експерименту.*

Тези доповідей на конференціях

1. **Puskov V.**; Babii, S.; Adamenko, I.; Melnychuk, S.; Druzhenko, T.; Lyapunov, A.; Popov, S.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. Single-step semi-industrial synthesis of 2-alkyl-substituted benzothiazoles. ACS Spring 2023, March 26-30, 2023, Indianapolis, Indiana, USA.
2. **Puskov V.**; Babii, S.; Lyapunov, A.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. One-step scalable access to benzo-fused imidazoles and oxazoles: A cost-effective and eco-friendly approach. ACS Fall 2025, August 17-21, 2025, Washington, D.C., USA.
3. **Puskov V.**; Babii, S.; Lyapunov, A.; Druzhenko, T.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. New frontiers in the multigram synthesis of benzo- and heteroannelated 1,3-azoles. ACS Spring 2026, March 22-26, 2026, Atlanta, Georgia, USA.

1. **Puskov, V. O.**; Babii, S. B. Druzhenko, T. V.; Lyapunov, A. Yu.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. Direct green synthesis of benzimidazoles from ortho-nitroanilines, ortho-dinitroanilines and carboxylic acids promoted by sulfur oxo salts. *ChemRxiv* **2026**, 2026. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15005066/v1>.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМАТИКА ТА ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ 2-ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗАЗОЛІВ (Літературний огляд).....	30
1.1. Бензазоли як важливий структурний елемент фармацевтичних препаратів	30
1.2 «Зелений» синтез 2-заміщених бензазолів.....	33
1.3 Застосування 2-заміщених бензазолів	58
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ 2-АЛКІЛЗАМІЩЕНИХ БЕНЗОТІАЗОЛІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НІТРОСУЛЬФІДНИХ ПРЕКУРСОРІВ ...	61
2.1 Синтез 2-алкілзаміщених бензотіазолів на основі <i>bis</i> (2-нітрофеніл)дисульфідів	61
2.2 Оцінка термічної стабільності <i>bis</i> (2-нітрофеніл)дисульфідів – прекурсорів бензотіазолів	70
2.3 Дослідження електрохімічної поведінки <i>bis</i> (2-нітрофеніл)дисульфідних прекурсорів методом циклічної вольтамперометрії	74
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ БЕНЗІМІДАЗОЛІВ З <i>ОРТО</i> -НІТРОАНІЛІНІВ ТА <i>ОРТО</i> -ДИНІТРОБЕНЗЕНІВ.....	81
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	91
4.1. Загальна частина	91
Розділ 4.2. Експериментальна частина до розділу 2.....	92
4.3. Експериментальна частина до розділу 3	98
ВИСНОВКИ.....	104
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	107
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AcOH	оцтова кислота
Ac ₂ O	оцтовий ангідрид
Ag/AgCl	хлоридсрібний електрод порівняння
BAIL	Brønsted acidic ionic liquid
CAN	церій(IV) амоній нітрат
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> ₆	дейтерований диметилсульфоксид
DSSC	dye-sensitized solar cell
Et	етил
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Et ₄ NBF ₄	тетраетиламоній тетрафлуороборат
FDA	U.S. Food and Drug Administration, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США
FD	діаграма Фроста
GCMS	газова хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням
Hex	гексан
<i>i</i> PrOAc	ізопропілацетат
LCMS	рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням
MeCN	ацетонітрил
SDS	натрій додецилсульфат
SO ₂	діоксид сірки
TМ	перехідний метал
TsOH	<i>para</i> -толуенсульфо кислота
VED	вольт-еквівалентна діаграма
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
δ	хімічний зсув
J	константа спін-спінової взаємодії
m/z	відношення маси іона до його заряду
ca.	приблизно
n.d.	не визначено

ВСТУП

Актуальність теми

Бензоконденсовані азоли, зокрема бензотіазоли та бензімідазоли, належать до найважливіших класів нітроген- і сульфуровмісних гетероароматичних сполук. Завдяки структурним особливостям бензотіазольні та бензімідазольні фрагменти широко представлені у структурах біологічно активних сполук, лікарських засобів, флуоресцентних барвників, сенсорних молекул, матеріалів для оптоелектроніки та проміжних продуктів тонкого органічного синтезу. Особливо важливим є те, що похідні бензотіазолу й бензімідазолу можуть виконувати роль як кінцевих функціональних молекул, так і універсальних будівельних блоків для подальшого створення складніших гетероциклічних систем.

Попри значний розвиток хімії бензазолів, практичний доступ до окремих функціоналізованих представників цього класу залишається обмеженим. Традиційні методи синтезу бензотіазолів часто ґрунтуються на використанні 2-амінотіофенолів, тоді як синтез бензімідазолів зазвичай потребує *орто*-фенілендіамінів. Такі вихідні речовини не завжди є достатньо стабільними, можуть окиснюватися під дією повітря, світла або температури, а їх одержання у функціоналізованому вигляді іноді потребує додаткових стадій. Крім того, низка відомих підходів передбачає застосування металевих відновників, дорогих або токсичних реагентів, жорстких умов, спеціальних активуючих агентів чи трудомісткого хроматографічного очищення. Ці фактори істотно знижують препаративну зручність методів і ускладнюють їх масштабування.

Особливої актуальності набуває розробка синтетичних підходів, які поєднують доступність вихідних речовин, відтворюваність, препаративну ефективність і технологічну простоту. У цьому контексті перспективною стратегією є використання стабільних нітровмісних попередників як прихованих еквівалентів відповідних амінотіофенолів або *орто*-фенілендіамінів. Такий підхід дозволяє уникнути попереднього виділення нестабільних біфункціональних інтермедіатів, генеруючи їх безпосередньо в реакційному середовищі. Поєднання стадії відновлення нітрогрупи з подальшою

внутрішньомолекулярною або міжмолекулярною гетероциклізацією відкриває шлях до одnoreакторного формування бензазольного ядра з простих і зручних у зберіганні вихідних сполук.

Оксосоли сірки є привабливими реагентами для реалізації такої концепції, оскільки вони є відносно доступними, технологічно зручними та здатними брати участь у відновних процесах. Крім того, у кислому середовищі вони можуть генерувати сірковмісні частинки, зокрема SO_2 , які потенційно здатні сприяти активації карбонових кислот і тим самим полегшувати подальше формування гетероциклічного ядра. Отже, застосування оксосолей сірки у середовищі карбонових кислот може забезпечити одночасне відновлення нітро-вмісного прекурсора та циклоконденсацію з утворенням бензотіазолів або бензімідазолів.

Таким чином, актуальність дисертаційної роботи визначається потребою у створенні простих, економічно доцільних, масштабованих методів синтезу бензотіазолів і бензімідазолів із доступних стабільних попередників. Розробка таких підходів має значення як для фундаментального розуміння реакційної здатності нітроароматичних сполук у присутності оксосолей сірки, так і для практичного одержання цінних гетероциклічних будівельних блоків, придатних для використання в медичній, матеріалознавчій та препаративній органічній хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетної науково-дослідницької теми кафедри супрамолекулярної хімії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка 23БФ07-01 «Розширення синтетично доступного хімічного простору органічних речовин для сучасного пошуку нових лікарських засобів»

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є розробка практичних, відтворюваних і масштабованих методів синтезу бензанельованих азолів із доступних нітровмісних прекурсорів.

Завдання дисертаційного дослідження:

1. Проаналізувати сучасні підходи до синтезу бензоконденсованих азолів, зокрема бензотіазолів і бензімідазолів, та визначити основні обмеження наявних методів.
2. Обґрунтувати можливість використання стабільних нітровмісних попередників як прихованих еквівалентів відповідних амініотіофенольних або діамінних інтермедіатів для одnoreакторного формування бензазольного ядра.
3. Розробити та оптимізувати умови синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів із *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів і карбонових кислот із використанням оксосолей сірки як відновно-промотуючих реагентів.
4. Встановити вплив природи оксосолі сірки, співвідношення реагентів, будови вихідного *bis*(2-нітрофеніл)дисульфиду та природи карбонової кислоти на ефективність формування бензотіазольного ядра.
5. Оцінити препаративну придатність і масштабованість розробленої бензотіазольної методології, зокрема, можливість одержання цільових продуктів у багатограмових кількостях без застосування трудомісткого хроматографічного очищення.
6. Дослідити термічну стабільність ключових нітровмісних попередників методом термогравіметричного аналізу з метою оцінки їхньої придатності до використання в реакціях, що проводяться за підвищеної температури.
7. Провести циклічне вольтамперометричне профілювання заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів та встановити основні особливості їхньої катодної поведінки в апротонному середовищі.
8. Розробити підхід до синтезу бензімідазолів із *орто*-динітробензенів та *орто*-нітроанілінів у присутності оксосолей сірки в середовищі карбонових кислот.
9. Визначити оптимальний відновно-промотуючий реагент для формування бензімідазольного ядра та дослідити область застосування розробленого методу для субстратів з електронодонорними й електроноакцепторними, замісниками.

10. Встановити обмеження «бензімідазольної» методології, зокрема щодо субстратів із функціональними групами, несумісними з реакційними умовами, та оцінити можливість перенесення підходу на інші бензозольні системи.

11. Запропонувати можливе механістичне пояснення формування бензотіазольного та бензімідазольного ядер у присутності оксосолей сірки й карбонових кислот на основі сукупності експериментальних спостережень.

Об'єкти дослідження: бензоконденсовані азольні системи, їхні прекурсори та продукти їх перетворень.

Предмет дослідження: методи синтезу бензоконденсованих азольних систем, напрямки їх перетворень, фізико-хімічні властивості одержаних сполук.

Методи дослідження: органічний синтез; інструментальні методи визначення структури та чистоти синтезованих сполук (спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , мас-спектрометрія, хроматографія); аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

Наукова новизна отриманих результатів

- У дисертаційній роботі розроблено нові практичні підходи до синтезу бензотіазолів та бензімідазолів із доступних стабільних нітровмісних попередників у середовищі карбонових кислот за участю оксосолей сірки.
- Уперше показано, що *bis*(2-нітрофеніл)дисульфіді можуть бути ефективно використані як стабільні попередники 2-амінотіофенолів для однореакторного синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів у середовищі карбонових кислот без попереднього виділення амінотіофенольних інтермедіатів.
- Визначено, що оксосолі сірки можуть відігравати ключову роль у формуванні бензотіазольного ядра з *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів. Показано, що ефективність реакції істотно залежить від природи оксосолей сірки.
- Уперше розроблено масштабований синтез 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу з *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів в системі

$\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{AcOH}$, який дозволяє одержувати цільовий продукт із високим виходом без застосування цинкового порошку, оцтового ангідриду та колонкової хроматографії.

- Показано можливість поширення розробленого бензотіазольного підходу на різні карбонові кислоти. Уперше в межах єдиної методології з *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів одержано 2*H*-, 2-метил- та 2-етилзаміщені бензотіазоли, включаючи сполуки з метокси-, метил-, бром-, трифторметил-, карбоксильною та естерною групами.
- Уперше для серії вихідних *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів, використаних у синтезі бензотіазолів, проведено порівняльну оцінку термічної стабільності методом термогравіметричного аналізу. Встановлено, що для більшості досліджених сполук основні процеси термічного розкладу відбуваються за температур, істотно вищих за робочі температури синтетичних процедур.
- Уперше проведено циклічне вольтамперометричне профілювання заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів у апротонному середовищі. Встановлено, що ці сполуки демонструють багатостадійну катодну поведінку, яка не зводиться до простого однохвильового відновлення нітроарену й відображає наявність у молекулі як нітроарильного, так і дисульфідного електроактивних фрагментів.
- Уперше показано, що *орто*-нітроаніліни та *орто*-динітробензени можуть бути використані як стабільні попередники *орто*-фенілендіамінів для однореакторного синтезу бензімідазолів у середовищі мурашиної кислоти за участю $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.
- Вперше встановлено принципову відмінність між бензотіазольною та бензімідазольною серіями щодо оптимального відновно-промотуючого реагенту. Показано, що для формування бензімідазольного ядра найефективнішим є $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, тоді як Na_2SO_3 і $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, ефективні в бензотіазольній серії, не забезпечують аналогічної результативності для бензімідазолів.

- Розроблено новий препаративний метод синтезу функціоналізованих бензімідазолів із *орто*-нітроанілінів та *орто*-динітробензенів, сумісний з електронодонорними, електроноакцепторними, галогенними, карбоксильними, естерними, ацетильними та іншими функціональними групами.
- На основі сукупності експериментальних даних запропоновано можливе механістичне пояснення формування бензотіазольних і бензімідазольних ядер у присутності оксосолей сірки та карбонових кислот, яке включає *in situ* відновлення нітровмісного попередника, утворення сірковмісних активуючих частинок у кислому середовищі та подальшу циклоконденсацію з карбоною кислотою.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні препаративно зручних, відтворюваних і масштабованих методів синтезу функціоналізованих бензотіазолів та бензімідазолів із доступних стабільних нітровмісних попередників. Запропоновані підходи дозволяють уникнути використання малостабільних 2-амінотіофенолів та *орто*-фенілендіамінів, оскільки відповідні біфункціональні інтермедіати генеруються безпосередньо в реакційному середовищі.

Розроблений метод синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів із *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів придатний для препаративного застосування та масштабування. На прикладі 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу показано можливість одержання приблизно 350 г продукту за один синтетичний цикл. Метод не потребує використання цинкового порошку, оцтового ангідриду та колонкової хроматографії, а продукти в багатьох випадках можуть бути очищені перегонкою за зниженого тиску або іншими простими методами.

Важливо, що бензотіазольна методологія допускає використання вихідних речовин технічної чистоти та сумішей відповідних *орто*-нітротіофенолів і дисульфідів без істотного зниження ефективності. Це підвищує технологічну привабливість підходу та робить його придатним для одержання будівельних

блоків для синтезу ціанінових барвників, флуоресцентних зондів, функціональних матеріалів і потенційно біоактивних сполук.

Розроблений синтез бензімідазолів із *орто*-нітроанілінів та *орто*-динітробензенів у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ і мурашиної кислоти є практичною альтернативою методам, що використовують *орто*-фенілендіаміни. Процедура сумісна з електронодонорними, електроноакцепторними, галогенними та іншими функціональними замісниками й може бути застосована для препаративного одержання широкого набору бензімідазольних похідних.

Одержані дані термогравіметричного аналізу *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів є корисними для оцінки безпечності роботи з нітровмісними попередниками під час нагрівання та масштабування. Результати циклічної вольтамперометрії доповнюють характеристику цього класу сполук і можуть бути використані для подальшого вивчення їхньої редокс-поведінки та реакційної здатності.

Апробація матеріалів дисертації

Результати досліджень представлено на Міжнародній науковій конференції *ACS Spring 2023* (2023, Indianapolis, Indiana, USA), Міжнародній науковій конференції *ACS Fall 2025* (2025, Washington, D.C., USA), Міжнародній науковій конференції *ACS Spring 2026* (2026, Atlanta, Georgia, USA).

Публікації за темою дисертації

Опублікована 1 стаття в провідному міжнародному фаховому журналі (Q1), 1 стаття у вітчизняному фаховому журналі та 3 тези доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях. Додатково результати роботи висвітлені в 1 статті, розміщеній як препринт на open-access ресурсі ChemRxiv (<https://chemrxiv.org/>).

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дисертаційного дослідження. Формування підтем наукової роботи, постановка задач, вибір об'єктів та методів дослідження, планування експериментів, реалізація основного обсягу експериментальної роботи, інтерпретація і узагальнення результатів та встановлення структури синтезованих сполук було здійснено особисто здобувачем. Постановку завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим

керівником к. х. н., ст. н. співр. Ляпуновим О. Ю., а також д.х.н., проф. Волочнюком Д. М. та д.х.н Рябухіним С. В. Підготовка статей до друку та аналіз масиву спектральних даних здійснювалися спільно з Друженко Т. В. В окремих дослідженнях брали участь: Бабій С. Б., Адаменко І. В., Мельничук С. О., Попов С. В. Використані в дисертації результати, ідеї та гіпотези інших авторів мають відповідні посилання та використовуються для підтвердження ідей здобувача.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 135 сторінках і складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків та переліку використаних джерел (221 найменування). Робота містить 9 рисунків, 23 схеми та 4 таблиці.

У **першому розділі** узагальнено літературні дані щодо значення бензоконденсованих азолів, зокрема бензотіазолів, бензімідазолів і бензоксазолів, у сучасній органічній, медичній та матеріалознавчій хімії. Розглянуто основні підходи до синтезу 2-заміщених бензазолів, включаючи конденсаційні, окиснювальні, каталітичні, безметалеві та екологічно орієнтовані методи. Особливу увагу приділено перевагам і обмеженням відомих синтетичних стратегій, що дозволило обґрунтувати доцільність розробки нових практичних підходів до формування бензотіазольних і бензімідазольних систем із доступних стабільних попередників.

У **другому розділі** наведено результати розробки та оптимізації синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів із *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів у середовищі карбонових кислот за участю оксосолей сірки. Описано вибір модельного субстрату, оптимізацію співвідношення реагентів, порівняння ефективності різних оксосолей сірки та поширення методології на низку функціоналізованих субстратів. Показано можливість масштабування синтезу 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу до сотень грамів за один синтетичний цикл, а також одержання 2*H*-, 2-метил- і 2-етилзаміщених бензотіазолів. У цьому ж розділі наведено результати термогравіметричного аналізу вихідних нітросполук та циклічного вольтамперометричного дослідження заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів.

У **третьому розділі** описано розробку методу синтезу бензімідазолів із *орто*-динітробензенів та *орто*-нітроанілінів у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ у середовищі мурашиної кислоти. Наведено обґрунтування підходу, результати скринінгу оксосолей сірки, дослідження області застосування реакції для субстратів з електронодонорними та електроноакцепторними замісниками, а також визначено основні обмеження методології. Запропоновано можливе механістичне пояснення формування бензімідазольного ядра через *in situ* відновлення нітропопередників до відповідних *орто*-фенілендіамінів і подальшу циклоконденсацію з карбоною кислотою.

У **четвертому розділі** наведено експериментальну частину роботи. Описано використані реагенти, розчинники, прилади та методи аналізу, загальні процедури синтезу бензотіазолів і бензімідазолів, умови термогравіметричного аналізу та циклічної вольтамперометрії. Подано препаративні методики, умови виділення й очищення синтезованих сполук, а також аналітичні характеристики отриманих продуктів.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМАТИКА ТА ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ПОБУДОВИ 2- ЗАМІЩЕНИХ БЕНАЗОЛІВ (Літературний огляд)

1.1. Бензазоли як важливий структурний елемент фармацевтичних препаратів

Бензазоли належать до важливих класів бензоконденсованих гетероароматичних сполук, у яких бензенове кільце анельоване з азольним фрагментом. Найбільш поширеними представниками цього сімейства є бензімідазоли, бензоксазоли та бензотіазоли, що містять у складі п'ятичленного гетероциклу відповідно N,N-, N,O- або N,S-комбінацію гетероатомів. Завдяки поєднанню ароматичності, планарної будови, наявності донорних та акцепторних центрів, а також здатності до міжмолекулярних взаємодій ці каркаси широко використовуються у дизайні біологічно активних сполук.

Особливе значення бензазольних систем у медичній хімії пов'язане з їхньою здатністю виступати структурними біоізостерами пуринових основ, зокрема аденіну та гуаніну [1–4]. Такі фрагменти можуть ефективно взаємодіяти з біомакромолекулами, брати участь у водневому зв'язуванні, π - π -взаємодіях і координації з активними центрами біологічних мішеней. Це зумовлює часте використання бензазольних ядер у структурі низькомолекулярних лікарських засобів і сполук-лідерів. Зокрема, бензімідазольне ядро є одним із найпоширеніших серед бензазольних фрагментів і багаторазово трапляється в препаратах-малих молекулах, зареєстрованих у базах лікарських засобів [5].

Фармакологічний потенціал бензазолів охоплює широкий спектр біологічної активності. Для похідних бензімідазолу, бензоксазолу та бензотіазолу описано антибактеріальні [6], протигрибкові [7], протипухлинні [8], протизапальні [11], антигельмінтні [12] та протидіабетичні властивості [10], а також активність як інгібіторів α -амілази [13] і лігандів рецепторів ангіотензину [9]. Крім того, бензазольні фрагменти входять до складу численних сполук із різною фармакологічною дією, що підтверджує їхню значущість як універсальних структурних мотивів у сучасній медичній хімії [14, 15]. На

Рисунку 1.1 зображено комерційно значущі лікарські засоби, що включають бензотіазол, бензімідазол, бензоксазол.

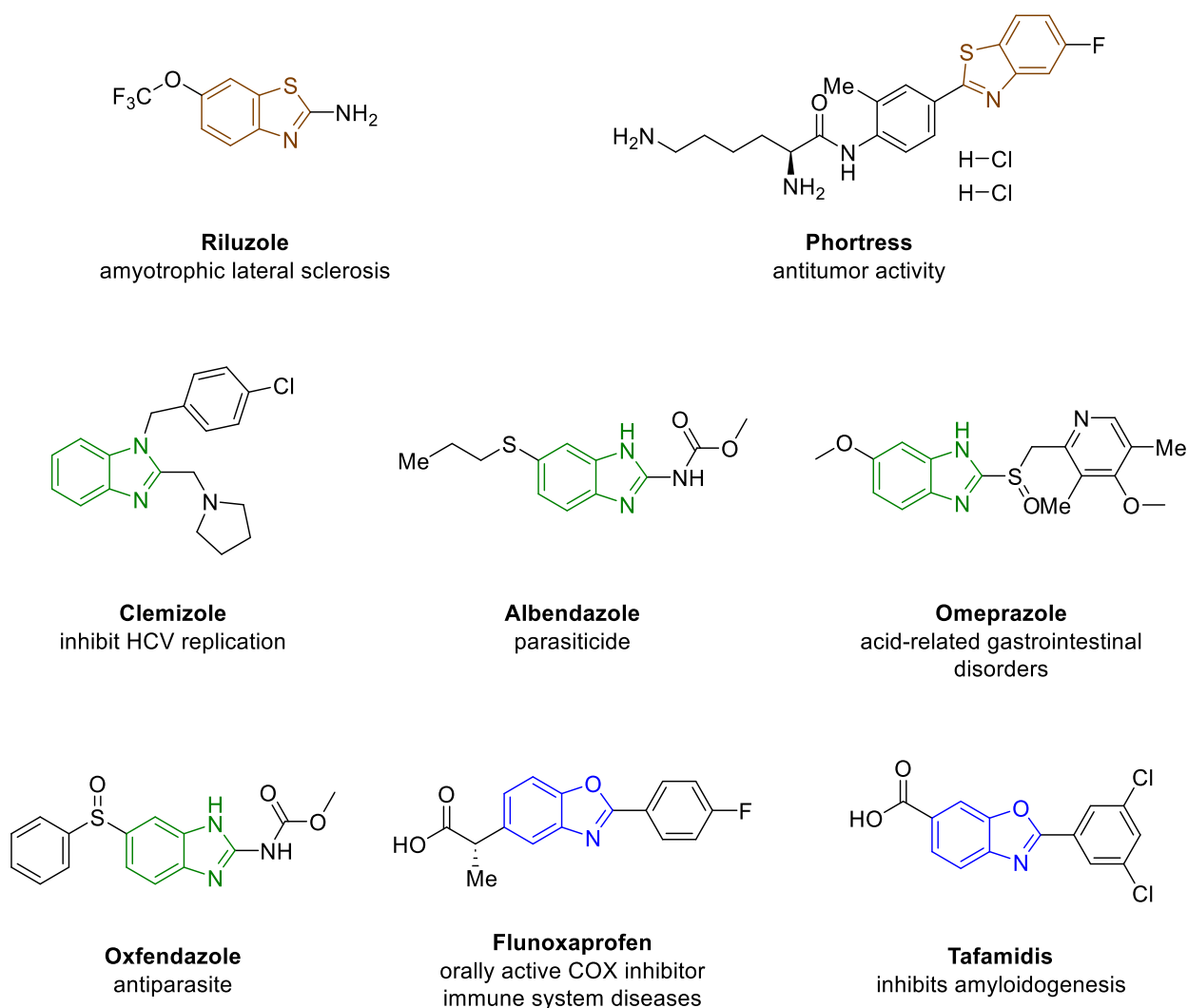


Рисунок 1.1. Деякі комерційні препарати, що містять похідні бензотіазолу, бензімідазолу та бензоксазолу

Наявність бензасольних фрагментів у структурі комерційно значущих лікарських засобів зумовлює постійну потребу в ефективних методах їх синтезу. Особливо важливими є підходи до одержання 2-заміщених бензасолів, оскільки саме замісник у положенні 2 істотно впливає на фізико-хімічні властивості, біологічну активність, метаболічну стабільність і можливості подальшої функціоналізації молекули. Тому розробка універсальних, препаративно зручних і масштабованих методів синтезу 2-заміщених бензімідазолів, бензоксазолів і бензотіазолів залишається актуальним завданням органічної та медичної хімії.

Традиційно 2-заміщені бензасоли одержують конденсацією відповідних *орто*-заміщених анілінів, зокрема *орто*-фенілендіамінів, *орто*-амінофенолів або

орто-аміногіофенолів, з карбоновими кислотами, альдегідами, нітрилами, ізоціанатами чи іншими електрофільними реагентами (**Рисунок 1,2**) [16–18]. Такі підходи є загальновідомими та часто забезпечують добрі результати в лабораторному синтезі, однак їхня практична придатність значною мірою залежить від доступності вихідних біфункціональних субстратів, сумісності функціональних груп і умов проведення реакції.

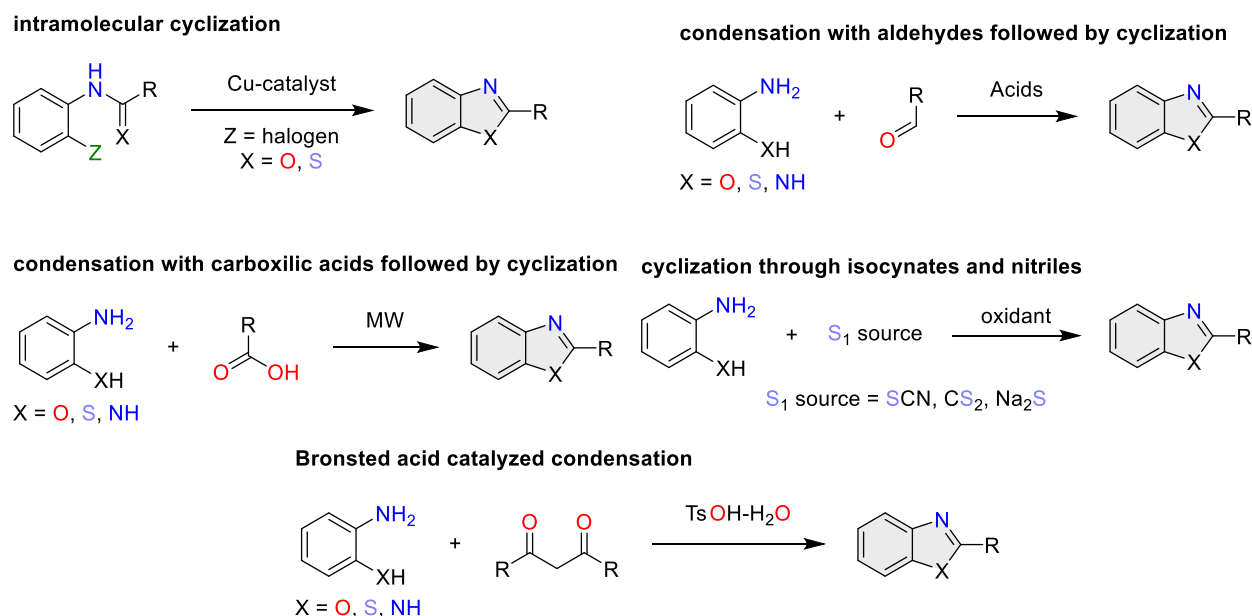


Рисунок 1.2. Різні шляхи синтезу 2-заміщених бензозолів

Однак багато традиційних методів синтезу 2-заміщених бензозолів мають суттєві практичні обмеження. До них належать використання екологічно небажаних або токсичних каталізаторів, дорогих реагентів, небезпечних органічних розчинників, жорстких реакційних умов, тривалий час перетворення та утворення значної кількості відходів [19–22]. Такі недоліки особливо важливі з погляду препаративного синтезу, оскільки ускладнюють масштабування, знижують технологічну привабливість процесів і створюють додаткове екологічне навантаження.

У цьому контексті значного розвитку набули підходи, що ґрунтуються на принципах зеленої хімії та спрямовані на зменшення кількості відходів, підвищення селективності реакцій, використання безпечніших розчинників і застосування каталізаторів, придатних до повторного використання [23]. Для синтезу бензозолів описано низку екологічно орієнтованих стратегій, зокрема використання гетерогенних нанокаталізаторів на основі оксидів і гідроксидів

металів [24–26], галогенідів металів і нітратних солей [24, 27–39], solvent-free умов і реакцій за кімнатної температури [40–46], солей амонію [28, 29, 47–50], поверхнево-активних речовин у водному середовищі [51, 52], іонних рідин, мікрохвильового та ультразвукового опромінення [40, 53–55], неметалевих каталізаторів [56–62], кислот Бренстеда [63–71], а також некаталітичних підходів [72].

З огляду на фармакологічну значущість бензазольних похідних [7, 8, 73–83] та практичні переваги екологічно орієнтованих синтетичних методів, подальший аналіз доцільно зосередити на сучасних підходах до одержання 2-заміщених бензазолів. Особливу увагу при цьому слід приділити методам, що дозволяють проводити формування бензазольного ядра за м'якших умов, із використанням доступних реагентів, безпечніших реакційних середовищ і процедур, потенційно придатних для препаративного застосування. Саме такі підходи становлять основу для подальшого порівняння з методологіями, розробленими в межах цієї дисертаційної роботи.

1.2 «Зелений» синтез 2-заміщених бензазолів

Зелений синтез передбачає одержання хімічних продуктів із використанням підходів, що мінімізують або повністю усувають застосування токсичних речовин, зменшують кількість відходів і підвищують безпечність хімічних процесів. У синтетичній органічній хімії до таких підходів належать використання екологічно прийнятних розчинників, іммобілізованих і багаторазово використовуваних каталізаторів, органокаталізу, мікрохвильового опромінення, фотохімічної активації, реакцій за підвищеного тиску, а також безрозчинникових умов.

Синтез 2-заміщених бензазолів **1.5–1.7** зазвичай ґрунтується на взаємодії 2-гетероатомзаміщених анілінів **1.1** – 2-аміноанілінів, 2-гідроксианілінів і 2-меркаптоанілінів, які містять відповідно *N,N*-, *N,O*- та *N,S*-бінуклеофільні фрагменти – з альдегідами **1.2** за різних екологічно орієнтованих умов (**Схема 1.1**). У загальному випадку реакція починається з утворення альдиміну **1.3**, після чого відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з формуванням

дигідробензасольного інтермедіату **1.4** та подальше окиснення до відповідних ароматичних бензасолів **1.5–1.7**.

У деяких випадках у реакціях *орто*-фенілендіамінів з альдегідами утворюються 1,2-дизаміщені бензімідазоли **1.10**. Їх формування може відбуватися через проміжне утворення *N,N'*-дигензіліден-*о*-фенілендіаміну **1.8**, подальшу внутрішньомолекулярну циклізацію до дигідробензімідазолу **1.9** та завершальну ароматизацію, що включає депротонування і 1,3-гідридний зсув.

Реакції між 2-гетероатомзаміщеними анілінами **1.1** та альдегідами **1.2** можуть проводитися у водному середовищі, що підкреслює їхній екологічний потенціал. Вода є одним із найбільш привабливих «зелених» розчинників, оскільки вона безпечна, нетоксична, доступна та сприятлива з погляду впливу на навколишнє середовище [84, 85].

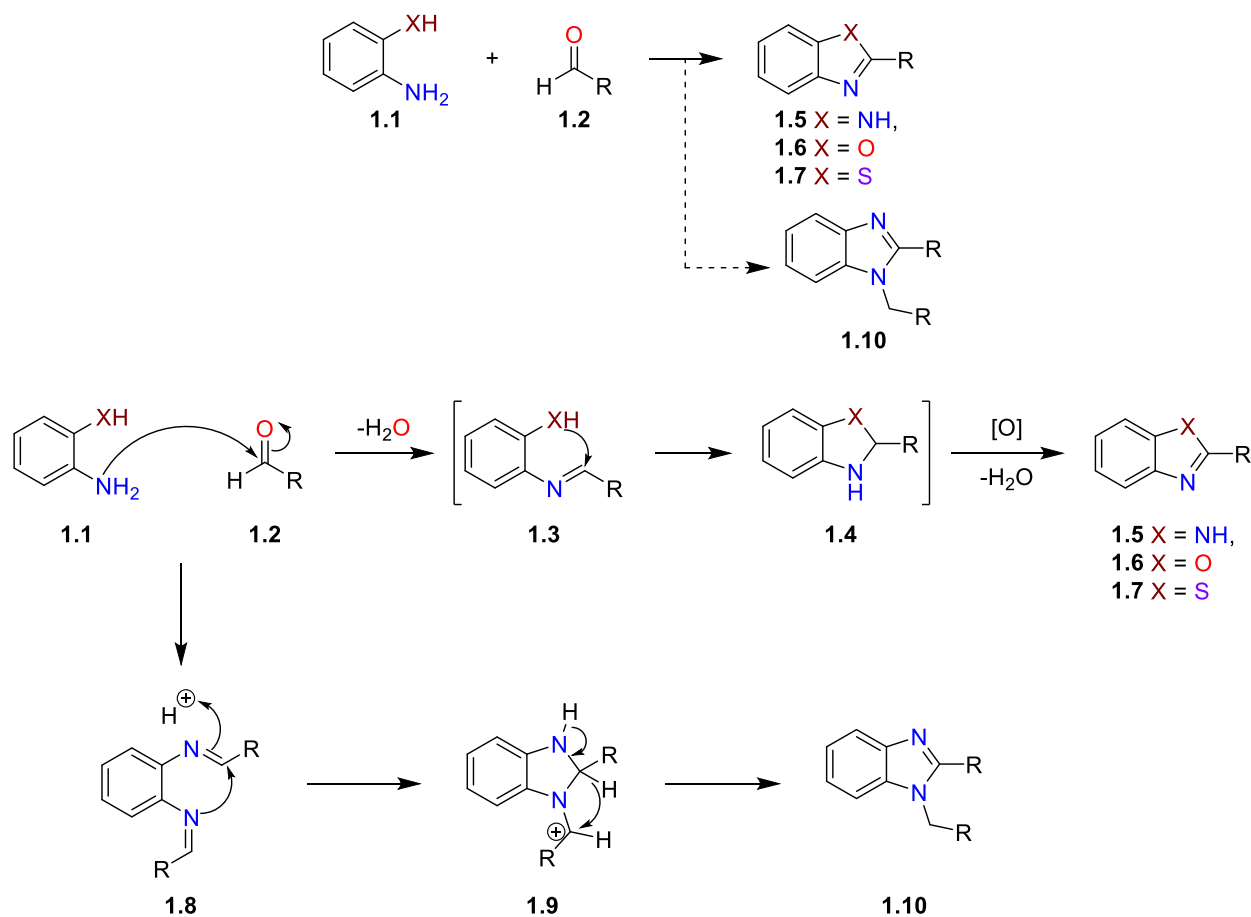


Схема 1.1. Запропонований механізм утворення 2-заміщених азолів шляхом реакції конденсації

Бахрамі та співавт. використали додецилсульфат натрію (SDS) як поверхнево-активний каталізатор, а персульфат амонію ((NH₄)₂S₂O₈) як

окиснювальний реагент у водному середовищі при 25 °C і розробили простий підхід до синтезу 2-заміщених бензімідазолів **1.5** та 2-заміщених бензотіазолів **1.7** [86]. Гідрофобне ядро міцел SDS сприяє концентруванню 1,2-фенілендіаміну **1.1** та арилальдегіду **1.2** у водному розчині, що полегшує перебіг реакції та підвищує її ефективність (**Схема 1.1**).

Реакції без використання розчинників також привертають значну увагу як екологічно прийнятний напрям органічного синтезу. В останні роки такі процеси зазнали істотного розвитку, оскільки вони відповідають низці принципів зеленої хімії. Solvent-free підхід усуває потребу в органічних розчинниках і дозволяє проводити реакції без додаткового рідкого середовища. Це не лише зменшує кількість відходів, але й знижує енергоспоживання та ризики, пов'язані з використанням летких або токсичних хімічних речовин [87, 88].

Карамі та співавт. описали високоселективний метод синтезу бензімідазолів **1.5** шляхом взаємодії *o*-фенілендіамінів **1.1** з ароматичними альдегідами **1.2** у присутності полі(4-вінілпіридин)-трифторметансульфонової кислоти (**Схема 1.1**) [89]. Цей підхід має низку переваг, зокрема короткий час реакції, м'які умови, високі виходи, використання економічно доступного та малотоксичного каталізатора, простоту виконання й легкість обробки реакційної суміші. Важливо, що реакції відбувалися без використання розчинника, а каталізатор можна було застосовувати повторно в кількох циклах. Різноманітні заміщені ароматичні альдегіди, що містили як електронодонорні, так і електроноакцепторні групи, ефективно перетворювалися на відповідні похідні бензімідазолу з високими виходами. Крім того, у цьому підході можуть бути використані й аліфатичні альдегіди.

Барберо та співавт. застосували *орто*-бензолдисульфонімід для ефективного каталізу реакції 2-амінотіофену та 2-амінофену з різними альдегідами [90]. Реакції проводили при 50 °C без використання розчинників, що забезпечувало високі виходи відповідних бензоконденсованих азолів **1.6** та **1.7** (**Схема 1.1**). Каталізатор легко вилучався з реакційної суміші та міг бути повторно використаний у чотирьох послідовних циклах без помітного зниження каталітичної активності.

Бахрамі та співавт. використали систему $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CAN}$ як м'який і високоефективний реагент для синтезу бензімідазолів **1.5** та бензотіазолів **1.7** із 1,2-фенілендіамінів **1.1** ($\text{X} = \text{NH}$) або 2-амінотіофенолу **1.1** ($\text{X} = \text{S}$) відповідно та широкого набору арилальдегідів **1.2** (Схема 1.1) [91]. Перевагами цього підходу є відсутність розчинника, екологічна прийнятність, доступність реагентів і висока хемоселективність, що робить його корисним доповненням до наявних методів синтезу похідних бензімідазолу та бензотіазолу **1.5** і **1.7**. Водночас протокол має певні обмеження. Бутаналь як аліфатичний альдегід, а також фурфурол давали лише низькі або помірні виходи бажаних продуктів. Дослідження ролі компонентів системи показало, що фактичним окисником є Ce(IV) , а не H_2O_2 . За відсутності Ce(IV) реакція проходила дуже повільно й не забезпечувала повного утворення продукту навіть через 10 год. У цьому випадку єдиним продуктом була відповідна імінопохідна.

Шаргі та співавт. показали, що система TsOH /графіт може бути використана як каталізатор конденсації *o*-фенілендіаміну **1.1** з різними альдегідами **1.2** для одержання бензімідазолів **1.5** та **1.10** без використання розчинників (Схема 1.1) [92]. Усі реакції проходили протягом 15–180 хвилин. Графіт легко відокремлювався простою екстракцією та міг бути повторно використаний у присутності TsOH без втрати активності. Ймовірно, TsOH виконує функцію ко-активатора, надаючи протони для різних стадій реакції, зокрема дегідратації або регенерації депротонованих поверхневих вуглецевих груп для наступних каталітичних циклів. Додатковою перевагою графіту є можливість його регенерації після простого промивання етилацетатом або EtOH , що підвищує економічну привабливість процесу. Реакції за участю субстратів з електроноакцепторними групами проходили повільніше, ніж у випадку електронозбагачених аналогів; за виходами альдегіди з електронодонорними групами також виявилися ефективнішими.

Загалом каталізатори дозволяють проводити хімічні реакції з вищою енергоефективністю. Хоча це часто зумовлено насамперед економічними міркуваннями, а не лише екологічними вимогами, гетерогенні каталізатори відіграють важливу роль у зниженні енергоємності промислових хімічних

процесів. Просте відокремлення та повторне використання каталізаторів є суттєвою перевагою з позицій зеленої хімії, оскільки забезпечує вищу сталість процесів порівняно з гомогенними каталітичними системами. Окрім мінімізації енергоспоживання та можливості регенерації, гетерогенні каталізатори істотно сприяють підвищенню екологічної прийнятності сучасних синтетичних технологій [93].

У спорідненому підході *Шаргі* використав систему *N,N*-диметиланілін/графіт як ефективний каталізатор конденсації між *орто*-фенілендіаміном **1.1** та різними альдегідами **1.2** для одержання бензімідазолів **1.5** [92]. Усі реакції давали відповідні бензімідазоли **1.5** з високими виходами протягом 3–20 год. Тривалість реакції залежала від природи замісників у субстратах. Альдегіди з електроноакцепторними групами реагували повільніше, ніж електронозбагачені аналоги. Водночас істотної різниці у виходах реакції конденсації для електронозбагачених та електронодефіцитних альдегідів не спостерігалось.

Протягом останнього десятиліття іонні рідини (ІР) привернули значну увагу завдяки своїм унікальним фізичним властивостям, зокрема нелеткості, високій термічній стабільності та здатності розчиняти різні солі. Окрім ролі розчинників, ІР можуть виконувати кілька функцій у каталітичних процесах – діяти як каталізатори, співкаталізатори, промотори або ліганди. Завдяки цьому вони розглядаються як перспективні компоненти для створення більш сталих каталітичних технологій [94].

Було розроблено ефективний і екологічно прийнятний гетерогенний кислотний іонорідинний гель Бренстеда (BAIL) для solvent-free синтезу бензазолів **1.5–1.7** шляхом взаємодії ароматичних альдегідів **1.2** з 2-заміщеними анілінами **1.1**. У присутності каталітичної кількості гелю BAIL цільові продукти було отримано з високими виходами, до 98% [63]. У запропонованому механізмі реакції (Схема 1.2) гель BAIL відіграє ключову роль: перша стадія, ймовірно, включає протонування карбонільного атома кисню бензальдегіду активними центрами $-\text{SO}_3\text{H}$ на поверхні каталізатора. Далі активований альдегід реагує з аміногрупою субстрату з утворенням проміжного продукту, дегідратація якого

приводить до іміну **1.3**. Наступна взаємодія групи XH з іміновим фрагментом у **1.3** спричиняє циклізацію з утворенням інтермедіату **1.4**. Завершальна ароматизація **1.4** відбувається шляхом окиснення атмосферним киснем в умовах реакції з утворенням цільового бензазолу.

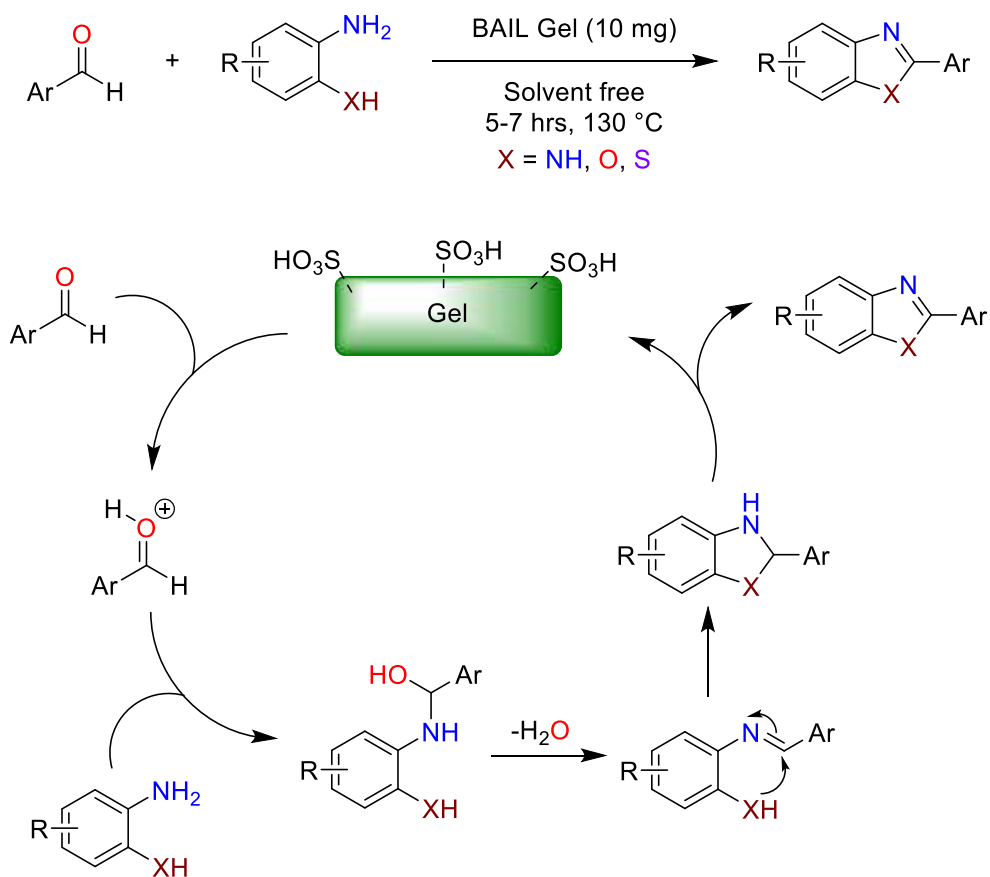


Схема 1.2. Роль наночастинок гелю BAIL в утворенні бензазолів

Нгуєн та співавт. розробили ефективний та екологічно прийнятний метод синтезу 2-арилбензімідазолів **1.5**, 2-арилбензоксазолів **1.6** та 2-арилбензотіазолів **1.7**, що каталізується кислою іонною рідиною на основі фосфонієвої солі. Метод ґрунтується на конденсації *орто*-фенілендіамінів **1.1** (X = NH), *о*-амінофенолу **1.1** (X = O) та *о*-амінотіофенолу **1.1** (X = S) з альдегідами **1.2** відповідно [95]. Реакції характеризувалися високими виходами, широкою областю застосування та м'якими умовами проведення. Каталізатор – трифеніл(бутил-3-сульфоніл)фосфонію толуолсульфонат – було синтезовано за одну стадію з недорогих і доступних попередників. Ця іонна рідина ефективно працювала з різними субстратами та реагентами, а також демонструвала високу стабільність, зберігаючи каталітичну активність після чотирьох циклів повторного використання. Важливою перевагою процесу є проста процедура обробки

реакційної суміші, яка дозволяє одночасно виділити цільові продукти та регенерувати іонорідинний каталізатор.

Проведення хімічних реакцій за кімнатної температури також є корисним підходом до зменшення енергоспоживання та мінімізації ризиків для працівників хімічних виробництв. Крім того, зниження температури реакції часто сприяє підвищенню селективності утворення цільового продукту, зменшуючи перебіг небажаних побічних процесів. Водночас за кімнатної температури кінетика реакції може істотно сповільнюватися, що потребує ретельного вибору каталізатора з достатньо високою активністю та низьким енергетичним бар'єром для забезпечення прийнятної швидкості перетворення без додаткового нагрівання. Каталізатори, які використовують у таких процесах, можуть бути як гомогенними, так і гетерогенними [96, 97].

Праманик та співавт. запропонували доступний і екологічно прийнятний метод синтезу 2-арил-1-арилметил-1*H*-бензімідазолів **1.10** шляхом конденсації *орто*-фенілендіамінів **1.1** з різними заміщеними ариальдегідами **1.2** [98]. Як реакційне середовище було використано відносно безпечний органічний розчинник етанол, а як багаторазовий гетерогенний твердий кислотний каталізатор систему сірчана кислота/оксид алюмінію. До переваг цього методу належать високі виходи продуктів, добра чистота цільових сполук, використання менш токсичної нанесеної кислоти Бренстеда як доступного, придатного до регенерації та економічно ефективного каталізатора, а також мінімальне вилуговування активного компонента й утворення нешкідливих побічних продуктів. На основі експериментів з ізотопним міченням було запропоновано ймовірний механістичний шлях, який пояснює каталітичну дію системи $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$. Згідно з цим механізмом, реакція включає кислотно-промотовану внутрішньомолекулярну транслокацію атома гідрогену з подальшим депротонуванням, як показано на **Схемі 1.3**.

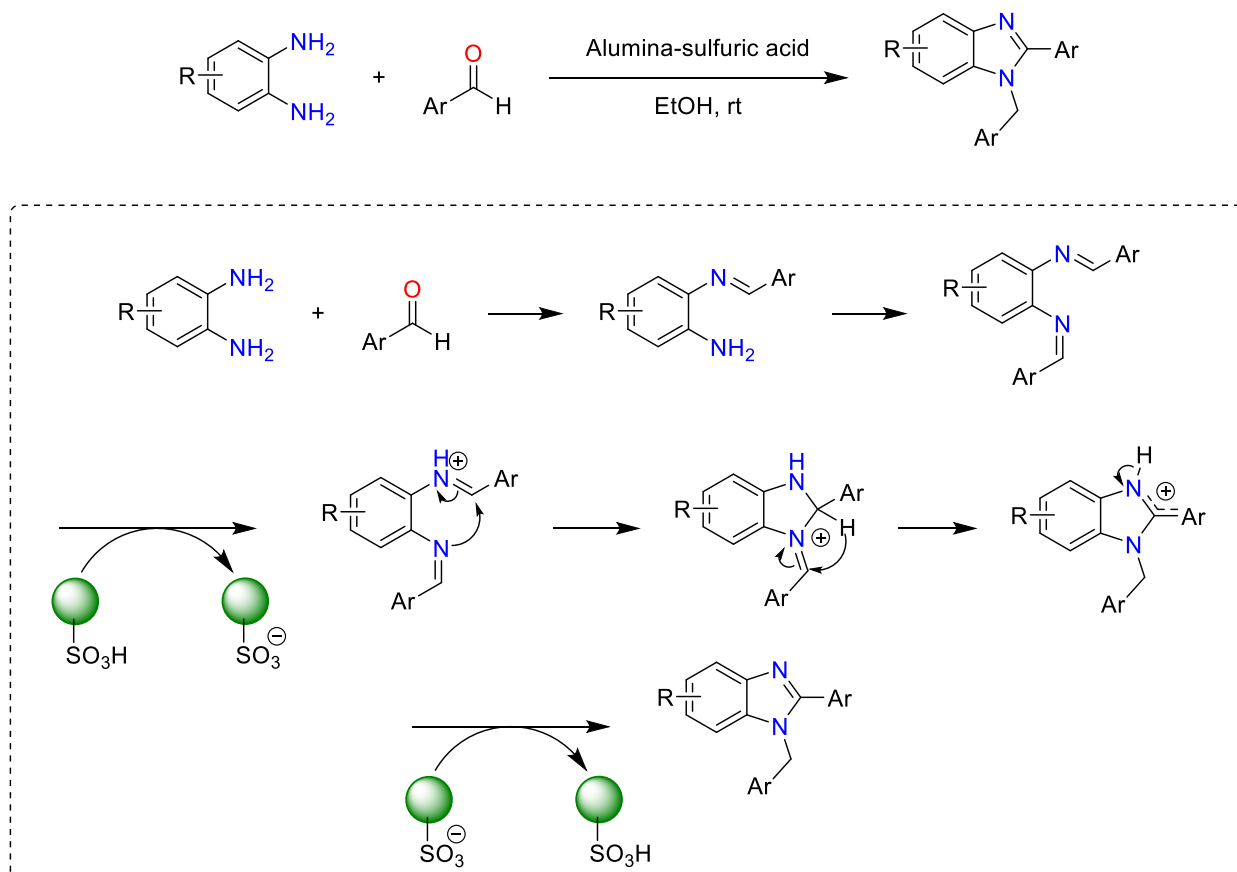


Схема 1.3. Механістичний шлях утворення **1.10** у присутності сірчаної кислоти / оксиду алюмінію

Шитол використав хлорсульфонову кислоту (ClSO_3H) як каталізатор для синтезу 2-арил-1-арилметил-1*H*-бензімідазолів **1.10** шляхом взаємодії *орто*-фенілендіамінів **1.1** з різними заміщеними ариальдегідами **1.2** [99]. Реакції проходили за кімнатної температури протягом короткого часу та забезпечували помірні або високі ізолювані виходи цільових продуктів, що робить цей метод практичним і економічно привабливим.

Нанокаталізатори розглядають як перспективні каталітичні системи завдяки їхній підвищеній активності, стабільності, довговічності, можливості повторного використання, ефективному відокремленню від реакційної суміші та економічній доцільності. Із використанням нанокаталізаторів було успішно одержано різноманітні функціоналізовані бензазоли шляхом взаємодії 2-заміщених анілінів з ароматичними, аліфатичними та гетероциклічними альдегідами [100].

Кумар та співавт. описали синтез β -карболіновмісних похідних бензазолів **1.5–1.7** шляхом взаємодії алкіл 1-форміл-9*H*-піридо[3,4-*b*]індол-3-карбоксилату

1.2 (Ar = β -карболін) з відповідним *орто*-фенілендіаміном **1.1** (X = NH), 2-амінофенолом **1.1** (X = O) або 2-амінотіофенолом **1.1** (X = S) у присутності наночастинок ZnO [101].

Ймовірний механізм цього перетворення наведено на **Схемі 1.4**. Передбачається, що атом кисню формільної групи спочатку координується з наночастинок ZnO, унаслідок чого зростає електрофільність карбонільного атома карбону в 1-форміл- β -карболіні **1.2**. Це полегшує конденсацію з *орто*-фенілендіаміном, *орто*-амінофенолом або *орто*-амінотіофенолом з утворенням відповідної основи Шиффа **1.3**. Подальша взаємодія наночастинок ZnO з атомом нітрогену імінового фрагмента може додатково підвищувати електрофільність іміну, сприяючи послідовній внутрішньомолекулярній циклізації та подальшому окисненню *in situ*. У результаті утворюються C-1-заміщені β -карболінові похідні бензазолів **1.5–1.7**.

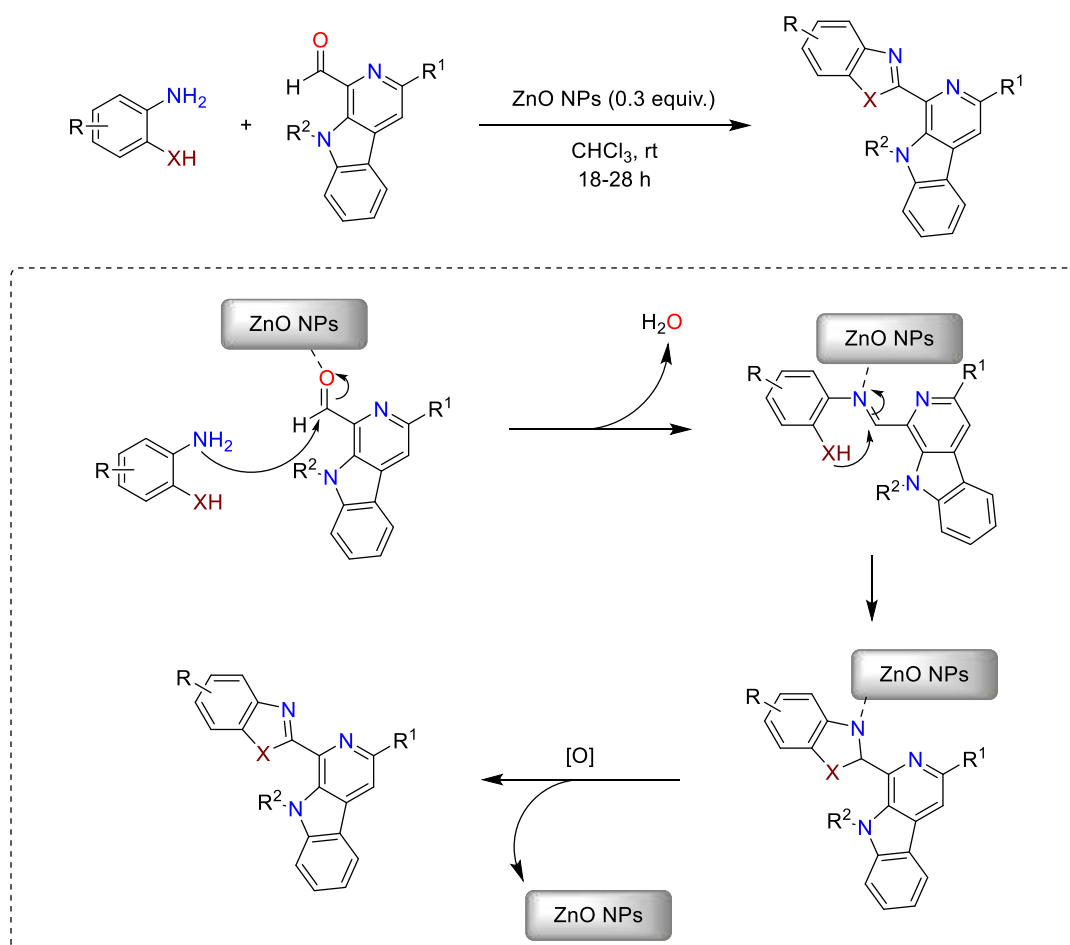


Схема 1.4. Ймовірний механізм утворення бензазолів на основі нанокаталізатора ZnO-NPs

Використовуючи наночастинки ZnO та механохімічний підхід, бензазоли **1.5–1.7** можна одержувати шляхом конденсації 2-аміноанілінів, 2-аміногіофенолів і 2-амінофенолів **1.1** з ароматичними альдегідами **1.2** [102]. Цей метод забезпечує ефективне утворення продуктів з високими виходами та простим протоколом їх виділення, а також демонструє придатність до проведення реакцій у багатограмовому масштабі. Запропонований підхід характеризується екологічно прийнятними умовами, що підтверджується високою оцінкою за шкалою EcoScale та сприятливим значенням E-фактора. Solvent-free синтез у кульовому млині із застосуванням доступних, екологічно прийнятних і перероблюваних наночастинок ZnO дозволяє скоротити час реакції, спростити виділення продуктів і підвищити їхній вихід. З огляду на це, метод може розглядатися як перспективний для препаративного та потенційно промислового використання.

Під час механохімічного подрібнення збільшена площа поверхні та дефекти наночастинок ZnO підвищують їхню поверхневу енергію й можуть сприяти переносу електронів із валентної зони в зону провідності. Іміновий проміжний продукт **1.3** приймає електрон з утворенням радикальних інтермедіатів, які далі зазнають внутрішньомолекулярної рекомбінації та подальшого окиснення киснем повітря з утворенням цільового бензозолу **1.5–1.7** (Схема 1.5).

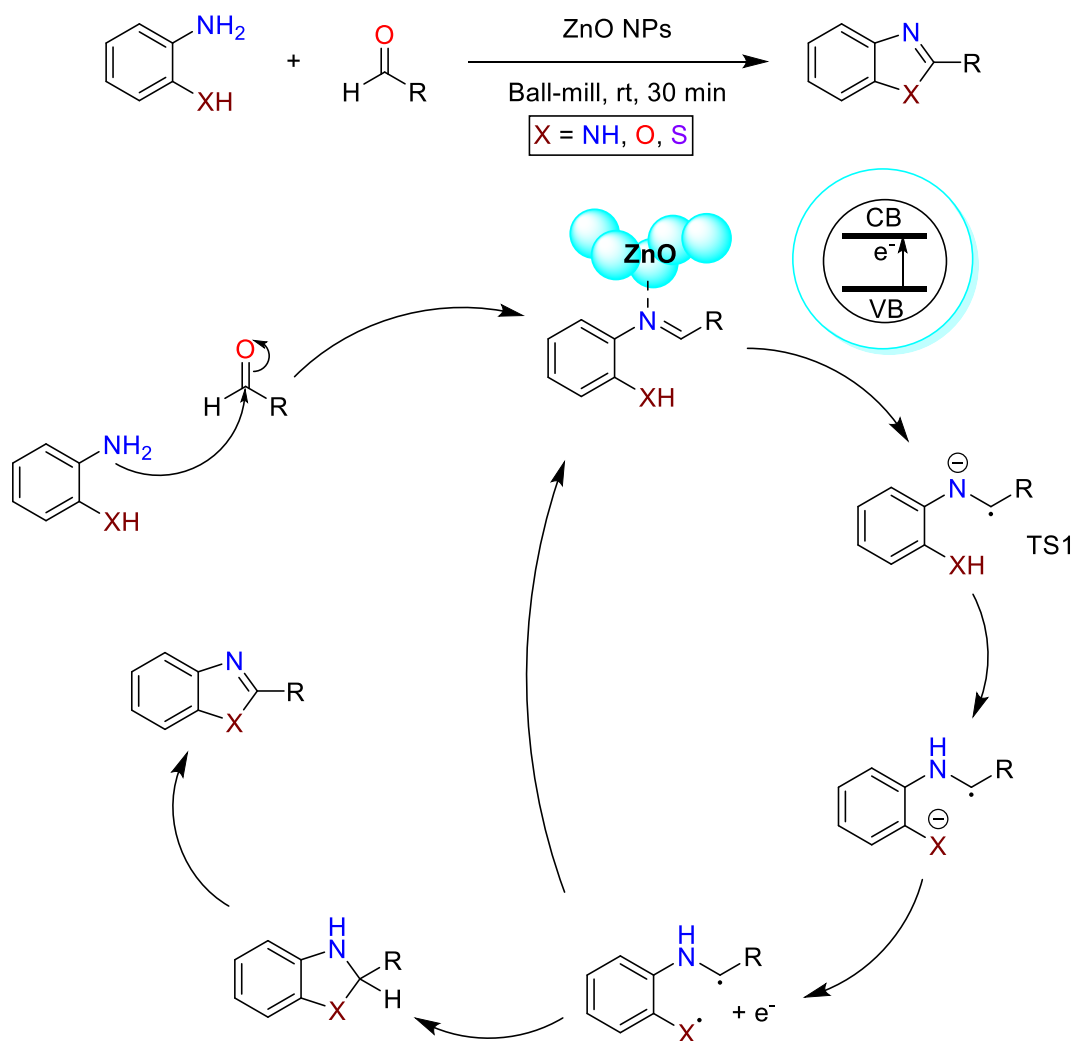


Схема 1.5. Ймовірний механізм утворення бензазолів на основі нанокаталізатора ZnO-NPs за допомогою методу кульового помелу

Систему $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TiO}_2$ було використано як м'який та високоефективний реагент для прямого синтезу бензімідазолів **1.5** і бензотіазолів **1.7** з високими виходами шляхом окиснювального сполучення 1,2-фенілендіаміну або 2-амінотіофену **1.1** з ароматичними альдегідами **1.2** [103]. Наночастинки TiO_2 мають розвинену поверхню, що підвищує їхню здатність до адсорбції H_2O_2 та сприяє ефективнішому перебігу реакції. За допомогою цього простого методу було досліджено широкий набір структурно різноманітних арилальдегідів. Показано, що ароматичні та гетероциклічні альдегіди ефективно перетворюються на відповідні 2-арилбензотіазоли, причому для більшості прикладів реакції проходили майже з кількісними виходами. Водночас 2-амінофенол у цих умовах не давав очікуваних 2-заміщених бензоксазолів. Запропонований механізм цього перетворення наведено на **Схемі 1.6**.

Вважається, що наночастинки TiO_2 активують альдегідну функціональну групу, полегшуючи утворення проміжного продукту **1.3** унаслідок нуклеофільного приєднання 1,2-фенілендіаміну або 2-амінотіофену до альдегіду **1.2**. У присутності наночастинок TiO_2 циклічні дигідробензазолні інтермедіати **1.4**, що перебувають у рівновазі з іміновими проміжними продуктами **1.3**, окиснюються перекисом водню до відповідних ароматичних бензазолів **1.5** або **1.7**. Гідроксильні радикали утворюються внаслідок зв'язування H_2O_2 з поверхнею наночастинок TiO_2 та його подальшого розкладу. Окиснювальна стадія, ймовірно, починається з перенесення одного електрона на гідроксильний радикал з утворенням гідроксид-іона та радикал-катіонного інтермедіату. Подальше відщеплення протона призводить до утворення радикальної частинки, яка взаємодіє з гідроксильним радикалом і завершує формування цільового продукту. Надлишок H_2O_2 при цьому частково розкладається до води та кисню.

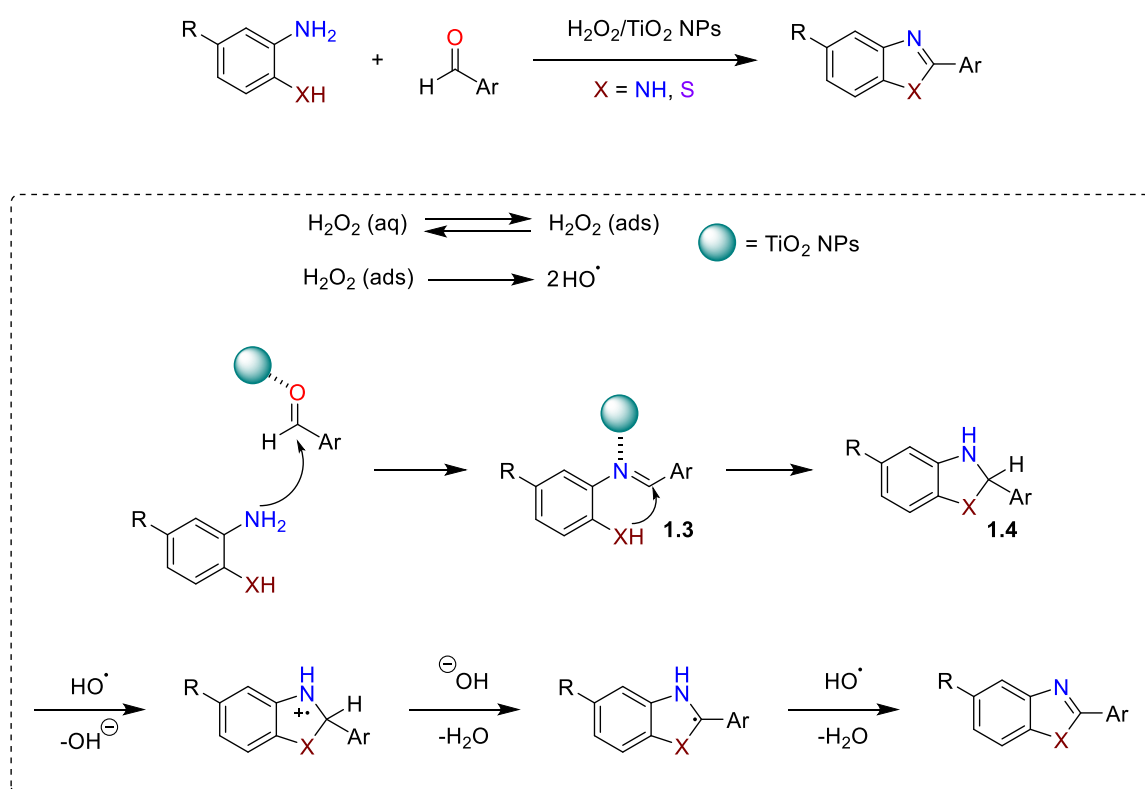


Схема 1.6. Можливий шлях синтезу 2-арилбензазолів з використанням системи $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TiO}_2$

Кумар та співавт. використали наночастинки $\text{Co}@\text{Fe}_2\text{O}_4$ та $\text{SiO}_2/\text{Co}@\text{Fe}_2\text{O}_4$ як нанокаталізатори для одностадійного синтезу бензімідазолів **1.5** із 1,2-фенілендіаміну **1.1** та заміщених альдегідів **1.2** [104]. Реакції проходили

без використання додаткових окисників у екологічно прийнятній суміші етанол/вода і забезпечували задовільні або високі виходи цільових продуктів. Метод виявився сумісним із широким спектром функціональних груп. Було досліджено низку похідних бензальдегіду й показано, що як електронозбагачені, так і електронодефіцитні альдегіди придатні для синтезу відповідних бензімідазолів. Водночас субстрати з електроноакцепторними замісниками зазвичай давали вищі виходи порівняно з аналогами, що містили електронодонорні групи. Запропонований механізм цього перетворення наведено на **Схемі 1.7**.

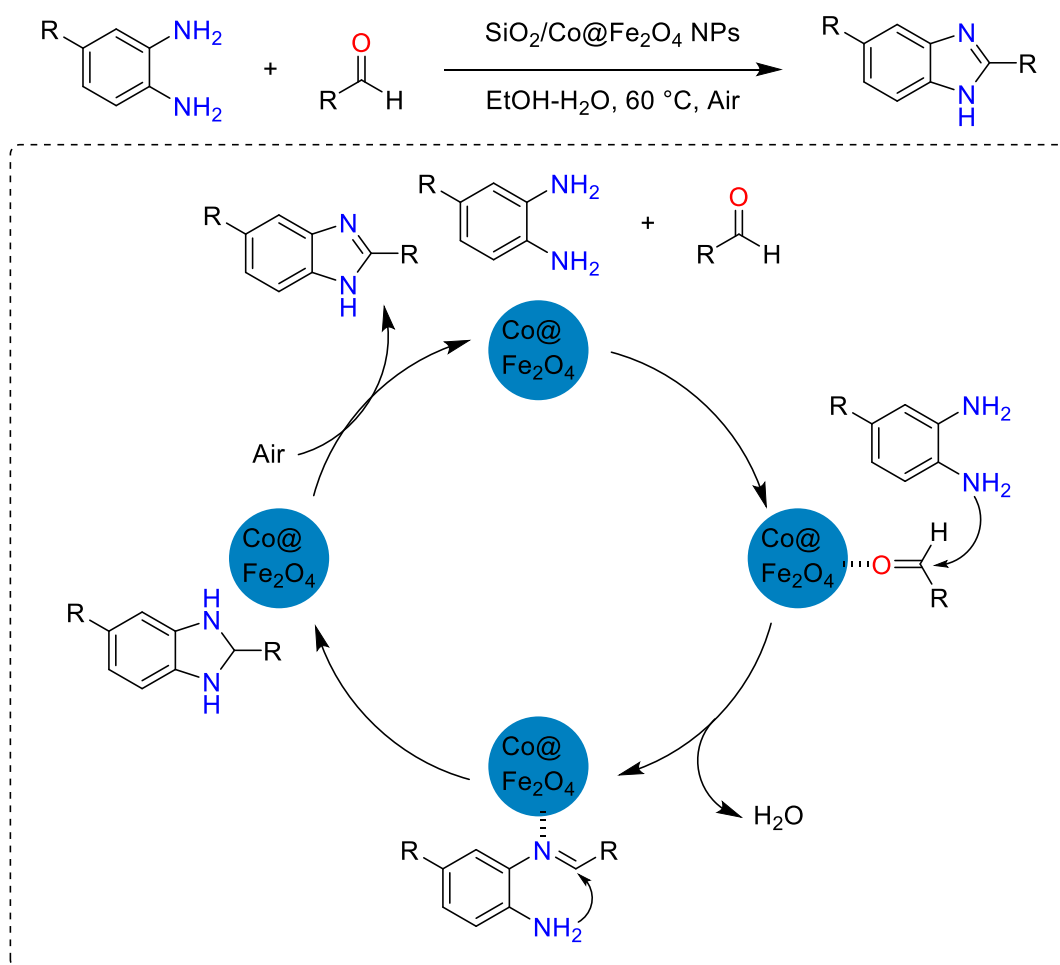


Схема 1.7. Можливий шлях синтезу 2-арилбензазолів з використанням нанокompозиту $\text{SiO}_2/\text{Co}@\text{Fe}_2\text{O}_4$ як каталізатора

Цані та співавт. використали наночастинки золота на носії Au/TiO_2 як гетерогенну каталітичну систему для прямої взаємодії альдегідів **1.2** з орто-фенілендіаміном **1.1** за м'яких умов [105]. Реакція характеризувалася широким спектром застосування до альдегідних субстратів і забезпечувала ефективне утворення відповідних бензімідазолів **1.5**. Важливою перевагою цього підходу є

можливість регенерації каталізатора: Au/TiO₂ можна було відновлювати та повторно використовувати щонайменше п'ять разів без помітного зниження каталітичної активності. Запропонований механізм цього перетворення наведено на Схемі 1.8.

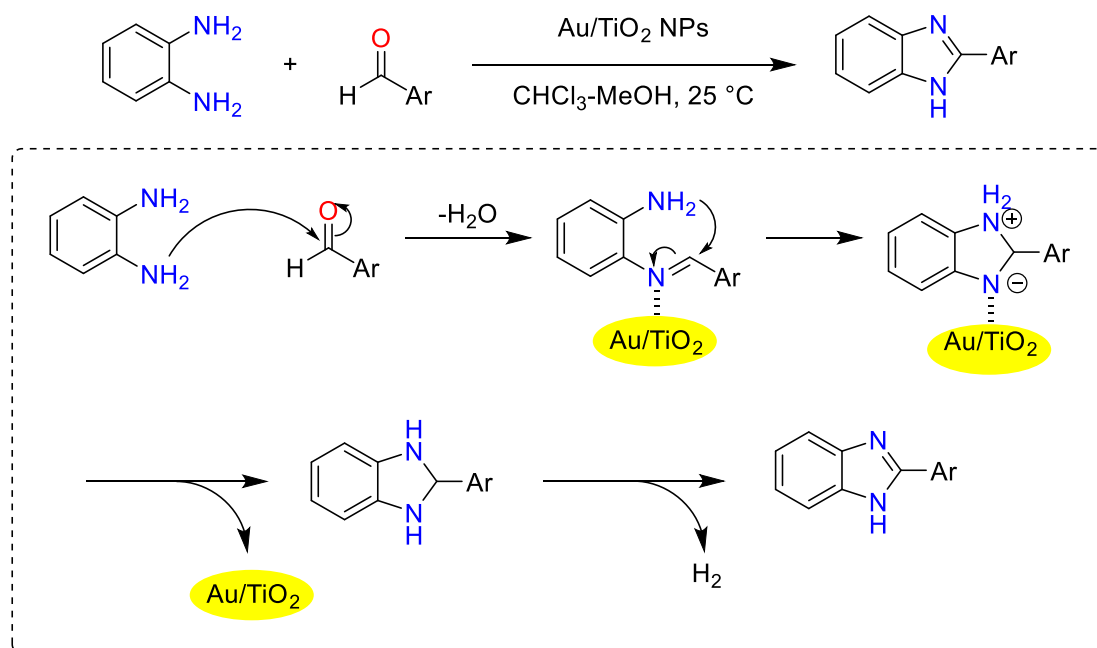


Схема 1.8. Запропонований механізм утворення бензімідазолів з використанням окислювальної циклізації, каталізованої Au/TiO₂

Високоєфективний нанокаталізатор – мезопористий змішаний оксид титану та алюмінію (МТАМО) зі збільшеною площею поверхні – було успішно використано для синтезу 2-заміщених бензімідазолів **1.5**, бензоксазолів **1.6** та бензотіазолів **1.7** [106]. Реакції проводили з використанням 30% H₂O₂ як «зеленого» окисника шляхом конденсації 1,2-фенілендіаміну, 2-амінофенолу або 2-амінотіофенолу **1.1** з різними ароматичними альдегідами **1.2** за м'яких та екологічно прийнятних умов. До суттєвих переваг цього підходу належать простота виконання, високі виходи продуктів, короткий час реакції та сумісність із широким спектром функціональних груп. Запропонований механізм перетворення передбачає утворення вільних ОН-радикалів, що було підтверджено проведенням реакції в присутності *трет*-бутанолу як пастки радикалів.

Сайяхі та співавт. описали ефективність [Fe₃O₄@SiO₂@Am-PPCSO₃H][HSO₄] як потенційно корисного магнітного нанокаталізатора для

одержання бензоксазолів **1.6** за м'яких умов із високими виходами [107]. Каталізатор можна було повторно використовувати протягом кількох циклів без помітного зниження каталітичної активності, а для його відокремлення від реакційного середовища застосовували зовнішній магніт. Було запропоновано можливий шлях утворення похідних бензоксазолу, який ґрунтується на активації карбонільної групи ароматичного альдегіду кислотним каталізатором $[\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Am-PPCSO}_3\text{H}][\text{HSO}_4]$, утворенні проміжного іміну **1.3**, подальшій циклізації внаслідок нуклеофільної атаки *орто*-амінофенолу на іміновий фрагмент і завершальному окисненні киснем повітря.

Для одержання наночастинок $[\text{SMNP}@\text{GLP}][\text{Cl}]$, покритих кремнеземом, було використано магнітні наночастинок Fe_3O_4 , позначені як SMNP, з подальшою іммобілізацією Pd(II) за участю SMNP та глюкози. На наступному етапі наночастинок $[\text{SMNP}@\text{GLP}][\text{Cl}]$ застосовували для одnoreакторного синтезу 2-заміщених похідних бензоксазолу **1.6**, що забезпечувало високі виходи в різних органічних розчинниках [108]. Нанокаталізатор демонстрував добру диспергованість у полярних розчинниках і міг бути легко відновлений та повторно використаний упродовж шести циклів без істотного зниження ефективності.

На Схемі 1.9 наведено ймовірний механізм, який узгоджується з описаними експериментальними результатами та літературними даними [48]. Нанокаталізатор $[\text{SMNP}@\text{GLP}][\text{Cl}]$ ініціює реакцію шляхом активації карбонільної групи бензальдегіду, що полегшує утворення іміну **1.3**. Подальша взаємодія $[\text{SMNP}@\text{GLP}][\text{Cl}]$ з іміном **1.3** приводить до утворення π -комплексів, які є початковою стадією внутрішньомолекулярної нуклеофільної атаки та формування п'ятичленного циклічного інтермедіату. Важливо, що β -елімінування розглядається як ключова стадія утворення бензоксазольного кільця. Крім того, запропонований механізм передбачає необхідність участі O_2 , оскільки він забезпечує окиснення Pd(0) у структурі $[\text{SMNP}@\text{GLP}][\text{Cl}]$ та регенерацію Pd(II).

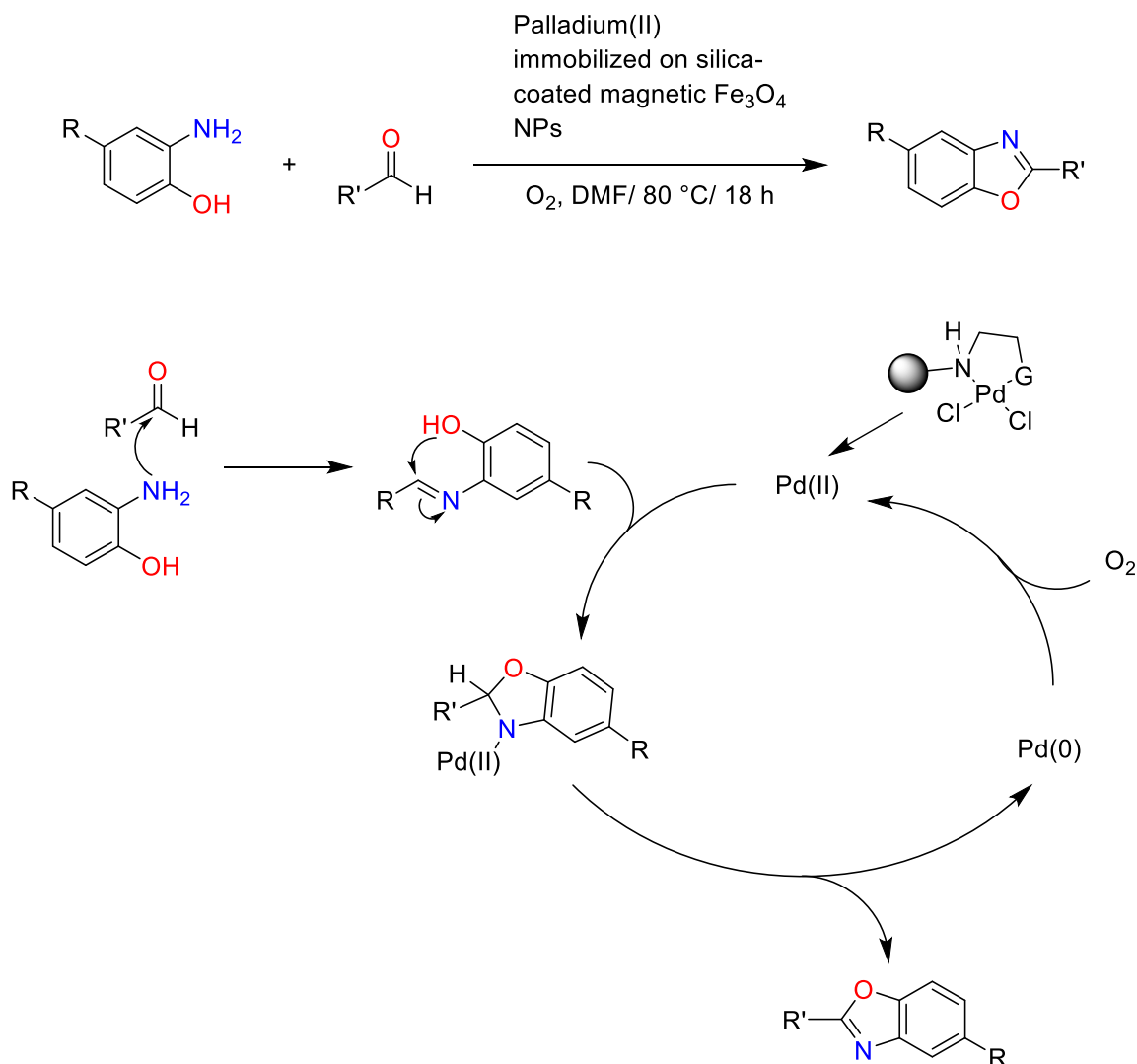


Схема 1.9. Запропонований механізм утворення бензоксазолу з використанням паладію(II), іммобілізованого на магнітних наночастинках

Для одержання 2-заміщених бензімідазолів **1.5** Ядав та співавт. використали сульфонований магнітний кобальт-феритовий нанокаталізатор CFNP@SO₃H для взаємодії між *орто*-фенілендіаміном **1.1** та бензальдегідами **1.2** [109]. Серед ключових переваг цієї каталітичної системи слід відзначити високі виходи продуктів до 98%, короткий час реакції 10–25 хв, м'які умови проведення, широку толерантність до функціональних груп і просту обробку реакційної суміші. Додатково важливими характеристиками методу є можливість відокремлення каталізатора за допомогою зовнішнього магніту та його повторного використання до 7 циклів без суттєвого зниження каталітичної активності. Запропонований механізм цього перетворення наведено на **Схемі 1.10**.

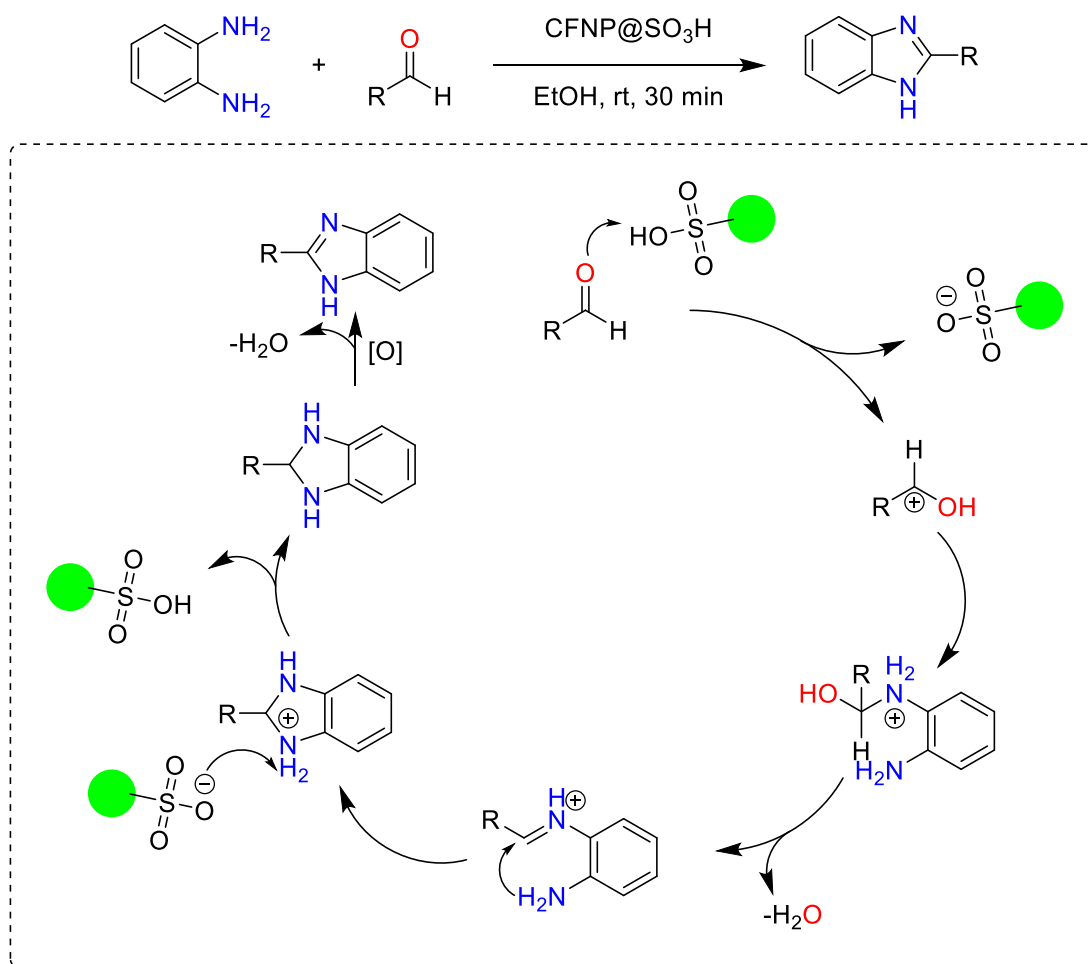


Схема 1.10. Ймовірний механізм синтезу бензазолів з використанням наночастинок CFNP@SO₃H

Згідно з даними Рендон-Патіно та співавт., 2D *h*-нітрид бору на плівках із кількох шарів дефектного графену (*h*-BN/fl-G) може бути використаний як основний каталізатор для взаємодії 2-амінофенолу **1.1** з *пара*-заміщеними бензальдегідами **1.2** з утворенням бензоксазолів **1.6** [110]. Нанометрична плівка *h*-BN/fl-G виявилася приблизно на три порядки активнішою в досліджуваній реакції порівняно з K₂CO₃ або порошковим BN, використаними як контрольні каталізатори. Реакційна здатність бензальдегідів підвищувалася за наявності електроноакцепторних нітро- та бромозамісників. Вихід бензоксазолу також істотно залежав від природи розчинника та температури реакції; найкращі результати було одержано для нітропохідного у воді за підвищеної температури 120 °C. Каталізатор *h*-BN/fl-G можна було повторно використовувати протягом 5 послідовних циклів.

Ультразвукова обробка є важливим інструментом екологічно орієнтованого органічного синтезу та активно застосовується для одержання фармакологічно значущих сполук [111–113].

Лі та співавт. описали простий метод одержання бензотіазолів **1.7** із помірними або високими виходами з використанням ультразвукового опромінення та DDQ [114]. У цій процедурі як субстрати застосовували 2-амінотіофенол **1.1** та легкодоступні альдегіди **1.2**. Окрім м'яких умов проведення реакції, метод не потребує використання дорогих або небезпечних металевих каталізаторів. Ароматичні альдегіди з галогенними або електронодонорними замісниками давали відповідні продукти з добрими або високими виходами. Для 3,4-диметоксибензальдегіду вихід цільового продукту становив 70%, що було нижчим порівняно з іншими прикладами та, ймовірно, пов'язано зі стеричним впливом замісників. Альдегіди з електроноакцепторними групами давали очікувані продукти з виходами 72–85%, тоді як 4-фенілбензальдегід у цих умовах легко вступав у реакцію з виходом 90%. За оптимальних умов ароматичні альдегіди загалом виявилися реакційноздатнішими, ніж гетероароматичні та аліфатичні аналоги. Крім того, електронний ефект може пояснювати нижчу реакційну здатність 2-аміно-4-хлортіофенолу порівняно з незаміщеним 2-амінотіофенолом.

Пізе та співавт. описали ефективний solvent-free процес синтезу бензотіазолів **1.7** за кімнатної температури під дією ультразвукового опромінення з використанням сульфатованого вольфрамату як каталізатора [115]. У реакцію вводили 2-амінотіофенол **1.1** та широкий набір функціоналізованих ароматичних, гетероароматичних і аліфатичних альдегідів **1.2**. У присутності сульфатованого вольфрамату карбонільні атоми кисню альдегідів протонуються, що підвищує електрофільність карбонільного атома карбону та полегшує нуклеофільну атаку. До переваг цього підходу належать короткий час реакції, сумісність із різними функціональними групами, високі виходи, відсутність потреби в колонковому очищенні, хемоселективність, висока каталітична активність, можливість повторного використання каталізатора, простота виконання, низька корозійність і екологічна прийнятність.

Зіараті та співавт. дослідили каталітичну ефективність наноструктурованого $\text{NiFe}_{2-x}\text{Eu}_x\text{O}_4$ у синтезі бензімідазолів **1.5**, бензоксазолів **1.6** та бензотіазолів **1.7** шляхом взаємодії різних альдегідів **1.2** з 2-заміщеними анілінами **1.1** у воді під дією ультразвукового опромінення [116]. Усі реакції завершувалися за короткий час і забезпечували добрі або високі виходи відповідних продуктів. Крім того, $\text{NiFe}_{2-x}\text{Eu}_x\text{O}_4$ можна було відновлювати та повторно використовувати до 6 разів без істотного зниження каталітичної активності. Основними перевагами цього каталітичного методу є м'які умови реакції, використання безпечного й доступного розчинника, а також можливість повторного використання та регенерації каталізатора (Схема 1.11).

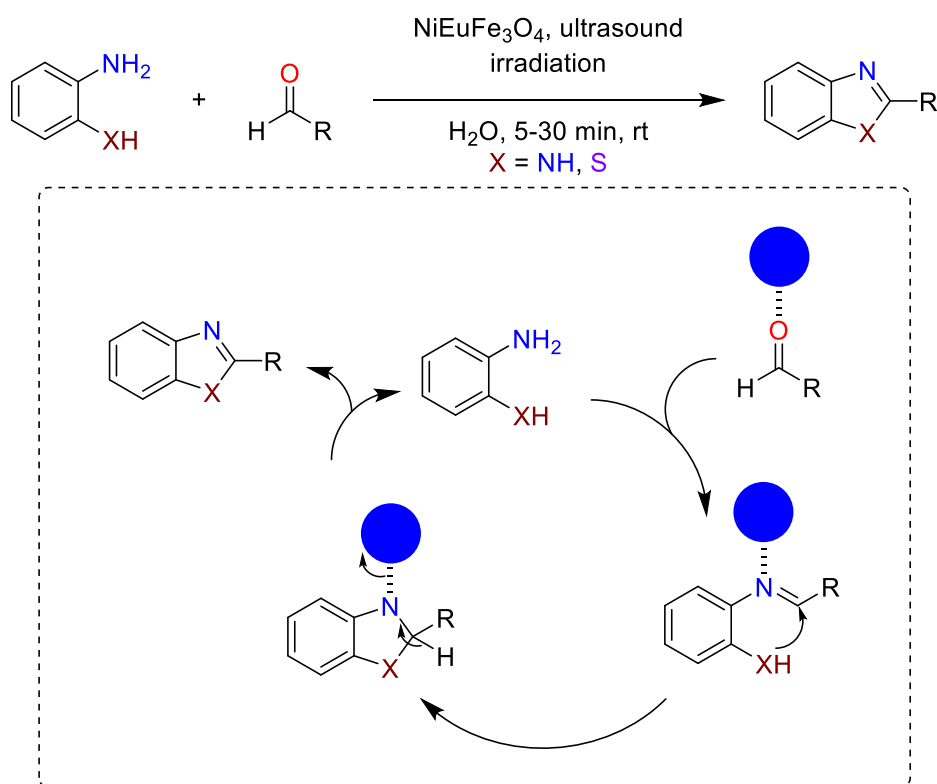


Схема 1.11. Ймовірний механізм синтезу бензозолів з використанням $\text{NiFe}_{2-x}\text{Eu}_x\text{O}_4$ як каталізатора

Було продемонстровано, що комплекси Cu-phen-MCM-41 та Cu-bipy-MCM-41 (**Рисунок 1.3**) здатні каталізувати реакцію *орто*-фенілендіаміну **1.1** з різними альдегідами **1.2** з утворенням похідних бензімідазолу **1.5** [117]. Ймовірно, каталітична дія цих комплексів пов'язана з координацією карбонільної групи альдегіду до мідного центру, що підвищує електрофільність карбонільного атома карбону та полегшує нуклеофільне приєднання аміну. Реакції проводили

протягом 90 хвилин у суміші етанол / метанол під дією ультразвукового опромінення, що забезпечувало одержання відповідних бензімідазолів із виходами до 95%. За оптимальних умов було досліджено широкий набір альдегідів з електронодонорними, електроноакцепторними та стерично ускладненими замісниками; у всіх випадках продукти утворювалися з добрими або високими виходами.

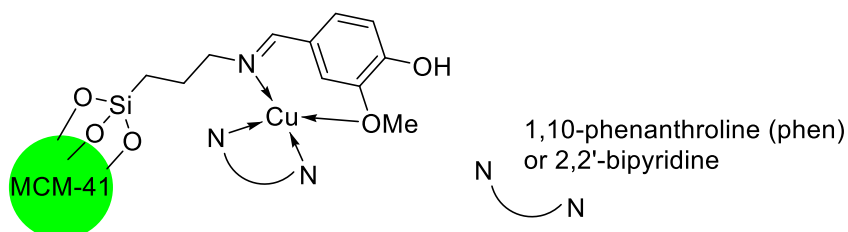


Рисунок 1.3. Структури комплексу Cu-phen-MCM-41 та комплексу Cu-bipy-MCM-41

Тагізаде та Песян успішно створили нанокompозитний каталізатор Ni@метил-*o*-фенілендіамін/Fe₃O₄@PEG і дослідили його каталітичну активність у синтезі похідних бензотіазолу **1.7** під дією ультразвукового опромінення [118]. Для одержання цього нанокompозитного матеріалу нікелевий каталізатор, інкапсульований у 3,4-діамінотолуольний ліганд, було іммобілізовано на структурі типу «ядро-оболонка», що містила оксид заліза та поліетиленгліколь. За цих умов 2-амінотіофенол **1.1** взаємодіяв із низкою бензальдегідів **1.2** з утворенням широкого набору бензотіазольних сполук. Сполуки з електронодонорними та електроноакцепторними замісниками утворювалися приблизно за 5 хвилин з добрими або високими виходами. Це свідчить про те, що електронні ефекти замісників не мають вирішального впливу на ефективність цього підходу. Серед важливих переваг каталізатора слід відзначити його високу стабільність, можливість повторного використання до шести циклів із мінімальним зниженням активності та легкість регенерації, що робить його екологічно привабливою каталітичною системою. Крім того, застосування ультразвукового опромінення суттєво підвищувало ефективність процесу та призводило до значного скорочення часу реакції.

Електромагнітне випромінювання в діапазоні частот 0,3–300 ГГц, що відповідає мікрохвильовій області, здатне нагрівати матеріали за діелектричним

механізмом. Матеріали поглинають мікрохвильову енергію та перетворюють її на тепло, що зумовлює об'ємне нагрівання; на відміну від класичного кондуктивного нагрівання, температура всього зразка може підвищуватися одночасно. Хоча для деяких реакцій, у яких перехідний стан має більшу полярність, ніж основний стан, обговорюють можливість нетермічних ефектів, загальновизнано, що прискорення реакцій у більшості випадків зумовлене переважно тепловими факторами. Використання альтернативних способів підведення енергії, зокрема мікрохвильового опромінення, сприяє розробці нових екологічно орієнтованих синтетичних процесів [119, 120].

Цінь та співавт. використали іонну рідину [EtPy]BF₄ як каталізатор для ефективного синтезу похідних бензімідазолу **1.5** з *орто*-фенілендіаміну **1.1** та заміщених ароматичних альдегідів **1.2** під дією мікрохвильового опромінення при 50 °C протягом 20 хвилин з потужністю 500 Вт (**Схема 1.12**) [121]. За оптимальних умов виходи похідних бензімідазолу становили 79–98%. Іонна рідина [EtPy]BF₄ підвищує електрофільність карбонільного атома карбону альдегіду, що полегшує нуклеофільне приєднання *о*-фенілендіаміну з утворенням проміжного продукту, а також сприяє подальшій внутрішньомолекулярній циклізації та дегідруванню з формуванням відповідних похідних бензімідазолу **1.5**.

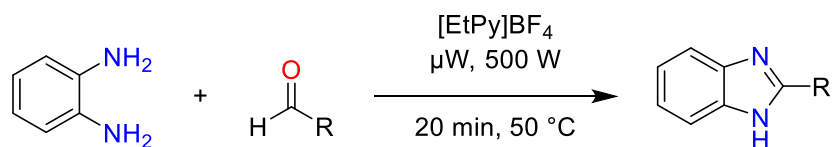


Схема 1.12. Синтез бензімідазолів з використанням іонної рідини [EtPy]BF₄ як каталізатора

Таяде та Павар повідомили про синтез 2-заміщених похідних бензімідазолу **1.5** шляхом взаємодії відповідних альдегідів **1.2** з фенілендіамінами **1.1** із використанням мікрохвильового опромінення та гіпофосфіту натрію як каталізатора [122]. Ключовими перевагами цього підходу є короткий час реакції, чистота процесу, проста обробка реакційної суміші та добрі виходи цільових продуктів. Порівняно з традиційним нагріванням

мікрохвильова активація забезпечує швидший перебіг реакції та підвищує практичну зручність методики.

Рослинні екстракти є привабливими для застосування в зеленій хімії завдяки екологічній безпечності, нетоксичності, доступності, біорозкладності та простоті одержання. Такі природні матеріали можуть розглядатися як альтернатива широко дослідженим металовмісним каталізаторам і загалом добре узгоджуються з принципами зеленої хімії [123].

Гулаті та співавт. розробили екологічно прийнятний процес швидкого одержання заміщених похідних бензімідазолу **1.5** за кімнатної температури, використовуючи фруктові соки, цибулю та стручки *Acacia concinna* для полегшення конденсації заміщених альдегідів **1.2** з *орто*-фенілендіаміном **1.1** [124]. Кислотний характер таких природних каталітичних середовищ сприяє активації карбонільної групи альдегіду та полегшує її нуклеофільну атаку аміногрупою субстрату.

Прабакаран та співавт. показали, що взаємодія *о*-фенілендіаміну **1.1** з альдегідами **1.2** у присутності водного екстракту цибулі та за правильного вибору реакційного середовища дозволяє екологічно безпечним способом селективно одержувати як 2-заміщені похідні бензімідазолу **1.5**, так і 1,2-дизаміщені похідні бензімідазолу **1.10** [125]. Цей процес забезпечує утворення цільових продуктів з добрими або високими виходами до 96% для широкого набору альдегідів, включаючи ароматичні, аліфатичні та гетероциклічні субстрати, а також різні 1,2-діаміни (Схема 1.13, А).

Каду та співавт. використали водний екстракт стручків *Acacia concinna* як природний поверхнево-активний каталізатор і продемонстрували ефективну екологічно безпечну методику синтезу 1,2-дизаміщених похідних бензімідазолу **1.10** в умовах однореакторної багатокомпонентної реакції (Схема 1.13, В) [126]. За м'яких умов це поверхнево-активне середовище без додаткових добавок забезпечувало конденсацію *орто*-фенілендіаміну **1.1** з двома еквівалентами альдегіду **1.2** з утворенням 1,2-дизаміщених бензімідазолів **1.10** з високими виходами. Інкапсуляція реагентів у міцелярних структурах може зміщувати рівновагу в бік продукту завдяки витісненню молекул води з гідрофобної

внутрішньої частини, що сприяє підвищенню швидкості реакції та збільшенню виходу продукту. Найбільш привабливими рисами цього підходу є м'які умови, короткий час реакції, висока чистота продуктів, використання води як реакційного середовища, біосумісного природного каталізатора та проста процедура обробки реакційної суміші.

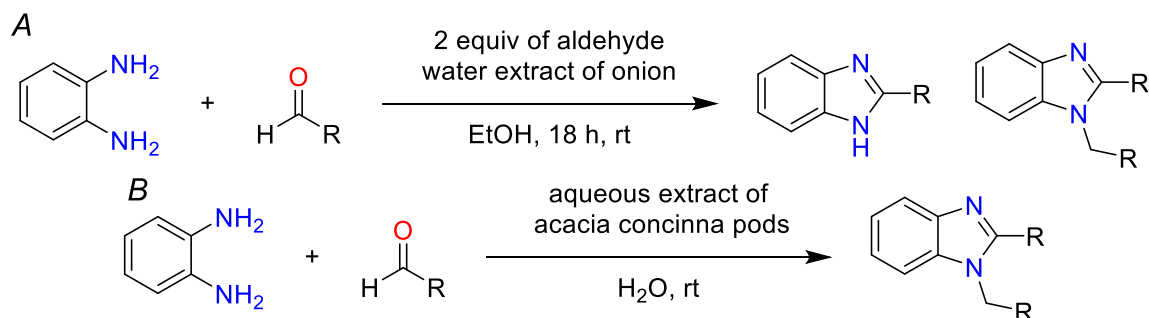


Схема 1.13. Синтез 2-заміщених бензімідазолів з використанням цибулі (*A*) та екстракту стручків акації концинни (*B*) як каталізатора

Фотокаталітичні реакції часто розглядають як екологічно прийнятний напрям синтезу, оскільки вони часто перебігають за м'яких умов із використанням світла як джерела енергії. Останнім часом було запропоновано низку екологічно орієнтованих, недорогих і безметалевих фотохімічних методів, які забезпечують одержання 2-заміщених бензімідазолів **1.5** з гарними виходами [127, 128].

Сколія та співавт. дослідили фотохімічне одержання бензімідазолів **1.5** шляхом циклізації діамінів **1.1** з альдегідами **1.2** з використанням 2,2-диметокси-2-фенілацетофенону як фотоініціатора та люмінесцентних ламп як джерела світла [129]. Було успішно протестовано численні субстрати з різними функціональними групами, зокрема аліфатичні альдегіди, що дозволило одержати продукти з помірними або високими виходами. Найефективнішими субстратами виявилися ароматичні альдегіди, які забезпечували добрі та високі виходи цільових бензімідазолів. У реакцію вступали як електронозбагачені, так і електронодефіцитні арилкарбальдегіди, причому в обох випадках утворювалися відповідні продукти з добрими виходами. Поліароматичні системи, гетероциклічні субстрати та аліфатичні альдегіди також давали очікувані бензімідазоли, хоча для них зазвичай був потрібен довший час реакції, а виходи перебували в межах від помірних до добрих (**Схема 1.14**).

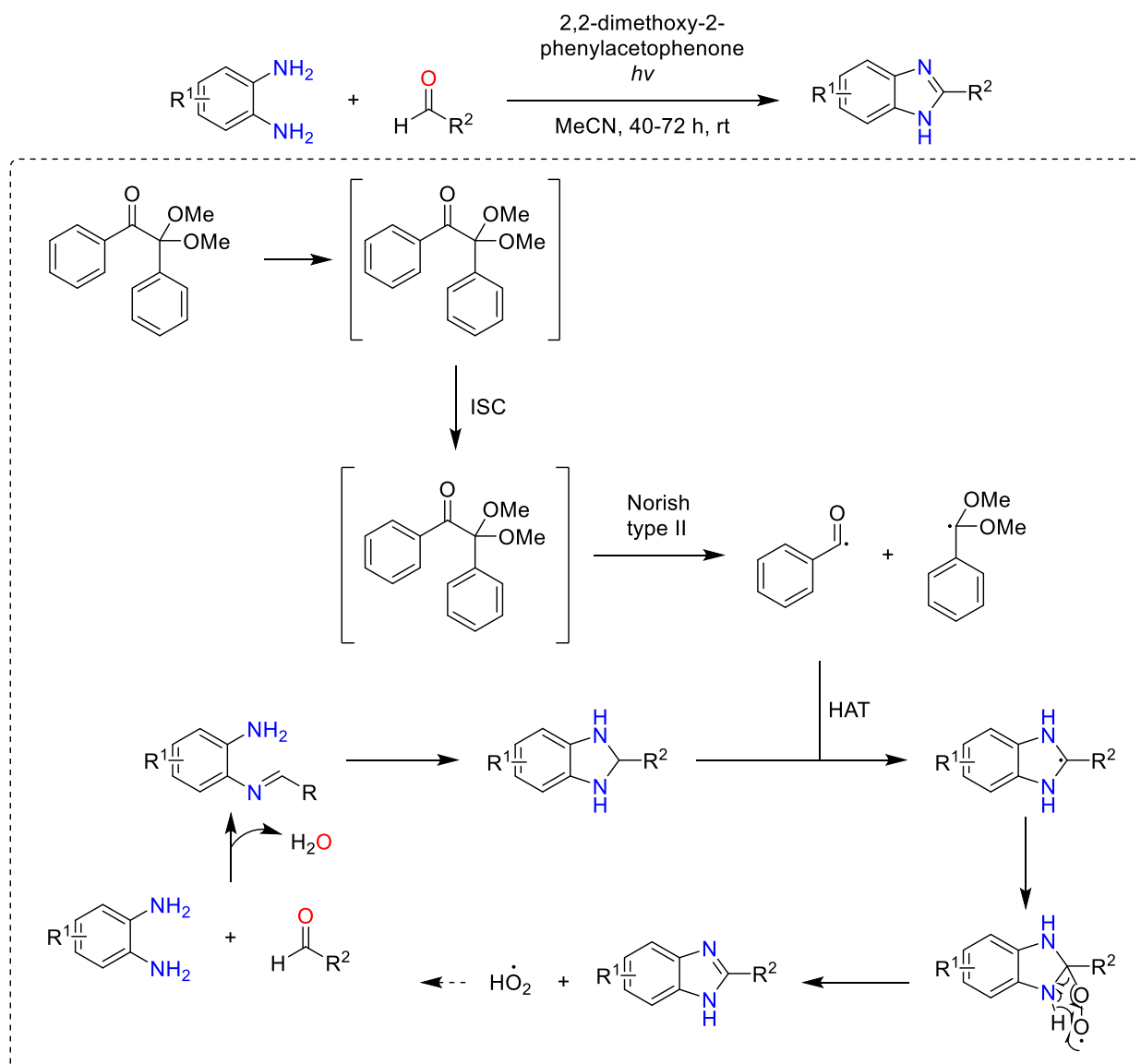


Схема 1.14. Синтез бензімідазолів **1.5** з використанням 2,2-диметокси-2-фенілацетофенону як фотокаталізатора

Лі та співавт. використали флуоресцеїн як фотокаталізатор для одержання серії бензімідазолів **1.5** шляхом конденсації ароматичних альдегідів **1.2** та *орто*-фенілендіамінів **1.1**, ініційованої видимим світлом [130]. За м'яких умов ця методика забезпечувала утворення 2-арилбензімідазолів **1.5** з помірними або високими виходами та демонструвала толерантність до різних функціональних груп. На **Схемі 1.15** наведено ймовірний механізм одержання 2-арилбензімідазолів **1.5** за допомогою каталізу видимим світлом, запропонований на основі експериментальних результатів і попередніх літературних даних [131].

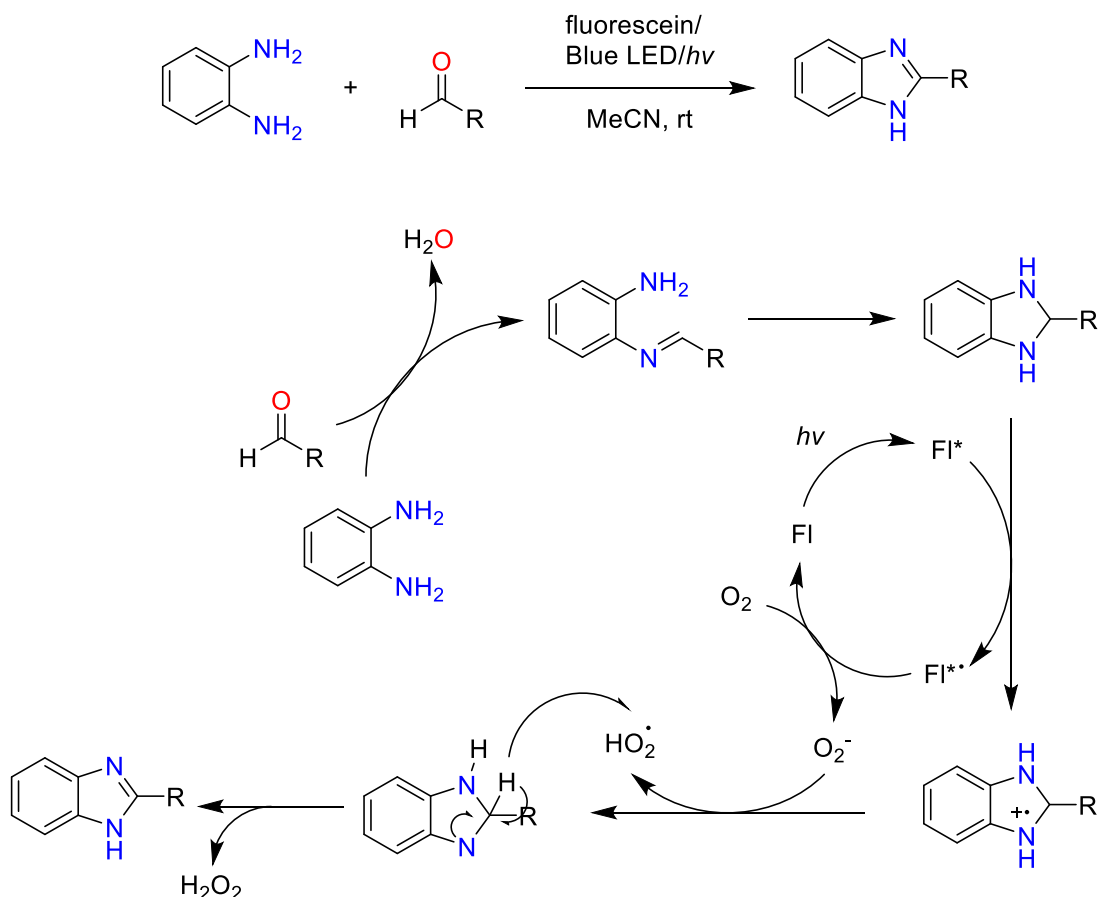


Схема 1.15. Ймовірний механізм синтезу 2-заміщених бензімідазолів з використанням флуоресцеїну як фотокаталізатора

Також варто відзначити роботу *Раджпут та співавт.*, у якій для синтезу бензотіазолів **1.7** та бензімідазолів **1.5** було використано фотокаталізатор еозин Y, суміш етанол/вода як «зелений» розчинник і кисень повітря як окисник [132]. Реакції проводили за кімнатної температури під дією видимого світла. До переваг методу належать безметалеві умови, низька вартість, використання нетоксичного розчинника, простота виконання, застосування видимого світла як відновлюваного джерела енергії та відсутність потреби в додаткових окисниках. Встановлено, що продукти з електроноакцепторними замісниками утворювалися з вищими виходами, ніж аналоги з електронодонорними групами (**Схема 1.16**).

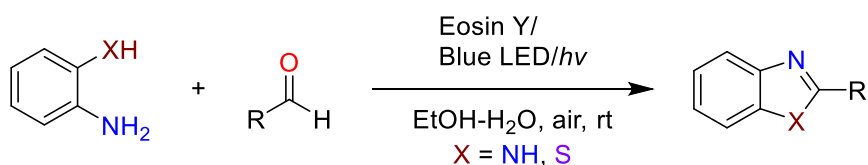


Схема 1.16. Синтез 2-заміщених бензазолів з використанням еозину Y як фотокаталізатора

Коввурі та співавт. розробили фотокаталітичний метод ефективного синтезу функціоналізованих бензімідазолів **1.5** [131]. У цій процедурі бенгальський рожевий (RB) використовували як фотокаталізатор для конденсації *орто*-фенілендіамінів **1.1** з різними альдегідами **1.2**. На першій стадії конденсація між **1.1** та **1.2** приводить до утворення відповідного іміну **1.3**. Збуджена форма фотокаталізатора RB*, яка утворюється під дією видимого світла, здатна приймати електрон від іміну. Подальше окиснення аніон-радикалу RB назад до основного стану RB за участю молекулярного кисню завершує фотоокисно-відновний цикл. Утворення цільового бензімідазолу **1.5** відбувається внаслідок подальших радикальних перетворень: гідропероксидний радикал (HOO•) бере участь у відщепленні атома гідрогену, тоді як кисневий радикал-аніон може приймати атом гідрогену від катіон-радикального імінового інтермедіату. У результаті відбуваються циклізація та окиснення з формуванням ароматичного бензімідазольного ядра. Було показано, що цей підхід придатний для конденсації відносно менш реакційноздатних електронозбагачених альдегідів з *о*-фенілендіаминами та дозволяє одержувати фармацевтично значущі бензімідазоли, зокрема похідні на основі піразольних, β-карболінових, імідазотіазольних, хінолінових, хромонових та індольних карбальдегідів.

1.3 Застосування 2-заміщених бензазолів

Біологічні властивості молекул, що містять бензімідазольні, бензоксазольні та бензотіазольні фрагменти, є різноманітними та практично важливими. Окрім застосування як фізіологічно активних і клінічно значущих речовин, похідні бензазолів можуть використовуватися також як функціональні матеріали, зокрема рідкі кристали, органічні світлодіоди (OLED), матеріали для нелінійної оптики (NLO), інгібітори еластази та антагоністи H₂-рецепторів [133]. У цьому контексті доцільно коротко узагальнити їхнє значення в біології та медицині.

Завдяки ефективному застосуванню в клінічних і фармакологічних дослідженнях, а також важливій ролі як терапевтичних агентів, бензімідазоли належать до однієї з найважливіших груп синтетичних органічних сполук [134, 135]. Варіювання структури препаратів на основі бензімідазольного ядра

забезпечує широкий спектр біологічної активності. З часом бензімідазольне кільце стало універсальним і значущим гетероциклічним фрагментом завдяки фармакологічним ефектам, що включають антибактеріальні [76], протипаразитарні [136], протигрибкові [77], протизапальні [78], знеболювальні [137], противірусні [79], протитуберкульозні [138], антикоагулянтні [139], антигістамінні [140], антиоксидантні [80], противиразкові [141] та протиракові властивості [73, 81–83]. Похідні бензімідазолу відіграють важливу роль у терапії онкологічних захворювань; зокрема, на їх основі було розроблено низку інгібіторів кіназ, включаючи інгібітори EGFR, VEGFR та PI3K.

Похідні бензоксазолу в останні роки також набули значного інтересу завдяки їхній ролі як проміжних продуктів у створенні нових біологічно активних речовин і функціональних матеріалів. Бензоксазольний каркас трапляється в багатьох природних продуктах, лікарських засобах і матеріалознавчих об'єктах [142, 143]. Як природні, так і синтетичні бензоксазолвмісні сполуки демонструють різні типи біологічної активності, зокрема антибактеріальну [144, 145], протипухлинну [146], антиоксидантну [147], противірусну [148], протитуберкульозну [149] та антигельмінтну дію [150].

У сучасній літературі також широко представлені огляди, присвячені синтезу та біологічній активності бензотіазолів. Для цього класу сполук описано протизапальні [151, 152], антиоксидантні [153, 154], знеболювальні [155, 156], протиракові [153, 157–159], противірусні [160, 161], анти-BIL [160, 162], протидіабетичні [163], протисудомні [164, 165], протималярійні [166] та протитуберкульозні властивості [167], а також активність як інгібіторів кіназ [168, 169]. Крім медико-біологічного напрямку, в останні роки досягнуто помітного прогресу в дослідженні бензотіазольних похідних як компонентів гербіцидів та інсектицидів [170].

Таким чином, серед різних гетероциклічних систем бензазоли становлять одну з найважливіших груп фармацевтично значущих структур, що демонструють широкий спектр корисних біологічних властивостей. Методи синтезу бензазолів активно досліджувалися в різних напрямках: із використанням традиційного нагрівання, мікрохвильового або ультразвукового опромінення, у

каталітичних і некаталітичних системах, в органічних розчинниках, водному середовищі або без розчинника. Такі підходи часто забезпечують скорочення часу реакції та підвищення виходу порівняно з класичними методами. У багатьох випадках для розширення області застосування реакцій використовували ароматичні альдегіди з електронодонорними або електроноакцепторними замісниками в ароматичному кільці. Водночас значна частина описаних методів ґрунтується на застосуванні *орто*-біфункціональних анілінів і альдегідів, що залишає актуальним пошук альтернативних, препаративно зручних і масштабованих підходів до формування бензозольного ядра. У наступному експериментальному розділі буде розглянуто практичний одностадійний синтез 2-алкілзаміщених бензотіазолів із *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ 2-АЛКІЛЗАМІЩЕНИХ БЕНЗОТІАЗОЛІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НІТРОСУЛЬФІДНИХ ПРЕКУРСОРІВ

2.1 Синтез 2-алкілзаміщених бензотіазолів на основі *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів

У попередньому розділі було розглянуто значення бензазолів як важливих структурних елементів фармацевтичних препаратів і біологічно активних сполук. Іншим важливим напрямом застосування бензазольних структурних одиниць є їх включення до складу флуоресцентних органічних барвників. Такий інтерес зумовлений високими квантовими виходами, відносною простотою синтезу, а також гарною термічною, хімічною та фотохімічною стабільністю цих систем. Три основні бензазольні каркаси – бензоксазол, бензімідазол і бензотіазол – характеризуються подібними спектроскопічними властивостями, на які істотно впливають жорстка ароматична структура та природа гетероатомів у п'ятичленному циклі [171]. Такі електроноакцепторні фрагменти зазвичай зв'язані з π -спряженим замісником у положенні 2, що призводить до утворення сполук із покращеними люмінесцентними характеристиками.

Ціанінові барвники, що містять бензотіазольні системи, відомі ще з 1887 року [172]. Вони використовуються як фотосенсибілізатори для сенсibiliзованих барвником сонячних елементів (Dye-sensitized solar cell, DSSC) [173, 174], у фотографії [175], матеріалах для запису інформації [176], сенсорних системах [177] і флуоресцентних зондах [178]. У всіх цих випадках ключовими проміжними продуктами для синтезу барвників є заміщені 2-метилбензотіазоли.

Отже, доступність цільових барвників, особливо у багатограмових або кілограмових кількостях, значною мірою залежить від наявності ефективної, відтворюваної та масштабованої методології синтезу відповідних 2-метилбензотіазолів. З огляду на попит на 2-алкілбензотіазоли як будівельні блоки для синтезу ціанінових барвників і сполук, релевантних для медичної хімії, під час розробки нового підходу необхідно враховувати не лише синтетичну ефективність, але й економічні, технологічні та екологічні аспекти процесу.

Зазвичай існують два основні підходи до формування бензотіазольного ядра. Перший підхід (**A**) ґрунтується на використанні 2-амінотіофену, його попередника або синтетичного еквівалента у реакції з карбоною кислотою [179] або її синтетичними еквівалентами, такими як ортоестери [180], нітрили [181, 182], β -дикетони [183], альдегіди [184] тощо. Другий підхід (**B**) передбачає внутрішньомолекулярну циклізацію *орто*-заміщених *N*-арилтіоамідів або їхніх попередників чи синтетичних еквівалентів [185–188]. Підхід **B** у багатьох випадках потребує каталізу перехідними металами, тоді як підхід **A** є привабливішим з погляду екологічності та технологічної простоти, хоча й пов'язаний із використанням легкоокиснюваного 2-амінотіофену. Тому основним завданням цього етапу роботи був пошук відтворюваних умов для генерації відповідних 2-амінотіофенів *in situ* з доступних стабільних попередників і їх подальшої одnoreакторної циклізації в цільові 2-алкілбензотіазоли (**Схема 2.1**).

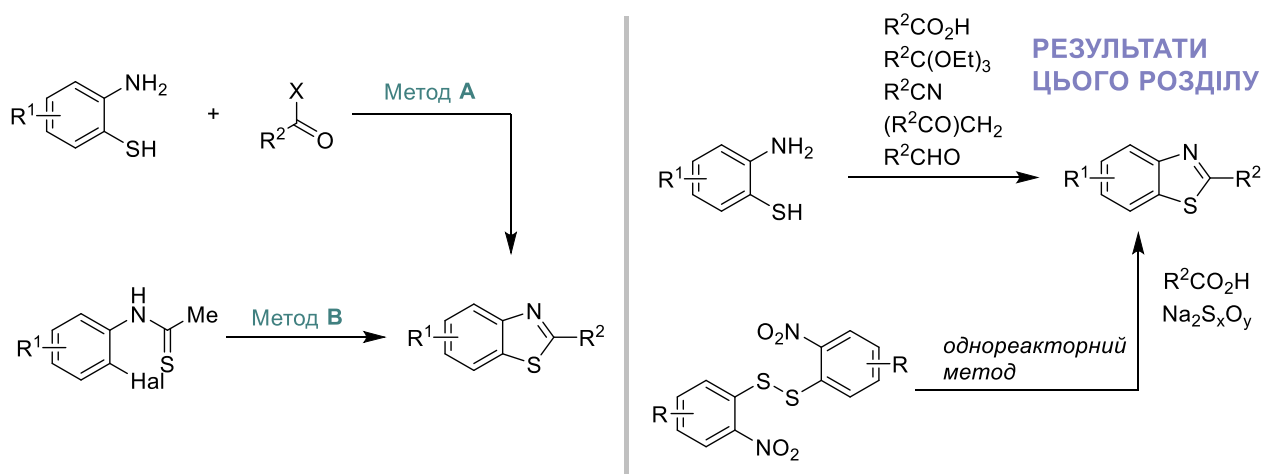


Схема 2.1. Підходи до синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів та предмет цього підрозділу

Модельною сполукою було обрано 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазол **2.1a**, який є важливим вихідним матеріалом для розробки та синтезу ціанінових барвників, зокрема, аналогів запатентованого інфрачервоного сенсibilізувального барвника **2.2** (**Рисунок 2.1**). На початку дослідження 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазол **2.1a** залишався обмежено доступним у великих кількостях. Практичну важливість саме цієї сполуки підтверджує також робота 1997 року, присвячена її прямому синтезу [189]. Однак спроби використати

описану процедуру у більшому масштабі виявилися невдалими. Відсутність інших публікацій, спрямованих на вирішення цієї проблеми, а також практична цінність сполуки **2.1a** зумовили необхідність розробки власного препаративного протоколу.

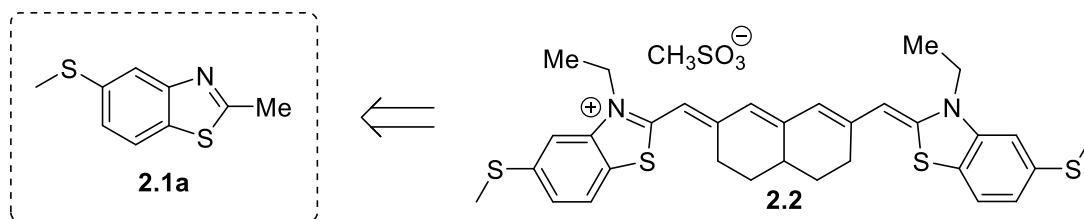


Рисунок 2.1. Початкова сполука, що цікавить

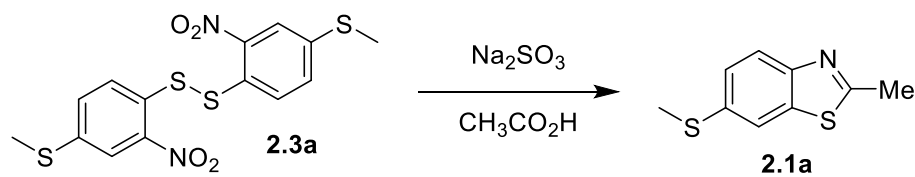
Як вихідну речовину було обрано комерційно доступний і стабільний дисульфід **2.3a** (Таблиця 2.1). Відправною точкою став відомий метод відновлення дисульфіду **2.3a** цинковим порошком у системі $\text{As}_2\text{O}/\text{AcOH}$ [189]. Однак цей метод має низку істотних недоліків. Гетерогенність реакційної суміші потребує інтенсивного перемішування. Цинковий порошок необхідно додавати обережно й порційно, щоб запобігти надто інтенсивному виділенню водню, а утворення значної кількості ацетату цинку як побічного продукту створює додаткове екологічне навантаження. Сукупність цих факторів робить масштабування такої процедури непередбачуваним і технологічно складним. Тому було поставлено завдання знайти альтернативний відновник для генерації відповідного проміжного 2-амінотіофену *in situ* в оцтовій кислоті без використання As_2O , з подальшою оптимізацією процесу формування бензотіазольного кільця.

Під час пошуку придатного відновника для нітрогрупи увагу було зосереджено на дитіоніті натрію $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ [190]. Ця сполука відома як ефективний одноелектронний відновник нітроаренів [191], використовувалася в споріднених послідовностях відновної циклізації *in situ* [192, 193] і здатна відновлювати дисульфідний зв'язок [194]. Під час оптимізації стадії відновлення було виявлено утворення цільового продукту **2.1a** з виходом близько 80%. Змішування дисульфіду **2.3a** з 10-кратним надлишком $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ у киплячій оцтовій кислоті призводило до утворення бажаної сполуки **2.1a** без додаткових водовіднімаючих або активуючих реагентів.

Водночас цей результат мав суттєвий недолік. Основною домішкою був 5-(метилтіо)бензотіазол, у якому в положенні 2 замість метильної групи містився атом гідрогену. Наявність такої домішки могла істотно ускладнювати подальше очищення цільового продукту. Її утворення було пов'язане з тим, що комерційний технічний дитіоніт натрію містить форміат натрію як домішку [195]. Оскільки використання $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ вищого ступеня чистоти або його додаткове очищення виглядало економічно недоцільним, було вирішено замінити цей реагент іншим відновно-промотуючим агентом, здатним забезпечувати подібну функцію у реакційній суміші без утворення відповідної домішки.

З літератури відомо, що $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ розкладається у водному кислому середовищі за аеробних умов з утворенням SO_2 [192]. Було висунуто припущення, що саме генерація SO_2 може пояснювати здатність дитіоніту натрію одночасно виступати як відновник і промотор циклоконденсації. Тому $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ було вирішено замінити іншими джерелами SO_2 або спорідненими оксосолями сірки, які потенційно могли б забезпечувати подібну активність без описаних вище проблем. Перспективним кандидатом виявився сульфід натрію Na_2SO_3 . Відновлення нітрогрупи сульфїтами відоме ще з 1944 року [196], хоча воно не набуло такого широкого застосування, як відновлення $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Крім того, у 2014 році було описано однореакторну послідовність відновлення / ацилювання нітрогрупи з використанням Na_2SO_3 шляхом кип'ятіння нітроарену в оцтовій кислоті [197]. Відтворення цього підходу для дисульфїду **2.3a** як вихідної речовини також призвело до утворення цільового продукту **2.1a**, але вже без домішки 5-(метилтіо)бензотіазолу. Для подальшого переходу до напівпромислового масштабу було проведено оптимізацію співвідношення реагентів, спрямовану на мінімізацію їхніх витрат і збереження високого виходу цільового продукту (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1. Оптимізація співвідношення реагентів для синтезу 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу (**2.1a**)



№	n(2.3a):n(Na_2SO_3):n(AcOH)	Вихід, %
1	1:5:30	34
2	1:6:30	57
3	1:7:30	79
4	1:8:30	89
5	1:9:30	89
6	1:10:30	89
7	1:8:22.5	89
8	1:8:20	89
9	1:8:17.5	89
10	1:8:15	83
11	1:8:12.5	70
12	1:8:10	57
13	1:8:5	23

На першому етапі було використано значний надлишок оцтової кислоти: молярне співвідношення **2.3a** / AcOH становило 1:30. Це дозволило оцінити вплив кількості сульфиту натрію на перебіг реакції. Збільшення надлишку Na_2SO_3 призводило до підвищення виходу доти, доки молярне співвідношення **2.3a** / Na_2SO_3 не досягало 1:8. Подальше збільшення кількості сульфиту натрію не покращувало результат. За оптимального співвідношення субстрат / сульфід було поступово зменшено кількість оцтової кислоти до молярного співвідношення **2.3a** / AcOH 1:17,5. Подальше зменшення кількості кислоти призводило до зниження виходу (Таблиця 2.1; наведено ізольовані виходи продукту).

Процедуру виділення було розроблено таким чином, щоб уникнути ресурсомісткої колонкової хроматографії. Після завершення реакції суміш

розбавляли водою та екстрагували CHCl_3 . Органічну фазу висушували, а сирий продукт очищували перегонкою за зниженого тиску. У результаті чистий 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазол **2.1a** було одержано з виходом 89%. Оптимізовану реакцію було успішно масштабовано для одержання 350 г сполуки **2.1a** за один синтетичний цикл.

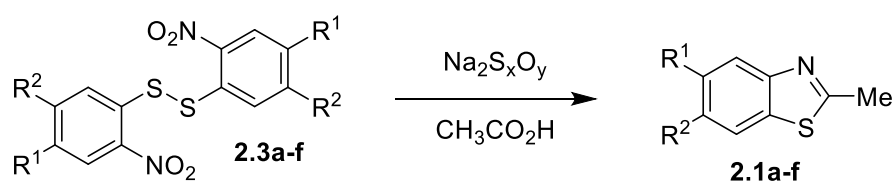
Після оптимізації процедури було досліджено можливість її поширення на споріднені субстрати **2.3b–2.3e**, що містять різні додаткові замісники в ароматичному кільці. Перебіг перетворень контролювали методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (GCMS). Однак продукти **2.1b–2.1d** було виділено лише з низькими виходами 15–23%, а продукт **2.1e** взагалі не утворювався за використаних умов перетворення. Це зумовило необхідність подальшого пошуку більш універсального відновно-промотуючого реагенту для розширення сфери застосування методу.

З цією метою для скринінгу було використано дитіоніт натрію $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ як вихідний орієнтир, а також метабісульфіт натрію $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ і тіосульфат натрію пентагідрат $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. У кислому середовищі ці солі можуть диспропорціонувати з утворенням SO_2 і водночас характеризуються відновним потенціалом. У випадку технічного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ відповідні 2H-бензотіазоли, як і в модельному прикладі, спостерігалися як побічні продукти; рівень таких домішок становив 2–5%. Задовільні результати із цим реагентом були можливі лише за використання чистого, спеціально одержаного й відповідно дорогого дитіоніту натрію.

Натомість технічний тіосульфат натрію забезпечив значно кращі результати. Відповідні 2-метилбензотіазоли утворювалися з виходами 81–90% (Таблиця 2.2). Важливо, що для всіх вихідних сполук у цьому протоколі можна використовувати вихідні речовини технічної чистоти. Зокрема, відповідний *орто*-нітротіофенол або суміш *орто*-нітротіофенолу й дисульфідну можуть бути використані в реакції замість чистого дисульфідну без істотного впливу на вихід або необхідності варіювати умови перебігу процесу. Процедура виділення для дослідженої серії була подібною до методики, оптимізованої для **2.1a**, а очищення продуктів здійснювали шляхом перегонки. Це підвищує економічну

привабливість розробленого протоколу синтезу. Додатково було показано можливість одержання CF₃-заміщеного 2-метилбензотіазолу **2.1f**, який може бути використаний як прекурсор для синтезу різних фторорганічних бензозольних систем. Наприклад, родаціаніновий барвник на основі **2.1f** розглядався як перспективний кандидат для створення препаратів для лікування лейшманіозу [198].

Таблиця 2.2. Область застосування *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів і порівняння відновників на основі оксосолей сірки



№	Продукт	Вихід, ^a %			
		Na ₂ SO ₃ ^b	Na ₂ S ₂ O ₅	Na ₂ S ₂ O ₄ ^b	Na ₂ S ₂ O ₃ ·5H ₂ O
1		89	-	86	87
2		17	-	89	90
3		15	-	82	81
4		23	-	88	89
5		-	-	87	86
6		n.d.	-	89	n.d.

Примітки: ^a препаративний вихід; ^b n(**2.3**):n(Na₂S_xO_y):n(АсОН) = 1:8:17.5

Надалі область застосування реакції було розширено на інші низькокиплячі аліфатичні кислоти, зокрема мурашину та пропіонову. Дисульфід **2.3b–2.3d** було використано в реакції з мурашиною та пропіоновою кислотами для одержання відповідних 2*H*-бензотіазолів **2.4b** і **2.4c**, а також 2-етилбензотіазолів **2.5b–2.5d** (Схема 2.2). Крім того, для демонстрації толерантності інших

функціональних груп до умов реакції було використано субстрати з карбоксильною та естерною групами, що дало змогу одержати бензотіазоли **2.4g** та **2.4h** з високими препаративними виходами.

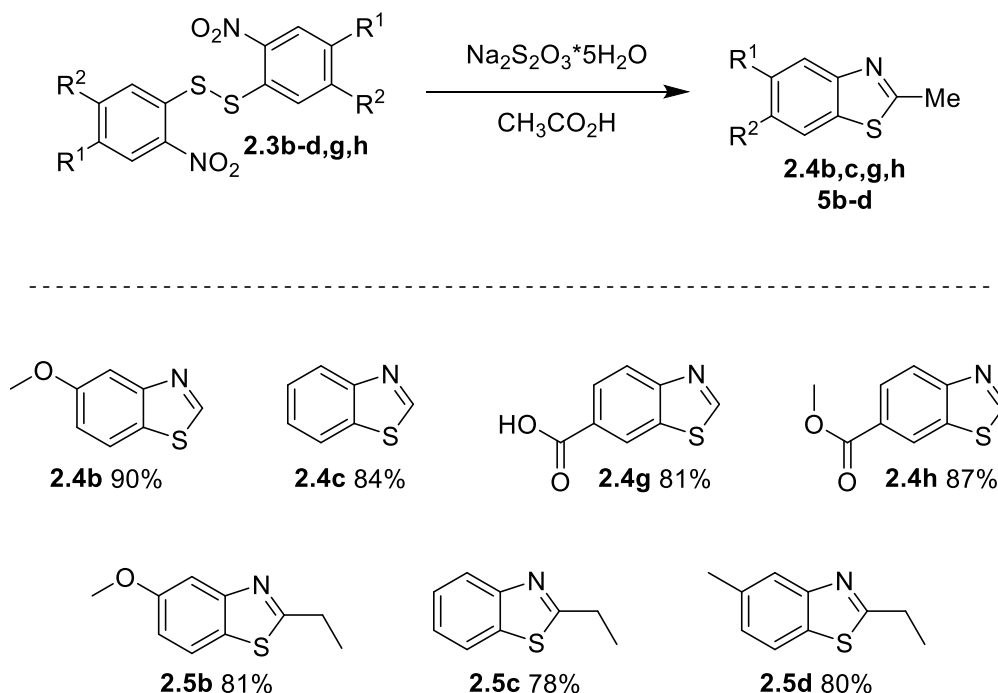


Схема 2.2. Область застосування реакції синтезу 2*H*- та 2-алкілзаміщених бензотіазолів

Сукупність отриманих експериментальних результатів дає змогу запропонувати попереднє механістичне пояснення описаного перетворення. Загалом перебіг всього процесу можна умовно поділити на чотири стадії (**Схема 2.3**): **A** – відновлення *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3** до проміжних 2-амінотіофенолів **2.6**; **B** – утворення SO₂ з відновника в кислому середовищі; **C** – активація карбонової кислоти за участю SO₂; **D** – гетероциклізація 2-амінотіофенолів з активованою похідною кислоти з формуванням кінцевого бензотіазольного продукту.

Непрямым підтвердженням стадії **A** є різниця в ефективності Na₂SO₃ порівняно з Na₂S₂O₄ і Na₂S₂O₃. Аналіз діаграми Фроста для сполук сірки в кислому середовищі засвідчує, що ефективність реакції зростає з використанням сильнішого відновника [199]. Важливість стадії **B**, пов'язаної з утворенням SO₂ *in situ* у реакційній суміші, підтверджується неактивністю Na₂S₂O₅, який у безводних умовах не виступає ефективним джерелом SO₂. Стадія **C** відповідає за активацію карбонової кислоти. Можливість утворення аддукту [оцтова кислота]–

[діоксид сірки] складу 1:1 була експериментально показана ще в 1944 році [200], хоча структура такого комплексу залишалася невизначеною. Пізніше, у 2010 році, теоретичне дослідження системи [мурашина кислота]–[діоксид сірки] запропонувало структуру ковалентних аддуктів типу мурашиного сірчистого ангідриду **2.7** ($R^3 = H$) [201].

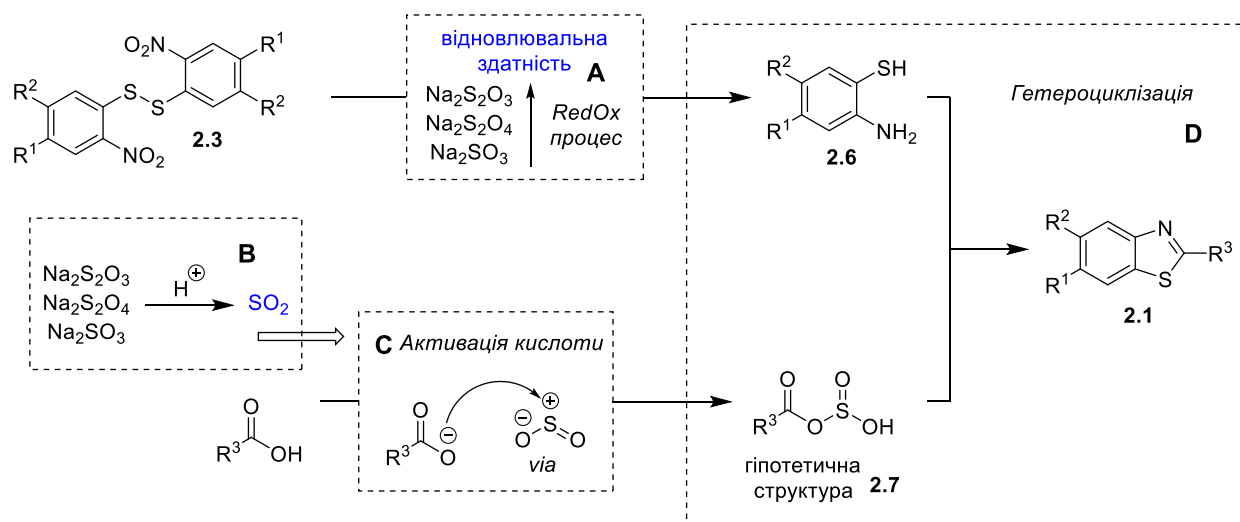


Схема 2.3. Можливий механізм синтезу бензотіазолів із *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів у присутності оксосолей сірки та карбонових кислот

Такі аддукти мають вищу електрофільність порівняно з вільними карбоновими кислотами. Крім того, раніше було показано, що SO_2 може стимулювати утворення амідного зв'язку під час спряжених процесів відновлення–ацилювання нітрогрупи *in situ* з використанням системи Na_2SO_3 – $AcOH$ [199]. Водночас запропоноване механістичне пояснення слід розглядати як попереднє, оскільки воно ґрунтується на сукупності непрямих експериментальних спостережень і потребує подальшого детального дослідження, що виходить за межі цієї практично орієнтованої синтетичної роботи.

Таким чином, було розроблено простий, економічно ефективний і масштабований метод синтезу 2*H*-бензотіазолів та 2-алкілзаміщених бензотіазолів із відповідних *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів або споріднених комерційно доступних нітровмісних попередників, зокрема з матеріалів технічної чистоти. Розроблена однореакторна процедура ґрунтується на використанні поширених, стабільних і відносно безпечних вихідних речовин. Цільові продукти утворювалися з високими виходами 78–90% і могли бути

очищені простою перегонкою без застосування колонкової хроматографії. Масштаб одержання окремих цільових сполук досягав 350 г за один синтетичний цикл із перспективою подальшого вдосконалення процесу. Також було успішно використано субстрати з різними замісниками, зокрема карбоксильними та естерними функціональними групами.

2.2 Оцінка термічної стабільності *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів – прекурсорів бензотіазолів

Оскільки розроблений у **підрозділі 2.1** підхід передбачає використання нітровмісних ароматичних дисульфідів **2.3** за умов нагрівання в кислому середовищі, важливою частиною характеристики процесу стала попередня оцінка термічної поведінки цих сполук. Така оцінка є особливо актуальною з огляду на препаративну спрямованість методології та можливість масштабування реакцій до багатограмових кількостей. Нітроароматичні сполуки можуть демонструвати складну термічну поведінку, тому наявність або відсутність інтенсивних процесів втрати маси поблизу робочих температур синтезу є важливим практичним параметром.

Для цього було проведено термогравіметричний аналіз серії *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3a–h**, які використовувалися або розглядалися як прекурсори для синтезу відповідних бензотіазолів (**Таблиця 2.3**) [202]. Слід зазначити, що термогравіметричний аналіз не є повною оцінкою термічної небезпеки речовини та не замінює спеціалізованих досліджень процесної безпеки. Водночас він дозволяє виявити основні температурні інтервали втрати маси та оцінити, чи спостерігаються суттєві термічні події в області температур, близьких до умов синтетичної процедури.

Таблиця 2.3. Результати термогравіметричного аналізу *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3**

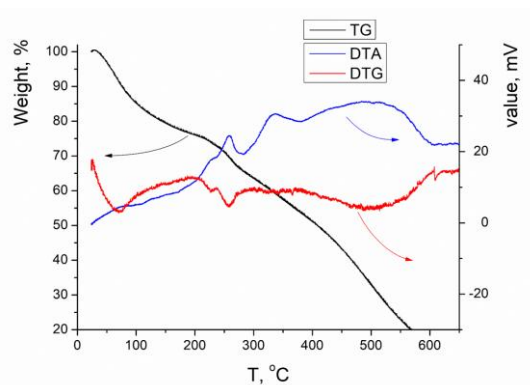
Сполука	Старт процесу 1, °C	Закінчення процесу 1, °C	Втрата маси після процесу 1, %	Загальна втрата маси, %
2.3a	<i>ca.</i> 230	<i>ca.</i> 275	34	84
2.3b	265	273	30	62
2.3c	250	310	39	69
2.3d	220	260	37	74
2.3e	255	270	31	68
2.3f	35	650	поступова втрата маси	
2.3h	222	250	25	43

Аналіз одержаних даних показав, що для більшості досліджених *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів основні процеси втрати маси відбуваються за температур, істотно вищих за робочий інтервал синтезу бензотіазолів. Зокрема, для сполук **2.3a–e** та **2.3h** інтенсивні термічні події починаються переважно в діапазоні приблизно 220–310 °C. Це суттєво перевищує температури, за яких проводилися оптимізовані реакції в середовищі карбонових кислот, що зазвичай відповідають температурі кипіння оцтової, мурашиної або пропіонової кислоти. Таким чином, для більшості субстратів основні процеси термічного розкладу перебувають поза межами умов синтетичного перетворення.

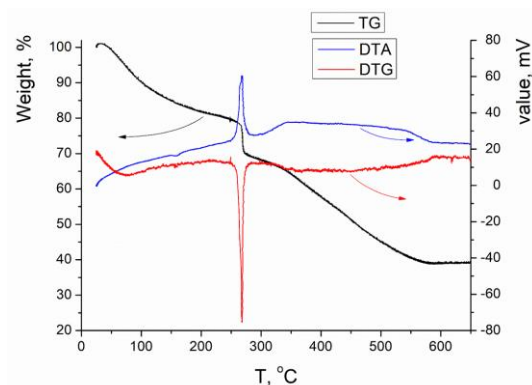
Водночас для частини сполук до початку основного процесу втрати маси спостерігалася незначна поступова зміна маси зразка. Така поведінка може бути пов'язана з видаленням залишкових летких домішок, розчинників, вологи або з повільними початковими процесами фізичного чи хімічного характеру. Оскільки ці зміни не супроводжувалися різким падінням маси в області робочих температур реакції, вони не розглядалися як критичне обмеження для використання відповідних сполук у розроблених синтетичних умовах.

Окремої уваги потребує трифторметилзаміщений дисульфід **2.3f**, для якого було зафіксовано нетипову термічну поведінку. На відміну від інших

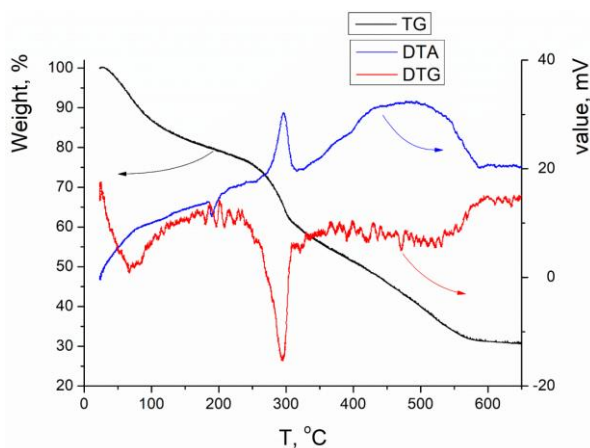
представників серії, ця сполука не демонструвала чітко вираженої однієї основної стадії втрати маси, а характеризувалася поступовою зміною маси майже в усьому дослідженому температурному діапазоні. Початок цього процесу спостерігався вже приблизно за температури 35 °С. Така поведінка може бути зумовлена підвищеною леткістю, сублімацією, наявністю летких домішок або складним багатостадійним процесом деградації. На основі лише термогравіметричних даних однозначно встановити природу цієї втрати маси неможливо, тому під час подальшого масштабування реакцій за участю **2.3f** ця сполука потребує додаткової уваги.



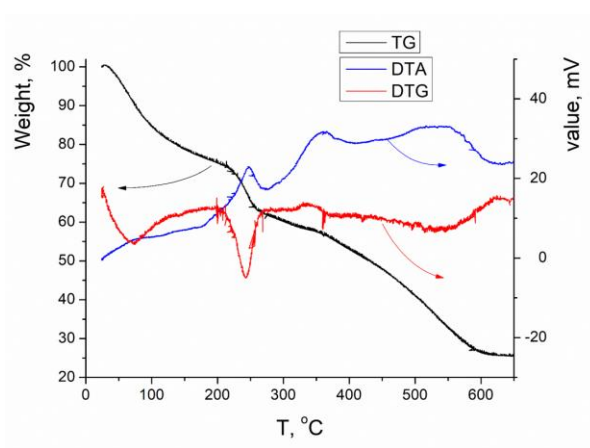
2.3a



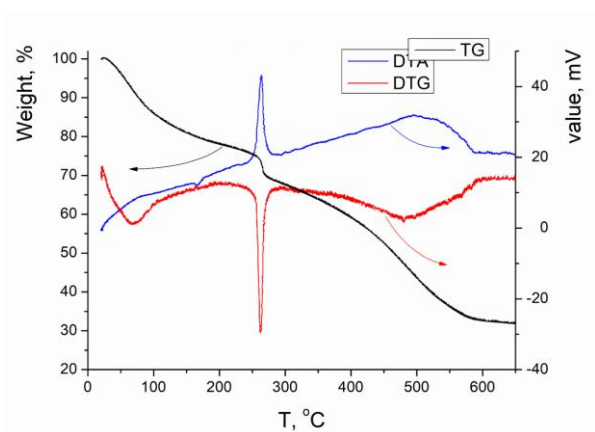
2.3b



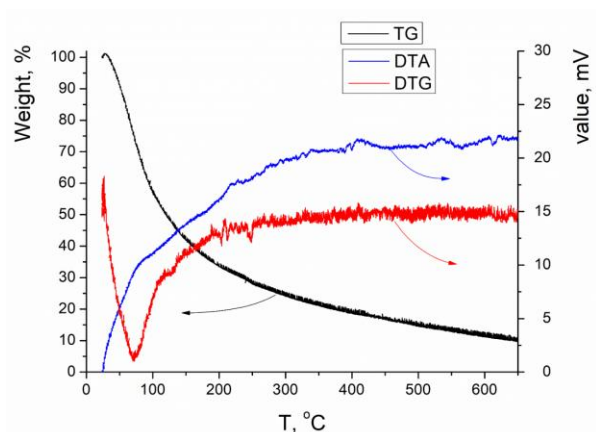
2.3c



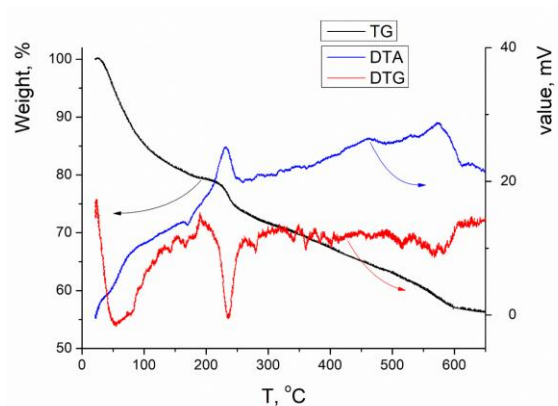
2.3d



2.3e



2.3f



2.3h

Рисунок 2.2. Криві термогравіметричного аналізу *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3**

Загалом, результати термогравіметричного аналізу підтверджують практичну придатність більшості досліджених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3** для використання в розробленому одnoreакторному синтезі бензотіазолів. Для основної частини субстратів не виявлено інтенсивних процесів втрати маси поблизу температур, за яких відбувається синтетичне перетворення, що є важливим аргументом на користь їхнього застосування в препаративних реакціях. Водночас отримані дані мають розглядатися як попередній скринінг термічної поведінки, а не як повна характеристика безпечності масштабованого процесу. Особливо це стосується сполуки **2.3f**, для якої доцільним є проведення додаткових досліджень перед переходом до більших масштабів.

2.3 Дослідження електрохімічної поведінки *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідних прекурсорів методом циклічної вольтамперометрії

Ароматичні нітросполуки та ароматичні дисульфіди є двома важливими класами редокс-активних органічних молекул. Їхня катодна поведінка часто є багатостадійною, оскільки після первинного перенесення електрона утворені інтермедіати можуть зазнавати подальших хімічних перетворень, зокрема розриву S–S-зв'язку або подальшого відновлення нітрогрупи. Тому циклічна вольтамперометрія є корисним методом для порівняльної оцінки впливу структури та природи замісників на процеси відновлення [190, 203, 204]. Відомо, що нітроарени в апротонному середовищі можуть демонструвати складні профілі відновлення, тоді як ароматичні дисульфіди здатні зазнавати характерних катодних процесів, пов'язаних із розривом S–S-зв'язку після прийняття електрона [190, 204–206].

Заміщені *bis*(2-нітрофеніл)дисульфіди **2.3** поєднують у своїй структурі обидва ці електроактивні фрагменти – нітроарильний і дисульфідний. З огляду на це, циклічне вольтамперометричне дослідження таких сполук є інформативним щонайменше в кількох аспектах. По-перше, воно дозволяє порівняти потенціали катодних процесів у структурно спорідненому ряді. По-друге, воно дає змогу якісно розрізнити електрохімічні події, пов'язані з нітрогрупою та дисульфідним фрагментом.

Оскільки перша стадія запропонованого в **підрозділі 2.1** синтетичного перетворення передбачає відновлення нітродисульфідного попередника, електрохімічне профілювання сполук **2.3** є логічним доповненням до дослідження цієї бензотіазольної платформи. У цьому підрозділі серію заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів було досліджено методом циклічної вольтамперометрії в ацетонітрилі за уніфікованих умов. Метою дослідження було оцінити вплив замісників на вольтамперометричний профіль цього класу сполук і визначити, які висновки можна робити напівкількісно, а які лише якісно через певні обмеження.

Вимірювання проводили в MeCN з використанням 0,1 моль/л Et₄NBF₄ як фонового електроліту. Номінальна концентрація аналітів становила 5×10^{-3}

моль/л. Як робочий електрод використовували скловуглецевий електрод, електродом порівняння був Ag/AgCl, а швидкість розгортки потенціалу становила 100 мВ/с. Усі вимірювання виконували за температури 18 °С. Для порівняння за тих самих умов реєстрували вольтамперограми холостого розчину фонового електроліту та нітробензену як модельного нітроарену.

Структури досліджуваних сполук наведено на **Рисунку 2.3**. Для циклічного вольтамперометричного аналізу було відібрано сім заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3a–e,h,i**. Одна зі сполук, **2.3h**, демонструвала лише дуже слабкий електрохімічний відгук через практично повну нерозчинність в обраних умовах, і тому була виключена з подальшого обговорення. Решта сполук, **2.3a–e,i**, дозволила одержати електрохімічні дані, придатні для аналізу, однак рівень надійності отриманої інформації був різним.

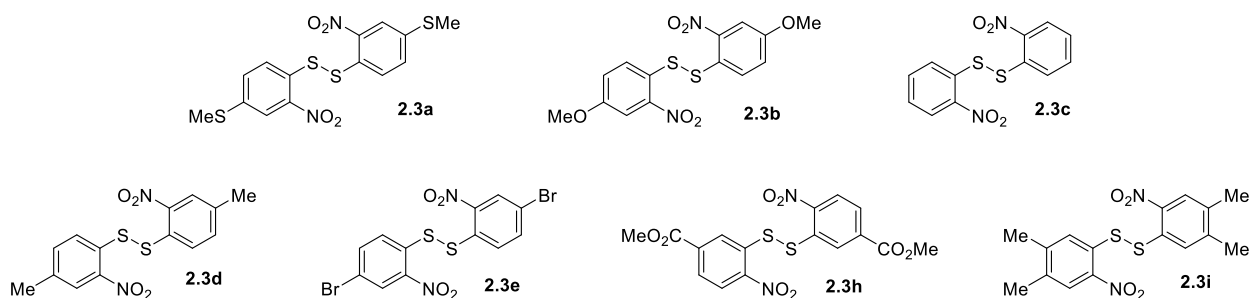


Рисунок 2.3. Структури досліджених заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3a–e,h,i**

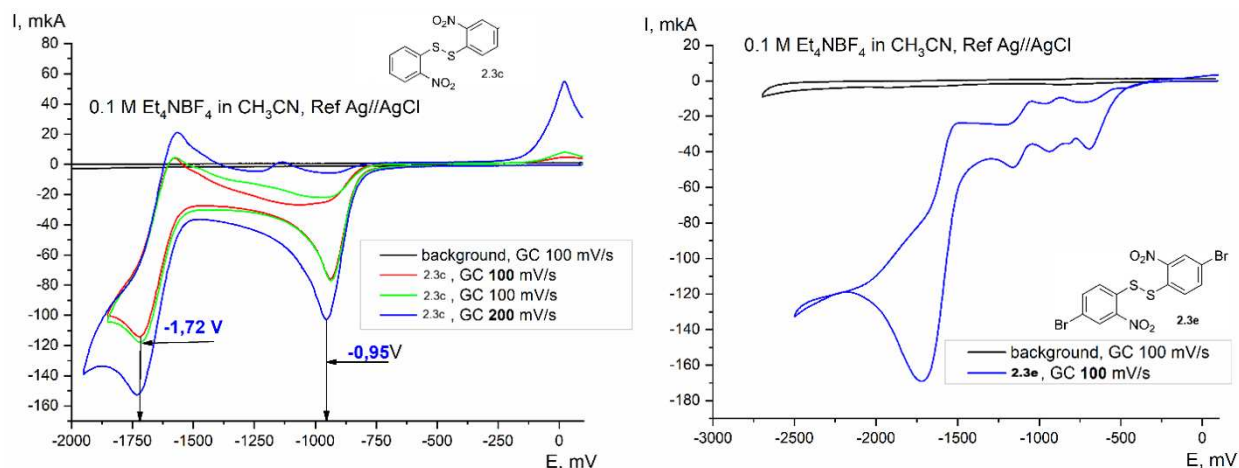
Для трьох сполук (**2.3c**, **2.3e** та **2.3b**) якість вольтамперограм була достатньою для напівкількісного порівняння, зокрема зіставлення потенціалів катодних піків і величин пікового струму. Для інших трьох сполук (**2.3d**, **2.3i** та **2.3a**) струмовий відгук був істотно обмежений неповним розчиненням зразків, тому порівняння за величиною струму не є коректним. Водночас положення основних катодних піків і загальний профіль кривих залишалися інформативними для якісної інтерпретації. Відповідно, подальше обговорення поділено на два рівні – напівкількісну інтерпретацію для більш розчинної підгрупи та якісну інтерпретацію для сполук з обмеженою розчинністю.

Оскільки в межах цього дослідження не проводили оптимізацію складу розчинника та не використовували змішані системи розчинників, різницю в розчинності слід розглядати не як недолік оптимізації, а як внутрішнє

експериментальне обмеження набору даних. Саме тому абсолютні значення пікового струму обговорювали лише для більш розчинної підгрупи сполук, тоді як для малорозчинних представників серії інтерпретацію обмежували положенням катодних піків і загальним виглядом вольтамперометричних кривих.

Вольтамперометричні профілі всіх проаналізованих сполук чітко відрізнялися від кривих холостого електроліту та нітробензену, записаних за ідентичних умов. У кожному випадку спостерігалось більше одного катодного процесу, що свідчить про багатостадійний характер відновлення заміщених *бис*(2-нітрофеніл)дисульфідів у апротонному середовищі. Таким чином, ці сполуки не поведуться як прості нітроарени. Для більш розчинної підгрупи (**Рисунок 2.4**) можна було напівкількісно порівнювати як потенціали катодних піків, так і величини пікового струму. Для підгрупи з обмеженою розчинністю (**Рисунок 2.5**) надійно інтерпретували лише положення основних катодних процесів та їхні відносні зміщення.

Накладені циклічні вольтамперограми для сполук, що дали найбільш інформативні дані, наведено на **Рисунку 2.4**. Для всіх трьох аналітів криві чітко відрізнялися як від холостого розчину фонового електроліту, так і від нітробензену. Сполуки демонстрували багатостадійні катодні відгуки та не мали простих узгоджених анодних хвиль на зворотному скануванні. Така поведінка узгоджується з хімічно пов'язаними, загалом незворотними електродними процесами, а не з одним оборотним одноелектронним перенесенням [190, 205, 206].



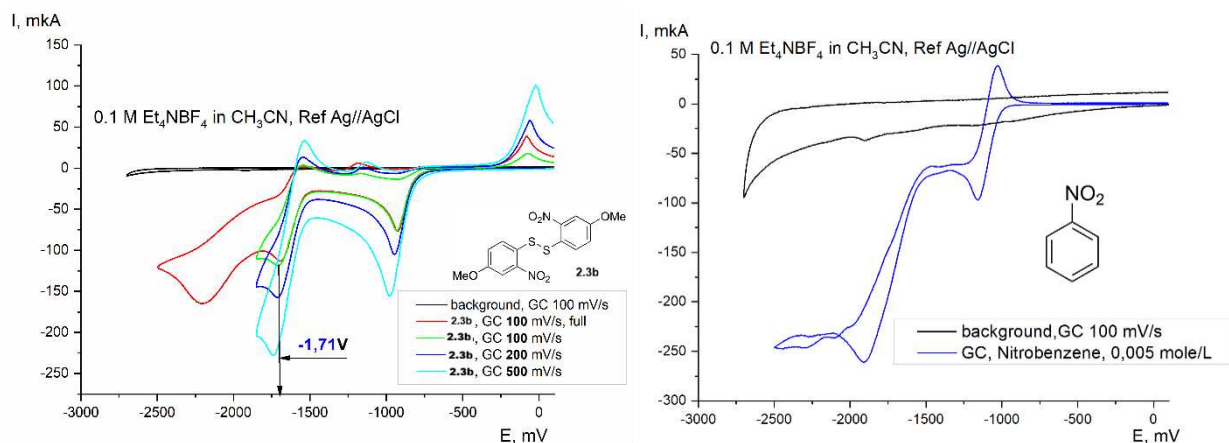


Рисунок 2.4. Циклічні вольтамперограми сполук **2.3с**, **2.3е**, **2.3b** та нітробензену в MeCN / 0,1 моль/л Et₄NBF₄ при 100 мВ/с і 18 °С на скловуглецевому робочому електроді відносно Ag/AgCl

Порівняння з нітробенzenом є корисним для попереднього віднесення основних катодних процесів. За використаних умов нітробензен демонстрував основні катодні сигнали приблизно при $-1,16$ та $-1,91$ В відносно Ag/AgCl. У ряді досліджених дисульфідів катодний процес поблизу $-1,1$ В, положення якого залежало від природи замісника та зміщувалося на кілька десятків вольт, обґрунтовано можна пов'язати переважно з відновленням нітрогрупи. Натомість більш інтенсивний процес, зосереджений поблизу $-1,7$ В, узгоджується з катодним розривом дисульфідного зв'язку та може частково перекриватися з глибшими стадіями відновлення нітрогрупи. Оскільки в межах цієї роботи не було досліджено контрольні сполуки, що містили б лише нітроарильний або лише дисульфідний фрагмент, таке віднесення слід розглядати як обґрунтоване, але не остаточне. Для всього ряду сполук спостерігався виражений вплив замісників на положення катодних процесів. Залежно від електронної природи замісників катодний сигнал, асоційований з нітрогрупою, зміщувався або до більш негативних, або до менш негативних потенціалів порівняно з нітробенzenом. Для більш розчинної підгрупи цей ефект супроводжувався також відмінностями у величині катодного пікового струму, що свідчить про вплив замісників не лише на термодинамічну легкість відновлення, але й на практичний електрохімічний відгук, який спостерігається за однакових концентраційних та інструментальних умов. Для підгрупи з обмеженою розчинністю подібні тенденції можна було обговорювати лише якісно на основі положення піків,

оскільки величини струму в цьому випадку не є придатними для коректного порівняння.

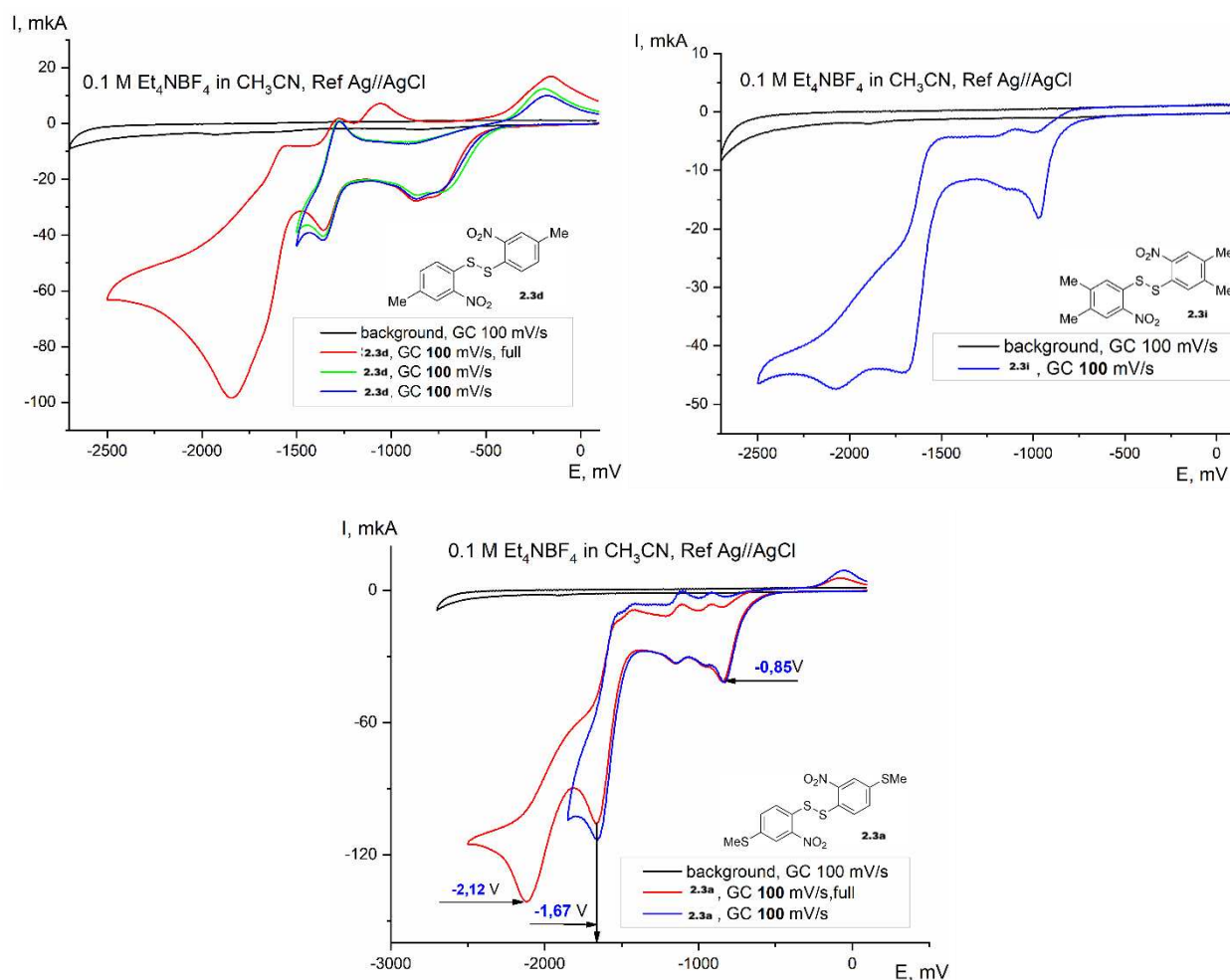


Рисунок 2.5. Циклічні вольтамперограми сполук 2.3d, 2.3i та 2.3a, які дають лише якісні електрохімічні дані за умов, аналогічних до **Рисунка 2.4**

Повторні сканування, виконані для тих самих розчинів, показали, що основні катодні сигнали залишалися впізнаваними, хоча профіль струму та область зворотної хвилі змінювалися. Така поведінка узгоджується з багатостадійним електродним процесом, у якому перенесення електрона супроводжується подальшими хімічними перетвореннями та/або адсорбційними ефектами на поверхні електрода. Оскільки основною метою цього дослідження було порівняльне профілювання серії сполук, а не детальний кінетичний аналіз електродних процесів, ефекти повторного сканування розглядали як додаткове підтвердження реальності та відтворюваності основних катодних сигналів у межах одного розчину.

Для зручності ключові електрохімічні спостереження узагальнено в **Таблиці 2.4**. Через невизначеність фактичної концентрації частини аналітів, спричинену їх неповною розчинністю, таблиця містить переважно якісні або напівкількісні дескриптори, а не кінетичні чи повні механістичні параметри.

Таблиця 2.4. Електрохімічні характеристики заміщених *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів, досліджених методом циклічної вольтамперометрії у MeCN

Сполука	Структурна особливість	Рівень інтерпретації даних	Коректність порівняння струмів	Скрінінговий катодний струм, мкА	Коментар
2.3a	<i>біс</i> (метилтіо) заміщений	якісний	ні	120	дані обмежені через неповну розчинність
2.3b	диметокси заміщений	напівкількісний	так	200	найвищий катодний відгук серед проаналізованих сполук
2.3c	незаміщений	напівкількісний	так	150	придатний для порівняння потенціалів і струмів
2.3d	диметил заміщений	якісний	ні	100	обговорення обмежене потенціалами та формою вольтамперометричної кривої
2.3e	дибром заміщений	напівкількісний	так	180	придатний для порівняння потенціалів і струмів
2.3h	естер заміщений	виключений	ні	n/a	практично нерозчинний у MeCN; виключений з інтерпретації
2.3i	тетраметил заміщений	якісний	ні	60	обговорення обмежене потенціалами та формою вольтамперометричної кривої

Примітка: Для сполук з якісним рівнем інтерпретації значення струму наведено лише як орієнтовний експериментальний відгук і не використовується для кількісного порівняння через обмежену розчинність у MeCN

У сукупності отримані дані не встановлюють повного механізму електровідновлення заміщених *біс*(2-нітрофеніл)дисульфідів у апротонному

середовищі [207]. Водночас вони показують, що досліджені сполуки не поведуться як прості нітроарени. Їхні вольтамперограми узгоджуються щонайменше з двома хімічно різними катодними процесами: залежним від природи замісників нітровідновленням в області близько $-1,1$ В та інтенсивнішим процесом поблизу $-1,7$ В, який може бути пов'язаний із розривом дисульфідного зв'язку й частково перекриватися з глибшими стадіями відновлення нітрогрупи. Отримані результати доповнюють характеристику нітродисульфідних попередників **2.3** і підтверджують, що їхня катодна поведінка визначається одночасною присутністю нітроарильного та дисульфідного електроактивних фрагментів.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ БЕНЗІМІДАЗОЛІВ З *ОРТО*-НІТРОАНІЛІНІВ ТА *ОРТО*-ДИНІТРОБЕНЗЕНІВ

У попередньому розділі було показано, що оксосолі сірки можуть ефективно виконувати подвійну функцію у синтезі 2-алкілзаміщених бензотіазолів: забезпечувати відновлення нітрогрупи та водночас сприяти активації карбонової кислоти в реакційному середовищі [204]. Такий підхід дозволив перейти від нестабільних або малозручних у використанні *орто*-амінотіофенолів до стабільних нітровмісних попередників і реалізувати однореакторне формування бензотіазольного ядра. З огляду на близькість загальної реакційної логіки побудови бензотіазолів і бензімідазолів, наступним етапом дослідження стало перенесення цієї концепції на синтез бензімідазольних систем.

Використання нестабільних вихідних речовин залишається суттєвою проблемою як у препаративному, так і в паралельному органічному синтезі. Тривале зберігання низькостабільних проміжних продуктів у великих кількостях часто є практично небажаним, оскільки навіть часткова деградація вихідного матеріалу може призводити до зниження відтворюваності процесу, погіршення виходів і ускладнення очищення кінцевих продуктів. Показовим прикладом таких речовин є аніліни, що містять у *орто*-положенні додаткову аміно-, гідрокси- або тіольну функціональну групу. З одного боку, ці сполуки є цінними інтермедіатами для побудови бензоконденсованих 1,3-азолів у реакціях [4+1]-циклоконденсації з відповідними електрофільними компонентами. З іншого боку, такі *орто*-дизаміщені аніліни є електронозбагаченими молекулами, схильними до окиснення та хімічної деградації.

орто-Фенілендіамін широко використовується для синтезу бензімідазолів, але є недостатньо стабільним під час зберігання на повітрі, під дією світла та за кімнатної температури. Свіжоочищений *орто*-фенілендіамін являє собою безбарвні кристали, проте швидко темніє при контакті з повітрям, що пов'язано з перебігом окиснювальних процесів та утворенням продуктів деградації [208]. Через це під час зберігання й використання таких сполук часто потрібні

спеціальні умови: знижена температура, інертна атмосфера або швидке використання після очищення. У препаративному синтезі це створює додаткові труднощі, особливо під час масштабування або проведення серійних синтезів, де різниця між свіжоприготовленим зразком і матеріалом зі складу може суттєво впливати на чистоту та вихід продукту [209].

Загальним вирішенням цієї проблеми є використання нестабільного інтермедіату **II** (**Рисунок 3.1, А**) без його виділення, тобто його генерування *in situ* зі стабільнішого попередника **III**. У випадку бензімідазолів такими попередниками можуть бути відповідні *орто*-нітроаніліни або *орто*-динітробензени. Наявність нітрогрупи знижує електронну густину ароматичного ядра, стабілізує молекулу та робить такі субстрати зручнішими для зберігання й використання. *Орто*-нітроаніліни можуть бути перетворені на *орто*-фенілендіаміни безпосередньо в реакційному середовищі, після чого утворені діаміни вступають у циклоконденсацію з електрофільним компонентом з формуванням бензімідазольного ядра **I**.

Відомі підходи до такого синтезу часто ґрунтуються на відновленні нітрогрупи воднем, форміатом амонію або іншими відновниками, зокрема в присутності паладієвих каталізаторів [210-212]. Такі методи можуть бути ефективними, однак мають низку практичних обмежень: потребу у використанні перехідних металів, водню або інших відновників. У межах сучасної тенденції до розробки більш технологічно простих і безметалевих процесів значний інтерес становлять методи, у яких відновлення нітрогрупи та подальше формування бензімідазольного ядра відбуваються в одному реакційному середовищі [213].

Одним із таких підходів є відновна циклізація *орто*-нітроанілінів у присутності дитіоніту натрію. У літературі описано використання $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ для синтезу бензімідазолів **V** з *орто*-нітроанілінів **IV** та альдегідів (**Рисунок 3.1, В**) [214, 215]. Таке перетворення проходить через відновлення нітрогрупи, подальшу взаємодію утвореного діаміну з альдегідом і циклізацію з формуванням бензімідазольного ядра (через проміжні похідні сульфамової кислоти **VI** та **VII**). Попри зручність цього підходу, він має певні обмеження. По-

перше, доступність альдегідів у хімічному просторі є нижчою порівняно з відповідними карбоновими кислотами [216]. По-друге, найпростіші альдегіди, такі як формальдегід або ацетальдегід, є незручними у використанні, особливо при масштабуванні. Тому заміна альдегідів на прості карбонові кислоти є привабливою як з практичного, так і з економічного погляду.

Враховуючи результати, отримані під час розробки однореакторного синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів [204] із *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів у середовищі карбонових кислот, було висунуто припущення, що подібний підхід може бути реалізований і для бензімідазолів. У такому випадку оксосіль сірки мала б забезпечувати відновлення нітрогрупи до аміногрупи, а утворення SO₂ в кислому середовищі могло б сприяти активації карбонової кислоти, роблячи її придатною для подальшої циклоконденсації з *in situ* утвореним *орто*-фенілендіаміном (**Рисунок 3.1, С**). Цього року було описано споріднений підхід до синтезу 2-незаміщених бензімідазолів з *орто*-нітроанілінів у присутності Na₂S₂O₄, у якому DMF використовували як C1-електрофільний синтон (**Рисунок 3.1, D**) [217]. Водночас цей метод має практичне обмеження, оскільки доступність *N,N*-диметиламідів є значно нижчою, ніж відповідних кислот.

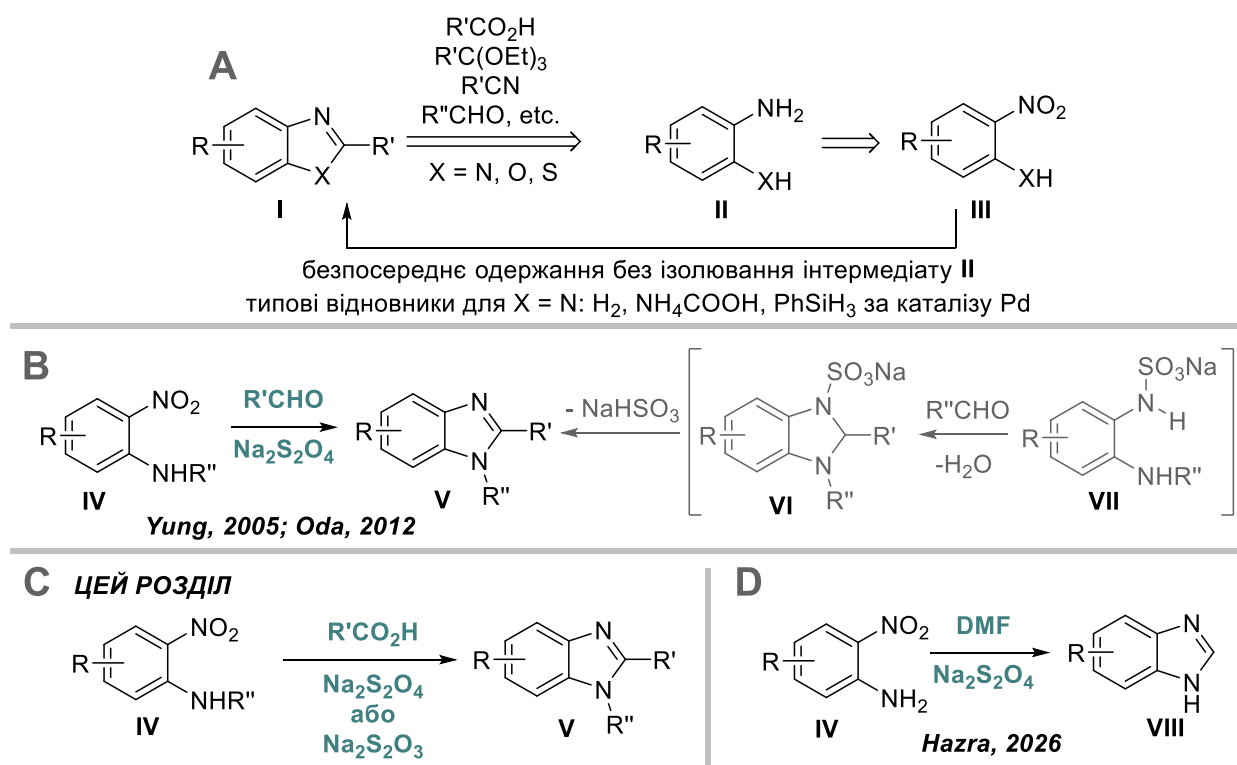


Рисунок 3.1. Синтез бензоконденсованих 1,3-діазолів. **A:** Загальний підхід. **B:** Синтез бензімідазолів з *орто*-нітроанілінів та альдегідів, опосередкований

Na₂S₂O₄. **C:** Загальна концепція цього розділу. **D:** Синтез бензімідазолів з орто-нітроанілінів у середовищі ДМФА, опосередкований Na₂S₂O₄

На першому етапі було перевірено, чи може процедура, розроблена раніше для синтезу бензотіазолів, бути безпосередньо застосована до побудови бензімідазольного ядра [218]. Як модельні вихідні речовини було обрано незаміщений *орто*-нітроанілін **3.1a** та *орто*-динітробензен **3.2a**. Використання *орто*-динітробензенів є особливо привабливим, оскільки такі сполуки є стабільними під час зберігання, а деякі їхні представники можуть бути отримані прямим динітруванням ароматичних сполук або є доступними як промислові продукти.

Початкове дослідження було спрямоване на порівняння ефективності різних оксосолей сірки у реакції з мурашиною та оцтовою кислотами. На відміну від синтезу бензотіазолів, де тіосульфат і сульфід натрію виявилися ефективними для низки субстратів, у випадку бензімідазольної системи найкращі результати було отримано саме з Na₂S₂O₄. Дитіоніт натрію забезпечив утворення відповідних бензімідазолів **3.3a** та **3.4a** з високими препаративними виходами 85–87% на 5-грамовому масштабі. Натомість Na₂S₂O₃ давав цільовий продукт лише з низьким виходом, а Na₂SO₃ виявився неефективним (**Схема 3.1**).

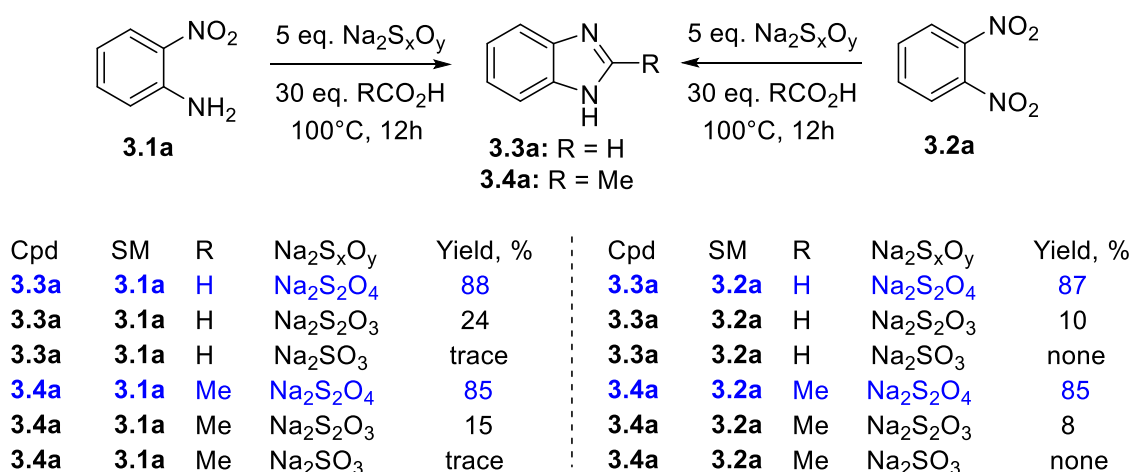


Схема 3.1. Скринінг оксосолей сірки у реакції формування бензімідазольного ядра з орто-нітроаніліну та орто-динітробензену.

Така відмінність порівняно з бензотіазольною серією, ймовірно, пов'язана з іншими редокс-вимогами до вихідних сполук. Для відновлення *орто*-нітроанілінів або *орто*-динітробензенів до відповідних діамінів потрібні умови,

що відрізняються від умов перетворення нітродисульфідів на амінотіофеноли. Тому для подальшого дослідження області застосування реакції як оптимальний промотор було обрано $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, а як модельний C1-електрофільний компонент мурашину кислоту.

Після встановлення ефективності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ було досліджено можливість використання заміщених *орто*-динітробензенів як попередників бензімідазолів. Цей клас субстратів є важливим з практичної точки зору, оскільки *орто*-динітробензени значно стабільніші за відповідні *орто*-фенілендіаміни та можуть зберігатися без застосування спеціальних умов протягом тривалого часу. Крім того, частина таких сполук є комерційно доступною або може бути отримана прямими методами нітрування.

У дослідження було включено набір доступних *орто*-динітробензенів з різними замісниками в ароматичному кільці. Усі шість представників цієї серії продемонстрували високу придатність до розроблених умов і дали відповідні бензімідазоли з добрими або високими препаративними виходами. Це свідчить про те, що застосовність реакції не обмежується лише незаміщеним *орто*-динітробензеном і вона може бути поширена на інші бензімідазольні похідні (Схема 3.2).

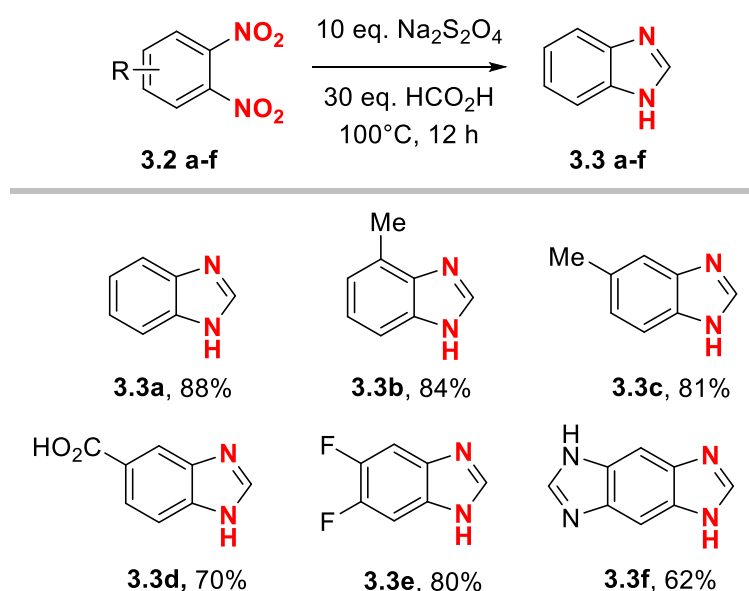


Схема 3.2. Синтез бензімідазолів з *орто*-динітробензенів у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ та мурашиної кислоти

Особливу увагу привертає ефективність запропонованого підходу для синтезу сполуки **3.3e**, яка є ключовим проміжним продуктом у синтезі експериментального протипухлинного препарату IACS-9779 [219]. Також важливим є одержання сполуки **3.3f**, що має значення для матеріалознавчих застосувань [220]. У цих випадках розроблений метод є конкурентним порівняно з відомими літературними підходами, оскільки дозволяє уникнути використання нестабільних діамінів і реалізувати однореакторний синтез з доступних нітропопередників.

Таким чином, *орто*-динітробензени можуть розглядатися як зручні стабільні еквіваленти *орто*-фенілендіамінів для побудови бензімідазольного ядра. Використання $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ у середовищі карбонової кислоти забезпечує відновлення нітрогруп і подальшу циклоконденсацію, що робить процес простим з технологічного погляду.

Перехід від *орто*-динітробензенів до *орто*-нітроанілінів суттєво розширює доступність вихідних речовин. *Орто*-нітроаніліни можуть бути отримані двома основними шляхами: нуклеофільним ароматичним заміщенням похідних *орто*-хлоронітробензену або контрольованим *орто*-нітруванням відповідних анілінових похідних. Завдяки цьому клас таких субстратів є значно ширшим і дає змогу оцінити толерантність розроблених умов до різних електронних і функціональних властивостей ароматичного ядра.

Для початкового дослідження було обрано набір *орто*-нітроанілінів з різними типами замісників (**Схема 3.3**). Загалом більшість субстратів добре вступала в реакцію за розроблених умов. У випадках, коли один і той самий продукт міг утворюватися з двох позиційних ізомерів, препаративні виходи були близькими, що свідчить про відсутність критичного впливу положення замісника на ефективність циклізації в таких системах (**3.3b** та **b'**, **3.3c** та **c'**).

Галогензаміщені *орто*-нітроаніліни виявилися добре сумісними з умовами реакції. Відповідні бензімідазоли **3.3g-j** було одержано з високими препаративними виходами 69-89%. Це є важливим результатом, оскільки галогензаміщені бензімідазоли мають значну синтетичну цінність як проміжні продукти для подальших перетворень, зокрема реакцій крос-сполучення.

Порівняно з відомими процедурами, що використовують порошок заліза [221] як відновник, запропонована методологія є зручнішою та не потребує застосування металевого відновника, що спрощує обробку реакційної суміші й робить процес придатнішим для препаративного використання.

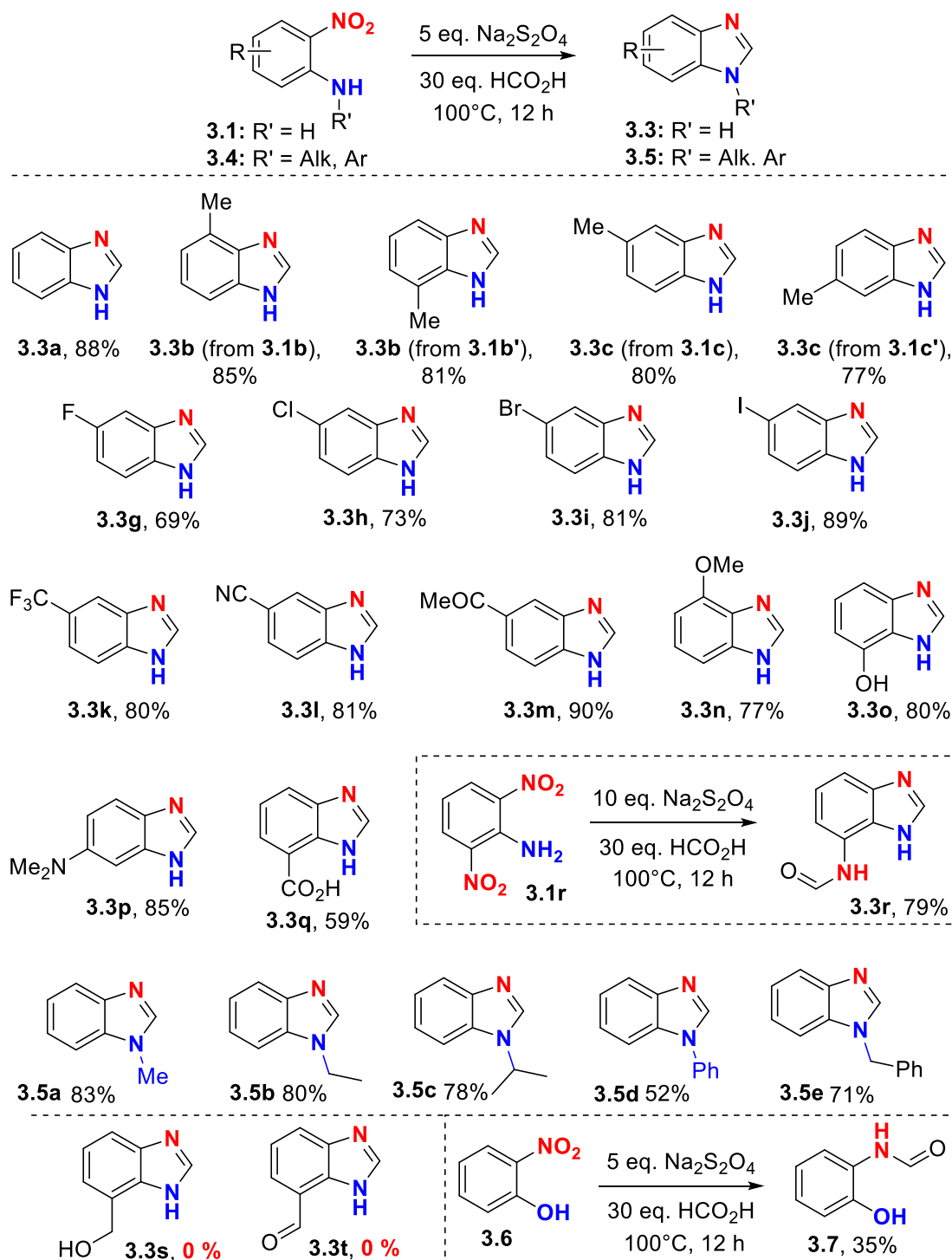


Схема 3.3. Область застосування та обмеження синтезу бензімідазолів з *орто*-нітроанілінів у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ та мурашиної кислоти

Субстрати з електроноакцепторними замісниками, такими як CF_3 , CN та ацетильна група, також успішно вступали в реакцію, забезпечуючи відповідні

бензімідазоли з добрими виходами 59-90% (сполуки **3.3k-m,q**). Аналогічно, *орто*-нітроаніліни з електронодонорними групами, зокрема метокси- та диметиламінофрагментами, давали цільові продукти з виходами 77–85% (сполуки **3.3n-p**). Отже, реакція демонструє добру толерантність як до електронодефіцитних, так і до електронозбагачених ароматичних систем. Важливо, що наявність вільних функціональних груп, таких як фенольна ОН-група або карбоксильна група, не перешкоджала формуванню бензімідазольного ядра (сполуки **3.3o,q**). Це розширює практичну цінність методу, оскільки такі функціональні групи можуть бути використані для подальшої дериватизації бензімідазольного фрагмента або його введення у складніші молекулярні системи. Водночас не всі функціональні групи виявилися сумісними з реакційними умовами. Субстрати, що містили вільну гідроксиметильну або альдегідну групу, не давали бажаних бензімідазолів **3.3s,t** і у цих випадках цільові продукти не були ідентифіковані в реакційній суміші. Найімовірніше, такі функціональні групи зазнають побічних перетворень у відновно-кисломому середовищі або конкурують з основним шляхом циклоконденсації.

Цікавим прикладом є субстрат **3.1r** з додатковою нітрогрупою, який успішно вступав у реакцію, однак у цьому випадку відбувалося відновне формілювання з утворенням відповідного продукту **3.3r** з препаративним виходом 79%.

Окремо було досліджено *орто*-нітроаніліни, що містять замісник біля аміногрупи. Такі субстрати також виявилися придатними до розроблених умов, даючи відповідні бензімідазоли **3.5a-e** з виходами 52–83%. Це свідчить про можливість одержання *N*-заміщених бензімідазольних похідних без попереднього виділення нестабільних діамінів.

Водночас спроба поширити цей підхід на синтез бензоксазолів з *орто*-нітрофенолу **3.6** не була успішною. У цьому випадку очікуваний бензоксазол не утворювався, а реакція зупинялася на ациклічному проміжному продукті **3.7**. Це обмеження вказує на те, що запропонована система є найбільш придатною саме для побудови бензімідазолів, тоді як її перенесення на інші бензозольні системи потребує додаткової оптимізації.

Механістична інтерпретація розробленої реакції загалом узгоджується з підходом, запропонованим для синтезу бензотіазолів у попередньому розділі (Схема 3.4). У цій системі $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, імовірно, виконує подвійну функцію. По-перше, він виступає відновником, забезпечуючи перетворення нітрогрупи на аміногрупу та генерування відповідного *орто*-фенілендіаміну безпосередньо в реакційному середовищі. По-друге, у кислому середовищі дитіоніт натрію може бути джерелом SO_2 або споріднених сірковмісних частинок, які здатні сприяти активації карбонової кислоти.

Таким чином, загальна послідовність може включати кілька ключових стадій. На першій стадії відбувається відновлення *орто*-нітроаніліну або *орто*-динітробензену до відповідного *орто*-фенілендіаміну. На другій стадії в кислому середовищі відбувається розклад $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ з утворенням SO_2 або споріднених сірковмісних частинок. На третій стадії ці частинки можуть взаємодіяти з карбоною кислотою, підвищуючи її електрофільність і роблячи її придатнішою до реакції з діаміном. Після цього відбуваються конденсація, циклізація та дегідратація з утворенням бензімідазольного ядра.

Таке пояснення узгоджується з експериментальними спостереженнями. Зокрема, ефективність $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ і низька або відсутня активність інших оксосолей сірки свідчать про те, що для успішної реакції необхідне поєднання достатньої відновної здатності та можливості генерування активуючих сірковмісних частинок у кислому середовищі. Водночас остаточне підтвердження механізму потребує додаткових досліджень. Тому запропонований механізм слід розглядати як робочу гіпотезу, що пояснює спостережувану реакційну здатність, але не як остаточно доведений механістичний шлях.

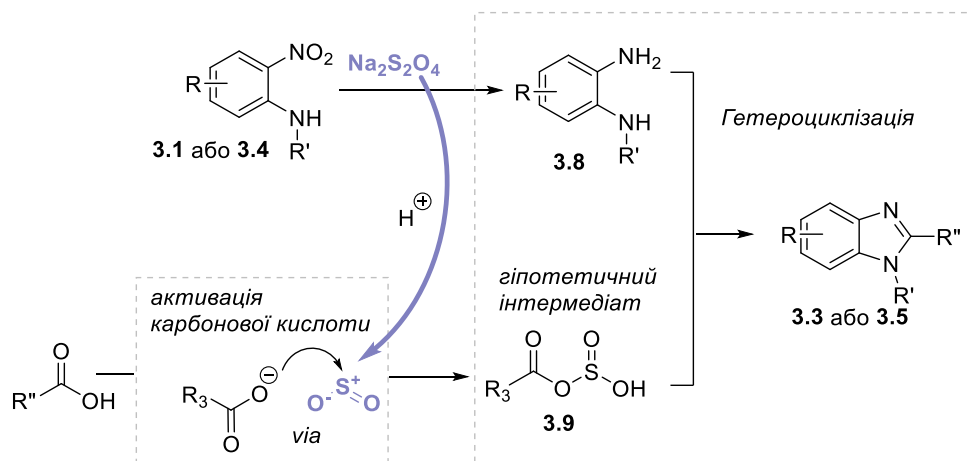


Схема 3.4. Ймовірний механізм синтезу бензімідазолів з *орто*-нітроанілінів або *орто*-динітробензенів у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ та карбонових кислот

Таким чином, у цьому розділі було показано, що концепція використання оксосолей сірки для прямого формування бензасольних систем може бути успішно поширена з бензотіазолів на бензімідазоли. Розроблено препаративно зручний метод синтезу бензімідазолів з відповідних *орто*-динітробензенів або *орто*-нітроанілінів і найпростіших карбонових кислот у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Запропонована процедура дозволяє уникнути використання *орто*-фенілендіамінів як вихідних речовин, генеруючи їх *in situ* зі стабільніших нітровмісних попередників. Загалом результати цього розділу демонструють, що використання стабільних нітропопередників у поєднанні з $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ та карбоновими кислотами є практично цінною стратегією побудови бензімідазольного ядра. Разом із результатами Розділу 2 це підтверджує ширший потенціал оксосолей сірки як інструментів для прямого синтезу бензасолів з доступних, стабільних і технологічно зручних вихідних речовин.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

4.1. Загальна частина

Всі вихідні сполуки, каталізатори, розчинники та інші допоміжні речовини було одержано з комерційних джерел, якщо не вказано інше. Для очищення розчинників використовували стандартні методики.

Температури плавлення вимірювали на приладі MPA100 OptiMelt та не коригувалися. ^1H ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400 МГц) або Bruker 170 Avance 500 (500 МГц); ^{13}C ЯМР-спектри – на приладах Bruker 170 Avance 500 (126 МГц) або Agilent ProPulse 600 (151 МГц). Спектри ^{19}F ЯМР було записано на спектрометрі Varian Unity Plus 400 (376 МГц). Хімічні зсуви ЯМР-спектрів визначали відносно сигналів розчинника: 7,26 та 77,1 м.ч. для ядер ^1H і ^{13}C відповідно в CDCl_3 ; 2,48 та 39,5 м.ч. для ^1H та ^{13}C , відповідно, в $\text{DMSO}-d_6$. C_6F_6 використовували як внутрішній стандарт для спектрів ^{19}F ЯМР. Константи спин-спінової взаємодії (J) наведені в Гц. Мультиплетність позначено наступним чином: s – синглет, d – дублет, t – триплет, q – квартет, p – квінтет, m – мультиплет, br. s – уширений синглет. LCMS-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL з електроспрей-іонізацією. GCMS-спектри записували на приладі Agilent GC7820A/MSD5977B з електронною іонізацією, енергія іонізації 70 eV.

Конверсію реакцій визначали методом GCMS за наступних умов: колонка HP-5 ms UI, 30 м $\times$ 0,25 мм, 0,25 мкм; газ-носіє – гелій, 1 мл/хв; температура інжектора – 250 °C; температурна програма термостата: 50 °C протягом 1 хв, далі нагрівання до 300 °C зі швидкістю 20 °C/хв, витримування при 300 °C протягом 5 хв; температура MSD-лінії – 280 °C; температура джерела MSD – 230 °C; температура квадруполя MSD – 150 °C; режим введення проби – split 200:1; об'єм інжекції – 0,5 мкл; діапазон мас – 35–550; енергія іонізації – 70 eV.

Термічну поведінку вихідних нітросполук досліджували за допомогою дериватографа Q-1500, система Paulik–Paulik–Erdey (Угорщина), зі швидкістю нагрівання 10 °C/хв на повітрі.

У описаних протоколах як побічний продукт утворюється SO₂, який є токсичним і може виділятися з реакційної суміші у вигляді газу. Тому всі реакції необхідно проводити у витяжній шафі із застосуванням пасток для поглинання SO₂. Як поглинальний розчин може бути використаний 5% водний розчин NaOH. Для синтезу в масштабі 300 г мінімальний об'єм 5% водного розчину NaOH у пастці має становити 3 л.

Розділ 4.2. Експериментальна частина до розділу 2

Синтез 2-метил-5-(метилтіо)бензо[d]тіазолу 2.1a

1,2-Біс(4-(метилтіо)-2-нітрофеніл)дисульфід **2.3a** (400,0 г, 0,9987 моль) змішували з оцтовою кислотою (1000 мл), після чого одержану суспензію нагрівали до кипіння. Натрій сульфід (969,3 г, 7,698 моль) додавали порціями протягом 3 год за інтенсивного перемішування. Після цього реакційну суміш кип'ятили протягом 16 год при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до 90 °C і додавали воду (3000 мл). Суміш охолоджували до кімнатної температури та екстрагували хлороформом (2 × 3000 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2 × 3000 мл). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок змішували з діетиловим етером (1500 мл) і силікагелем Kieselgel Merck 60 (200 г), перемішували протягом 15 хв і відфільтровували силікагель. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок висушували у вакуумі (1,0 мм рт. ст.) і переганяли за 1,0 мм рт. ст., збираючи фракції з температурою кипіння 108–115 °C.

Одержували сполуку **2.1a** (346,3 г, 89%) у вигляді жовтуватої олії, що твердне при охолодженні.

Примітка: при використанні EtOAc або iPrOAc замість CHCl₃ в однакових об'ємах у тому самому масштабі виходи становили відповідно 86% та 89%.

Т. пл. 41–45 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.44, 154.19, 136.67, 132.24, 123.94, 122.59, 119.17, 20.24, 15.65. LCMS, *m/z*: 196 [M + H]⁺. Розраховано C₉H₉NS₂, %: C 55.35, H 4.65, N 7.17, S 32.83. Знайдено, %: C 55.26, H 4.60, N 7.07, S 32.68.

Загальна методика синтезу 2-метилбензо[*d*]тіазолів 2.1b–2.1f (на прикладі 5-метокси-2-метилбензо[*d*]тіазолу 2.1b)

1,2-*Bis*(4-метокси-2-нітрофеніл)дисульфід **2.3b** (200,0 г, 0,5435 моль) змішували з оцтовою кислотою (1500 мл), після чого суспензію нагрівали до кипіння. Дитіоніт натрію (756,0 г, 4,348 моль) додавали порціями протягом 5 год за інтенсивного перемішування. Реакційну суміш кип'ятили протягом 16 год. Після цього її охолоджували до 90 °C і додавали воду (1000 мл). Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали ще воду (500 мл) і перемішували до повного розчинення дитіоніту натрію. Реакційну суміш екстрагували хлороформом (2 × 1500 мл), об'єднані органічні фази промивали водою (2 × 2000 мл). Розчинник видаляли за зниженого тиску, осад дитіоніту натрію відфільтровували. Отриману речовину висушували у вакуумі (1,0 мм рт. ст.) і переганяли при 1,0 мм рт. ст. Одержували сполуку **2.1b** (173,7 г, 0,9691 моль, 89%) у вигляді безбарвної рідини, що твердне при охолодженні.

Примітка: Методика добре працює лише з чистим дитіонітом натрію. Якщо дитіоніт натрію містить домішку формиату натрію, доцільно використовувати процедуру з тіосульфатом натрію. Заміна CHCl₃ на EtOAc або *i*PrOAc в однакових об'ємах, перевірена у 5-грамовому масштабі, не призводила до зниження виходу для окремих представників цієї серії.

Т. пл. 38 °C (літ. 37–40 °C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.96, 158.37, 154.26, 126.76, 122.13, 114.04, 105.10, 55.41, 19.75. LCMS, *m/z*: 180 [M + H]⁺. Розраховано C₉H₉NOS, %: C 60.31, H 5.06, N 7.81, S 17.89. Знайдено, %: C 60.25, H 5.13, N 7.58, S 17.70.

2-Метилбензо[*d*]тіазол (2.1c)

Безбарвна рідина, вихід 82%, літ. Т. кип. 236–237 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 2.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.31, 153.42, 135.64, 126.40, 125.14, 122.37, 20.18. LCMS, *m/z*: 150 [M + H]⁺. Розраховано C₈H₇NS, %: C 64.40, H 4.73, N 9.39, S 21.49. Знайдено, %: C 64.51, H 4.70, N 9.21, S 21.39.

2,5-Диметилбензо[d]тіазол (2.1d)

Жовтувата тверда речовина, вихід 88%. Т. пл. 36–40 °С. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167.30, 153.83, 135.95, 132.58, 126.57, 122.36, 121.86, 21.39, 20.19. LCMS, m/z : 164 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_9\text{H}_9\text{NS}$, %: C 66.22, H 5.56, N 8.58, S 19.64. Знайдено, %: C 66.11, H 5.50, N 8.49, S 19.80.

5-Бromo-2-метилбензо[d]тіазол (2.1e)

Жовтувата тверда речовина, вихід 87%. Т. пл. 79 °С, літ. 78–80 °С. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169.89, 154.65, 134.89, 127.89, 124.82, 124.22, 119.23, 20.27. GCMS m/z : 227, 229 $[\text{M}]^+$. Розраховано $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNS}$, %: C 42.12, H 2.65, N 6.14, S 14.05. Знайдено, %: C 42.19, H 2.76, N 6.17, S 13.97.

2-Метил-6-(трифторметил)бензо[d]тіазол (2.1f)

Біла тверда речовина, вихід 89%.

Примітка: заміна CHCl_3 на EtOAc або $i\text{PrOAc}$ в однакових об'ємах не змінювала вихід, що було перевірено у 5-грамовому масштабі.

Т. пл. 62 °С, літ. 56–57 °С. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.12 (s), 152.54 (s), 139.48, 126.94 (q, J = 32.1 Hz), 124.35 (q, J = 272.0 Hz), 123.41, 120.80 (q, J = 3.5 Hz), 118.66 (q, J = 4.2 Hz), 19.88. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.53 (s). LCMS, m/z : 218 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NS}$, %: C 49.77, H 2.78, N 6.45, S 14.76. Знайдено, %: C 49.90, H 2.70, N 6.27, S 14.60.

Загальна методика синтезу 2H-бензо[d]тіазолів 2.4b, 2.4c, 2.4g та 2.4h

Метил бензо[d]тіазол-6-карбоксилат (2.4h)

Диметил-3,3'-дисульфандіілбіс(4-нітробензоат) (2.3h) (20,0 г, 47,2 ммоль) розчиняли у мурашиній кислоті (200 мл), після чого реакційну суміш нагрівали до кипіння. Тіосульфат натрію (93,6 г, 377,4 ммоль) додавали протягом 2 год за інтенсивного перемішування. Одержану суспензію кип'ятили протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а надлишок

мурашиної кислоти видаляли за зниженого тиску. Твердий залишок змішували з водою (200 мл) і екстрагували хлороформом (2 × 200 мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою (200 мл). Хлороформ видаляли за зниженого тиску. Залишок переганяли при 1,0 мм рт. ст. Одержували сполуку **2.4h** (15,7 г, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

Примітка: використання EtOAc або *i*PrOAc замість CHCl₃ в однакових об'ємах давало відповідно 70% та 87% виходу у 5-грамовому масштабі.

Т. пл. 108 °C (літ. 106–108 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.34, 160.85, 156.32, 134.44, 127.18, 126.98, 125.11, 123.48, 52.82. LCMS, *m/z*: 194 [M + H]⁺. Розраховано C₉H₇NO₂S, %: C 55.95, H 3.65, N 7.25, S 16.59. Знайдено, %: C 56.09, H 3.47, N 7.17, S 16.67.

5-Метоксибензо[d]тіазол (2.4b)

Безбарвна рідина, вихід 90%.

Примітка: заміна CHCl₃ на EtOAc або *i*PrOAc в однакових об'ємах не змінювала вихід, що перевірено у 5-грамовому масштабі.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.52, 156.93, 154.45, 125.23, 122.64, 115.44, 105.51, 55.47. LCMS, *m/z*: 166 [M + H]⁺. Розраховано C₈H₇NOS, %: C 58.16, H 4.27, N 8.48, S 19.41. Знайдено, %: C 58.01, H 4.44, N 8.39, S 19.35.

Бензо[d]тіазол (2.4c)

Безбарвна рідина, вихід 84% (літ. Т. кип. 236–237 °C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.48, 153.46, 133.98, 126.60, 125.90, 123.47, 122.94. LCMS, *m/z*: 136 [M + H]⁺. Розраховано C₇H₅NS, %: C 62.19, H 3.73, N 10.36, S 23.72. Знайдено, %: C 62.10, H 3.60, N 10.45, S 23.78.

Бензо[d]тіазол-6-карбонова кислота (2.4g)

Біла тверда речовина, вихід 81%. Т. пл. 245–246 °C, літ. 245–246 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.16 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),

8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167.01, 159.67, 155.49, 133.72, 128.42, 126.97, 124.47, 122.72. LCMS, m/z : 180 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 178 $[\text{M} - \text{H}]^-$. Розраховано $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$, %: C 53.62, H 2.81, N 7.82, S 17.89. Знайдено, %: C 53.55, H 2.90, N 7.78, S 17.99.

Загальна методика синтезу 2-етилбензо[d]тіазолів 2.5b–2.5d

2-Етилбензо[d]тіазол (2.5c)

1,2-Біс(2-нітрофеніл)дисульфід (2.3c) (30,0 г, 97,4 ммоль) додавали до пропіонової кислоти і суспензію нагрівали до кипіння. Тіосульфат натрію (186,1 г, 750 ммоль) додавали порціями протягом 2 год за інтенсивного перемішування. Суспензію кип'ятили протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 90 °C і додавали воду (200 мл). Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували хлороформом (2×300 мл), об'єднану органічну фазу промивали водою (300 мл). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок висушували у вакуумі (1,0 мм рт. ст.) і переганяли при 1,0 мм рт. ст. Одержували сполуку 2.5c (24,8 г, 78%) у вигляді блідо-жовтої олії.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.92, 152.78, 134.54, 125.93, 124.67, 122.05, 121.98, 26.93, 13.38. LCMS, m/z : 164 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_9\text{H}_9\text{NS}$, %: C 66.22, H 5.56, N 8.58, S 19.64. Знайдено, %: C 66.12, H 5.67, N 8.50, S 19.80.

2-Етил-5-метоксибензо[d]тіазол (2.5b)

Жовтувата олія, вихід 81%.

Примітка: використання EtOAc або *i*PrOAc замість CHCl_3 в однакових об'ємах давало відповідно 71% та 72% виходу у 5-грамовому масштабі.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174.36, 158.32, 153.90, 126.21, 121.16, 114.12, 104.63, 55.06, 27.26, 13.23. LCMS, m/z : 194 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}$, %: C 62.15, H 5.74, N 7.25, S 16.59. Знайдено, %: C 62.01, H 5.85, N 7.31, S 16.42.

2-Етил-5-метилбензо[d]тіазол (2.5d)

Оранжева олія, вихід 80%.

Примітка: заміна CHCl_3 на EtOAc або *i*PrOAc в однакових об'ємах не змінювала вихід, що було перевірено у 5-грамовому масштабі.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.08 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.95, 153.20, 135.47, 131.48, 126.09, 122.04, 121.46, 26.95, 20.91, 13.40. LCMS, m/z : 178 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS}$, %: C 67.76, H 6.26, N 7.90, S 18.09. Знайдено, %: C 67.59, H 6.08, N 7.97, S 18.12.

Експерименти з циклічної вольтамперометрії

Циклічну вольтамперометрію проводили для заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів **2.3a–e,h,i** в ацетонітрилі електрохімічної чистоти, заявлена чистота 99,993%. Як фоновий електроліт використовували тетраетиламоній тетрафлуороборат у концентрації 0,1 моль/л. Нітробензен використовували як референтний субстрат для порівняння катодних процесів, а ферроцен – як калібрувальний стандарт.

Вольтамперометричні вимірювання виконували на потенціостаті Elins P-8S у триелектродній комірці за температури 18 °C. Робочим електродом був скловуглецевий електрод Metrohm діаметром 2,0 мм. Як допоміжний електрод використовували скловуглецевий стрижень діаметром 2 мм, занурений у розчин приблизно на 2 см. Електродом порівняння слугував Ag/AgCl у 3 моль/л KCl, з'єднаний із коміркою через водний сольовий місток 3 моль/л KCl. Усі потенціали наведено відносно електрода Ag/AgCl.

Номінальна концентрація кожного аналіту становила 5×10^{-3} моль/л. Для частково розчинних сполук фактична концентрація в розчині була нижчою за номінальну; тому відповідні дані розглядали переважно якісно. Перед вимірюваннями розчини дегазували аргоном чистотою 99,99%. Швидкість розгортки потенціалу становила 100 мВ/с. За тих самих умов реєстрували вольтамперограми холостого розчину фонового електроліту та нітробензену. Для кожного зразка виконували повторні сканування того самого розчину.

Інструментальне потенціальне вікно системи дозволяло проводити сканування приблизно в діапазоні від $-2,7$ до $+2,3$ В, тоді як практично надійний

діапазон становив приблизно від $-2,5$ до $+2,0$ В. Калібрування за ферроценом проводили за тих самих умов використання електрода порівняння. Для добре розчинних сполук порівнювали положення катодних піків і величини пікового струму; для малорозчинних сполук аналіз обмежували описом основних катодних процесів та загального профілю вольтамперометричних кривих.

4.3. Експериментальна частина до розділу 3

Загальна процедура синтезу бензімідазолів з використанням нітроанілінів як вихідних сполук

2-Нітроанілін **3.1a** (20,0 г 0,1449 моль) і дитіоніт натрію (126 г, 0,7241 моль, 5 еквівалентів) змішували з 300 мл мурашиної кислоти, отриману суспензію нагрівали до температури $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш витримували протягом 12 годин за температури $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ та інтенсивного перемішування. Проходження реакції контролювали за допомогою LCMS. До реакційної суміші додавали 400 мл води. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали у 800 мл води, екстрагували дихлорометаном (2×1200 мл), рН водного шару доводили до 7 шляхом додавання розчину амоніаку, екстрагували етилацетатом (2×1200 мл), розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок сушили у вакуумі. Отримували світло-сіру тверду речовину, яку кристалізували з суміші етанол / вода (1:1) та одержували 1*H*-бензо[*d*]імідазол **3.3a**.

Біла кристалічна речовина. Вихід 15,08 г (88,2%). ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H) 7.51-7.8 (m, 2H), 7.03-7.27 (m, 2H). LCMS, m/z : 119 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$, %: C 71.17, H 5.12, N 23.71. Знайдено, %: C 71.03, H 5.24, N 23.89.

Загальна процедура синтезу бензімідазолів з використанням динітроаренів як вихідних сполук

2,3-Динітротолуол **3.2b** (10,0 г 0,0549 моль) і дитіоніт натрію (76,5 г, 0,4392 моль, 8 еквівалентів) змішували з 200 мл мурашиної кислоти, отриману суспензію нагрівали до температури $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш витримували протягом 12 годин за температури $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ і інтенсивному перемішуванні. Проходження реакції контролювали за допомогою LCMS. До реакційної суміші додавали 300 мл води. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури

і виливали у 500 мл води, екстрагували дихлорометаном (2×800 мл), рН водного шару доводили до 7 шляхом додавання розчину амоніаку, екстрагували етилацетатом (2×800 мл), розчинник видаляли за зниженого тиску і одержаний залишок сушили у вакуумі та кристалізували з етанолу. одержуючи 4-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол **3.3b**.

Біла кристалічна речовина. Вихід 6,09 г (84%). ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). LCMS, *m/z*: 133 [*M*+*H*]⁺. Розраховано C₈H₈N₂, %: C 72.70, H 6.10, N 21.20. Знайдено, %: C 72.86, H 6.00, N 21.31.

*5-Метил-1H-бензо[*d*]імідазол (3.3c)*

Цільову речовину кристалізували з ацетону.

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,84 г (81%). ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 2.48 (s, 3H). LCMS, *m/z*: 133 [*M*+*H*]⁺. Розраховано C₇H₆N₂, %: C 71.17, H 5.12, N 23.71. Знайдено, %: C 71.25, H 5.18, N 23.60.

*5,6-Дифторо-1H-бензо[*d*]імідазол (3.3e)*

Цільову речовину кристалізували з ацетону.

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,51 г (80%). ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.2 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H). LCMS, *m/z*: 155 [*M*+*H*]⁺. Розраховано C₇H₄F₂N₂, %: C 54.55, H 2.62, N 18.18. Знайдено, %: C 54.43, H 2.71, N 18.30.

*5-Фтор-1H-бензо[*d*]імідазол (3.3g)*

Цільову речовину кристалізували з ізопропілового спирту.

Біла кристалічна речовина. Вихід 4,70 г (69%). ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). LCMS, *m/z*: 137 [*M*+*H*]⁺. Розраховано C₇H₅FN₂, %: C 61.76, H 3.70, N 20.58. Знайдено, %: C 61.59, H 3.80, N 20.67.

*5-Хлоро-1H-бензо[*d*]імідазол (3.3h)*

Цільову речовину кристалізували з ізопропілового спирту.

Біла кристалічна речовина. Вихід 4,95 г (73%). ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.77-7.53 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). LCMS,

m/z: 153 [M+H]⁺. Розраховано C₇H₅ClN₂, %: C 55.10, H 3.30, N 18.36. Знайдено, %: C 55.02, H 3.41, N 18.24.

5-Бromo-1H-бензо[d]імідазол (3.3i)

Цільову речовину кристалізували з ізопропілового спирту.

Жовта кристалічна речовина. Вихід 6,17 г (81%). ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS, m/z: 198 [M+H]⁺. Розраховано C₇H₅BrN₂, %: C 42.67, H 2.56, N 14.22. Знайдено, %: C 42.50, H 2.60, N 14.10.

5-Йодо-1H-бензо[d]імідазол (3.3j)

Цільову речовину кристалізували з ізопропілового спирту.

Біла кристалічна речовина. Вихід 6,78 г (89%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H). LCMS, m/z: 244 [M+H]⁺. Розраховано C₇H₅IN₂, %: C 34.45, H 2.07, N 11.48. Знайдено, %: C 34.56, H 1.98, N 11.60.

5-Трифторметил-1H-бензо[d]імідазол (3.3k)

Цільову речовину кристалізували з ацетону.

Блідо-рожева кристалічна речовина. Вихід 5,63 г (80%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LCMS, m/z: 187 [M+H]⁺. Розраховано C₈H₅F₃N₂, %: C 51.62, H 2.71, N 15.05. Знайдено, %: C 51.52, H 2.60, N 15.12.

1H-бензо[d]імідазол-5-карбонітріл (3.3l)

Цільову речовину кристалізували з етанолу.

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,11 г (81%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H). LCMS, m/z: 144 [M+H]⁺. Розраховано C₈H₅N₃, %: C 67.12, H 3.52, N 29.35. Знайдено, %: C 67.01, H 3.60, N 29.17.

5-Ацетил-1H-бензо[d]імідазол (3.3m)

Цільову речовину кристалізували з етанолу.

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,70 г (90%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.61

(s, 3H). LCMS, m/z: 161 [M+H]⁺. Розраховано C₉H₈N₂O, %: C 67.49, H 5.03, N 17.49. Знайдено, %: C 67.55, H 4.97, N 17.58.

4-Метокси-1H-бензо[d]імідазол (3.3n)

Цільову речовину кристалізували з етанолу.

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,02 г (77%). ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 2H), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.01 (3H, s). LCMS, m/z: 149 [M+H]⁺. Розраховано C₈H₈N₂O, %: C 64.85, H 5.44, N 18.91. Знайдено, %: C 64.95, H 5.31, N 19.00.

N,N-диметил-5-аміно-1H-бензо[d]імідазол (3.3p)

Цільову речовину виділяли за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/Hex 1:1).

Жовта кристалічна речовина. Вихід 4,49 г (85%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87-6.64 (m, 2H), 2.86 (s, 6H). LCMS, m/z: 162 [M+H]⁺. Розраховано C₉H₁₁N₃, %: C 67.06, H 6.88, N 26.07. Знайдено, %: C 67.18, H 6.77, N 26.14.

1-Метил-1H-бензо[d]імідазол (3.5a)

Цільову речовину виділяли за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/Hex 1:4).

Жовта кристалічна речовина. Вихід 7,15 г (83%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29–7.25 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). LCMS, m/z: 133 [M+H]. Розраховано C₈H₈N₂, %: C 72.70, H 6.10, N 21.20. Знайдено, %: C 72.81, H 6.03, N 21.04.

1-Етил-1H-бензо[d]імідазол (3.5b)

Цільову речовину виділяли за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/Hex 1:4).

Біла кристалічна речовина. Вихід 3,11 г (80%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.2 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.23 (q, 2H, J = 7.73 Hz) 1.42 (d, 3H, J = 6.7 Hz). LCMS, m/z: 147 [M+H]⁺. Розраховано C₉H₁₀N₂, %: C 73.94, H 6.89, N 19.16. Знайдено, %: C 73.85, H 6.97, N 19.05.

1-Ізопропіл-1H-бензо[d]імідазол (3.5c)

Цільову речовину виділяли за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/Hex 1:4).

Жовта масляниста рідина. Вихід 4,26 г (78%). ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.11–7.08 (m, 2H), 4.48 (sep, 1H, $J = 6.7$ Hz) 1.42 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz). LCMS, m/z : 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$, %: C 74.97, H 7.55, N 17.48. Знайдено, %: C 74.85, H 7.38, N 17.60.

1-Феніл-1H-бензо[d]імідазол (3.5d)

Цільову речовину виділяли за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/Hex 1:4).

Біла кристалічна речовина. Вихід 2,83 г (52%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.2 (s, 1H), 7.92–7.78 (m, 1H), 7.77–7.48 (m, 6H), 7.45–7.34 (m, 2H). LCMS, m/z : 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$, %: C 80.39, H 5.19, N 14.42. Знайдено, %: C 80.30, H 5.07, N 14.61.

1-Бензил-1H-бензо[d]імідазол (3.5e)

Цільову речовину виділяли за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/Hex 1:4).

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,07 г (71%). ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.36–7.19 (m, 6H), 7.18 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 5.39 (s, 2H). LCMS, m/z : 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Розраховано $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$, %: C 80.74, H 5.81, N 13.45. Знайдено, %: C 80.59, H 5.70, N 13.61.

Синтез 1H-бензо[d]імідазол-7-карбонової кислоти (3.3q)

2-Аміно-3-нітробензойна кислота (**3.1q**) (7,0 г, 0.0385 моль) і дитіоніт натрію (33,5 г, 0,1923 моль, 8 еквівалентів) змішували з 130 мл мурашиної кислоти, отриману суспензію нагрівали до температури кипіння. Реакційну суміш кип'ятили протягом 64 годин за інтенсивного перемішування. Проходження реакції контролювали за допомогою LCMS. Реакційну суміш охолоджували до 60 °C, осад фільтрували і промивали невеликою кількістю гарячої мурашиної кислоти. Одержаний осад розчиняли у 150 мл води і доводили рН розчином амоніаку до значення 3 після чого перемішували протягом 12 годин за кімнатної температури. Утворену суспензію фільтрували, рН фільтрату

доводили до 5 розчином амоніаку, після чого додатково перемішували 3 години за кімнатної температури. Осад фільтрували і сушили за температури 110 °С.

Біла кристалічна речовина. Вихід 3,69 г (59,2%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.9 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.6, 7.7 Hz, 1H). LCMS, *m/z*: 163 [M+H]⁺. Розраховано C₈H₆N₂O₂, %: C 59.26, H 3.73, N 17.28. Знайдено, %: C 59.12, H 3.81, N 17.10.

Синтез 1*H*-бензо[*d*]імідазол-5-карбонової кислоти (3.3d)

3,4-Динітробензойна кислота (3.2d) (10,0 г, 0.0472 моль) і дитіоніт натрію (65,7 г, 0,3773 моль, 8 еквівалентів) змішували з 200 мл мурашиної кислоти, отриману суспензію нагрівали до температури кипіння. Реакційну суміш кип'ятили протягом 64 годин за інтенсивного перемішування. Проходження реакції контролювали за допомогою LCMS. Реакційну суміш охолоджували до 60 °С, осад фільтрували і промивали невеликою кількістю гарячої мурашиної кислоти. Осад розчиняли у 300 мл води і доводили рН розчином амоніаку до 3 після чого перемішували протягом 12 годин за кімнатної температури. Утворену суспензію фільтрували, рН фільтрату доводили до 5 розчином амоніаку, після чого додатково перемішували протягом 3 годин за кімнатної температури. Осад фільтрували і сушили за температури 110 °С.

Біла кристалічна речовина. Вихід 5,38 г (70,4%). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 7.7 Hz, 1H). LCMS, *m/z*: 163 [M+H]⁺. Розраховано C₈H₆N₂O₂, %: C 59.26, H 3.73, N 17.28. Знайдено, %: C 59.32, H 3.61, N 17.21.

ВИСНОВКИ

Здійснено теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової задачі, що полягає в розробці практичних, препаративно зручних і масштабованих підходів до синтезу бензотіазолів та бензімідазолів із доступних стабільних нітровмісних попередників. Отримані результати розширюють синтетичний інструментарій хімії бензазолів, створюють практичну основу для одержання цінних гетероциклічних будівельних блоків і демонструють перспективність однореакторних відновно-циклізаційних процесів у синтезі бензоконденсованих азолів.

1. Проаналізовано сучасні підходи до синтезу бензоконденсованих азолів і встановлено, що значна частина відомих методів синтезу бензотіазолів та бензімідазолів потребує використання нестабільних 2-амінотіофенолів або *орто*-фенілендіамінів, металевих відновників, спеціальних активуючих агентів чи трудомісткого очищення, що ускладнює препаративне використання та масштабування таких процедур.
2. Обґрунтовано й експериментально реалізовано концепцію використання стабільних нітровмісних попередників як прихованих еквівалентів амінотіофенольних і діамінних інтермедіатів. Показано, що *bis*(2-нітрофеніл)дисульфід, *орто*-нітроаніліни та *орто*-динітробензени можуть бути безпосередньо використані у однореакторному протоколі з утворенням бензотіазольного або бензімідазольного ядра.
3. Розроблено метод синтезу 2-алкілзаміщених бензотіазолів із *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів у середовищі карбонових кислот за участю оксосолей сірки. На модельному прикладі 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу оптимізовано співвідношення реагентів у системі $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{AcOH}$ і встановлено умови, що забезпечують утворення продукту з виходом до 89%.
4. Встановлено, що ефективність формування бензотіазольного ядра істотно залежить від природи оксосолі сірки та будови субстрату. Для модельного 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу оптимальним реагентом є Na_2SO_3 , тоді як для ширшої серії заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів

найефективнішим виявився $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, що забезпечує одержання відповідних бензотіазолів із високими препаративними виходами.

5. Показано препаративну придатність і масштабованість розробленої бензотіазольної методології. Синтез 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу масштабовано до одержання приблизно 350 г продукту за один синтетичний цикл, а продукт може бути очищений перегонкою за зниженого тиску або іншими простими препаративними методами.
6. Приклад 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу поширено на інші карбонові кислоти та заміщені *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів. У межах єдиної синтетичної концепції одержано 2*H*-, 2-метил- і 2-етилзаміщені бензотіазоли, включно з метокси-, метил-, бром-, трифторметил-, карбоксильною та естерною групами.
7. Проведено термогравіметричний аналіз вихідних *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів і визначено, що для більшості досліджених сполук основні процеси втрати маси відбуваються в діапазоні приблизно 220–310 °C, тобто істотно вище робочих температур синтетичних процедур. Водночас для трифторметилзаміщеної сполуки виявлено поступову втрату маси в широкому температурному діапазоні, що потребує додаткового вивчення перед масштабуванням.
8. Методом циклічної вольтамперометрії досліджено електрохімічну поведінку заміщених *bis*(2-нітрофеніл)дисульфідів у MeCN. Виявлено, що ці сполуки демонструють багатостадійні катодні процеси, які відрізняються від поведінки нітробензену та узгоджуються з участю як нітроарильного, так і дисульфідного електроактивних фрагментів.
9. Розроблено підхід до синтезу бензімідазолів із *орто*-динітробензенів та *орто*-нітроанілінів у присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ у середовищі мурашиної кислоти. Показано, що $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ є оптимальним промотором для формування бензімідазольного ядра, тоді як Na_2SO_3 і $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, ефективні в бензотіазольній серії, не забезпечують аналогічної результативності для бензімідазолів.

10. Досліджено область застосування бензімідазольної методології та показано її сумісність із субстратами, що містять електронодонорні, електроноакцепторні функціональні групи. Відповідні бензімідазоли отримано з препаративними виходами 52–90%, без необхідності попереднього виділення нестабільних *орто*-фенілендіамінів.
11. Визначено основні обмеження розробленого бензімідазольного підходу. Встановлено, що субстрати з вільною гідроксиметильною або альдегідною групою є несумісними з реакційними умовами, а перенесення методології на *орто*-нітрофенол не забезпечує ефективного формування бензоксазольного ядра.
12. На основі сукупності експериментальних даних запропоновано можливе механістичне пояснення досліджених перетворень, яке включає *in situ* відновлення нітровмісних попередників до відповідних біфункціональних інтермедіатів, утворення сірковмісних активуючих частинок у кислому середовищі та подальшу циклоконденсацію з карбоновими кислотами з формуванням бензотіазольного або бензімідазольного ядра.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Demmer, C. S.; Bunch, L. Benzoxazoles and oxazolopyridines in medicinal chemistry studies. *Eur J Med Chem* **2015**, *97*, 778–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.064>.
2. Kamal, U.; Javed, N. M.; Arun, K. Biological Potential of Benzoxazole Derivatives: An Updated Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **2020**, 28–41. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2020.v13i8.37958>.
3. Keri, R. S.; Hiremathad, A.; Budagumpi, S.; Nagaraja, B. M. Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry. *Chem Biol Drug Des* **2015**, *86* (1), 19–65. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12462>.
4. Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem* **2015**, *89*, 207–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.059>.
5. Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. Rings in Clinical Trials and Drugs: Present and Future. *J Med Chem* **2022**, *65* (13), 8699–8712. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00473>.
6. Picconi, P.; Hind, C.; Jamshidi, S.; Nahar, K.; Clifford, M.; Wand, M. E.; Sutton, J. M.; Rahman, K. M. Triaryl Benzimidazoles as a New Class of Antibacterial Agents against Resistant Pathogenic Microorganisms. *J Med Chem* **2017**, *60* (14), 6045–6059. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00108>.
7. Zou, Y.; Zhang, Y.; Liu, X.; Song, H.; Cai, Q.; Wang, S.; Yi, C.; Chen, J. Research Progress of Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives in the Discovery of Agricultural Chemicals. *Int J Mol Sci* **2023**, *24* (13). <https://doi.org/10.3390/ijms241310807>.
8. Skrzypek, A.; Karpinska, M.; Juszczak, M.; Grabarska, A.; Wietrzyk, J.; Krajewska-Kulak, E.; Studzinski, M.; Paszko, T.; Matysiak, J. Cholinesterases Inhibition, Anticancer and Antioxidant Activity of Novel Benzoxazole and Naphthoxazole Analogs. *Molecules* **2022**, *27* (23). <https://doi.org/10.3390/molecules27238511>.
9. Ridgway, H.; Moore, G. J.; Gadanec, L. K.; Zulli, A.; Apostolopoulos, V.; Hoffmann, W.; Wegrzyn, K.; Vassilaki, N.; Mpekoulis, G.; Zouridakis, M.; et al. Novel benzimidazole angiotensin receptor blockers with anti-SARS-CoV-2 activity

- equipotent to that of nirmatrelvir: computational and enzymatic studies. *Expert Opin Ther Targets* **2024**, 28 (5), 437–459. <https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2362675>.
10. Dik, B.; Coskun, D.; Bahcivan, E.; Uney, K. Potential antidiabetic activity of benzimidazole derivative albendazole and lansoprazole drugs in different doses in experimental type 2 diabetic rats. *Turk J Med Sci* **2021**, 51 (3), 1579–1586. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-38>.
11. Bano, S.; Nadeem, H.; Zulfiqar, I.; Shahzadi, T.; Anwar, T.; Bukhari, A.; Masaud, S. M. Synthesis and anti-inflammatory activity of benzimidazole derivatives; an in vitro, in vivo and in silico approach. *Heliyon* **2024**, 10 (9), e30102. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30102>.
12. Anto, E. J.; Nugraha, S. E. Efficacy of Albendazole and Mebendazole With or Without Levamisole for Ascariasis and Trichuriasis. *Open Access Maced J Med Sci* **2019**, 7 (8), 1299–1302. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.299>.
13. Ebenezer, O.; Oyetunde-Joshua, F.; Omotoso, O. D.; Shapi, M. Benzimidazole and its derivatives: Recent Advances (2020–2022). *Results in Chemistry* **2023**, 5. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100925>.
14. Alzhrani, Z. M. M.; Alam, M. M.; Nazreen, S. Recent Advancements on Benzimidazole: A Versatile Scaffold in Medicinal Chemistry. *Mini Rev Med Chem* **2022**, 22 (2), 365–386. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210331163810>.
15. Rouf, A.; Tanyeli, C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur J Med Chem* **2015**, 97, 911–927. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.058>.
16. Juthiga, V. V. K. V.; Boddapati, S. N. M.; Balha, M.; Tamminana, R. Comprehensive review on green methods: Synthesis of benzothiazoles. *Results in Chemistry* **2025**, 15. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102212>.
17. Aboonajmi, J.; Sharghi, H.; Aberi, M.; Shiri, P. Consecutive Oxidation/Condensation/Cyclization/Aromatization Sequences Catalyzed by Nanostructured Iron(III)-Porphyrin Complex towards Benzoxazole Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020 (37), 5978–5984. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000999>.

18. Faheem, M.; Rathaur, A.; Pandey, A.; Kumar Singh, V.; Tiwari, A. K. A Review on the Modern Synthetic Approach of Benzimidazole Candidate. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (13), 3981–3994. <https://doi.org/10.1002/slct.201904832>.
19. Vločskó, R. B.; Mishra, M.; Stoica, A. I.; Gustin, L.; Török, B. Catalyst-free synthesis of substituted benzimidazoles and benzothiazoles in a sustainable solvent. *Tetrahedron Green Chem* **2024**, *3*. <https://doi.org/10.1016/j.tgchem.2023.100035>.
20. Padalkar, V. S.; Gupta, V. D.; Phatangare, K. R.; Patil, V. S.; Umape, P. G.; Sekar, N. Indion 190 resin: efficient, environmentally friendly, and reusable catalyst for synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2012**, *5* (2), 139–145. <https://doi.org/10.1080/17518253.2011.585666>.
21. Elwahy, A. H. M.; Hammad, H. F.; Ibrahim, N. S.; Al-Shamiri, H. A. S.; Darweesh, A. F.; Abdelhamid, I. A. Synthesis and antibacterial activities of novel hybrid molecules based on benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, and pyrimidine derivatives, each connected to N-arylacetamide and benzoate groups. *Journal of Molecular Structure* **2024**, *1307*. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137965>.
22. Tian, Q.; Luo, W.; Gan, Z.; Li, D.; Dai, Z.; Wang, H.; Wang, X.; Yuan, J. Eco-Friendly Syntheses of 2-Substituted Benzoxazoles and 2-Substituted Benzothiazoles from 2-Aminophenols, 2-Aminothiophenols and DMF Derivatives in the Presence of Imidazolium Chloride. *Molecules* **2019**, *24* (1). <https://doi.org/10.3390/molecules24010174>.
23. Nardi, M.; Cano, N. C. H.; Simeonov, S.; Bence, R.; Kurutos, A.; Scarpelli, R.; Wunderlin, D.; Procopio, A. A Review on the Green Synthesis of Benzimidazole Derivatives and Their Pharmacological Activities. *Catalysts* **2023**, *13* (2). <https://doi.org/10.3390/catal13020392>.
24. Mohammadi, M.; Aboonajmi, J.; Panahi, F.; Sasanipour, M.; Sharghi, H. Zirconium-catalyzed one-pot synthesis of benzoxazoles using reaction of catechols, aldehydes and ammonium acetate. *Sci Rep* **2024**, *14* (1), 25973. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76839-3>.

25. Soni, S.; Sahiba, N.; Teli, S.; Teli, P.; Agarwal, L. K.; Agarwal, S. Advances in the synthetic strategies of benzoxazoles using 2-aminophenol as a precursor: an up-to-date review. *RSC Adv* **2023**, *13* (34), 24093–24111. <https://doi.org/10.1039/d3ra03871h>.
26. Dong, L.; Qin, J.; Chen, J.; Chen, M.; Lv, M.; Fan, T.; Mao, W.; Song, J.; Long, Y.; Ma, J. Amorphous Fe_{0.8}Mn_{0.2}O_x-Catalyzed Four-Step Tandem Synthesis of Benzazoles from Alcohols and o-Substituted Anilines without Solvent. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2024**, *12* (42), 15461–15471. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.4c04665>.
27. Paraschiv, A.; Maruzzo, V.; Pettazzi, F.; Magliocco, S.; Inaudi, P.; Brambilla, D.; Berlier, G.; Cravotto, G.; Martina, K. Microwave-enhanced additive-free C-H amination of benzoxazoles catalysed by supported copper. *Beilstein J Org Chem* **2025**, *21*, 1462–1476. <https://doi.org/10.3762/bjoc.21.108>.
28. Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. A Simple and Convenient One-Pot Synthesis of Benzimidazole Derivatives Using Cobalt(II) Chloride Hexahydrate as Catalyst. *Synthetic Communications* **2009**, *39* (13), 2339–2346. <https://doi.org/10.1080/00397910802654815>.
29. Venkateswarlu, Y.; Kumar, S. R.; Leelavathi, P. Facile and efficient one-pot synthesis of benzimidazoles using lanthanum chloride. *Org Med Chem Lett* **2013**, *3* (1), 7. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-3-7>.
30. Mobinikhaledi, A. H., A.; Kalhor, M.; Shariatzadeh, M. Simple Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzimidazoles Using Sodium Hexafluoroaluminate, Na₃AlF₆, as an Efficient Catalyst. *Iran J Pharm Res* **2014**, *13* (1), 95–101.
31. Nagasawa, Y.; Matsusaki, Y.; Hotta, T.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. Aerobic photooxidative synthesis of benzimidazoles from aromatic aldehydes and diamines using catalytic amounts of magnesium iodide. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (48), 6543–6546. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.10.001>.
32. Ghosh, P.; Subba, R. MgCl₂·6H₂O catalyzed highly efficient synthesis of 2-substituted-1H-benzimidazoles. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (21), 2691–2694. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.001>.

33. Subrahmanyam, C. S. N., S. Yttrium (III) chloride: a mild and efficient catalyst for the synthesis of benzimidazoles. *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.* **2010**, *1* (2), 689–794.
34. Vločko, R. B.; Xie, G.; Torok, B. Green Synthesis of Aromatic Nitrogen-Containing Heterocycles by Catalytic and Non-Traditional Activation Methods. *Molecules* **2023**, *28* (10). <https://doi.org/10.3390/molecules28104153>.
35. Chandra, P. Modern Trends in the Applications of Perovskites for Selective Organic Transformations. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (29), 7557–7597. <https://doi.org/10.1002/slct.202101434>.
36. Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles using SiO₂/ZnCl₂. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (13), 1495–1497. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.076>.
37. Mahire, V. N.; Mahulikar, P. P. Facile one-pot clean synthesis of benzimidazole motifs: Exploration on bismuth nitrate accelerated subtle catalysis. *Chinese Chemical Letters* **2015**, *26* (8), 983–987. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2015.04.012>.
38. Martins, G. M.; Puccinelli, T.; Gariani, R. A.; Xavier, F. R.; Silveira, C. C.; Mendes, S. R. Facile and efficient aerobic one-pot synthesis of benzimidazoles using Ce(NO₃)₃·6H₂O as promoter. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58* (20), 1969–1972. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.04.020>.
39. Paul, S.; Basu, B. Highly selective synthesis of libraries of 1,2-disubstituted benzimidazoles using silica gel soaked with ferric sulfate. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* (32), 4130–4133. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.129>.
40. Nguyen, H. T.; Nguyen, T. H.; Pham, D. D.; Nguyen, C. T.; Tran, P. H. A green approach for the synthesis of 2-substituted benzoxazoles and benzothiazoles via coupling/cyclization reactions. *Heliyon* **2021**, *7* (11), e08309. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08309>.
41. Agashe, D. J. A. Strontium Carbonate: As an Efficient, Environmentally free catalyst for the synthesis of 2-Aryl Benzoxazole derivatives. *J. Sci. Technol.* **2021**, *6* (4), 227–233.
42. Digwal, C. S.; Yadav, U.; Sakla, A. P.; Sri Ramya, P. V.; Aaghaz, S.; Kamal, A. VOSO₄ catalyzed highly efficient synthesis of benzimidazoles, benzothiazoles, and

- quinoxalines. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (36), 4012–4016. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.074>.
43. Patil, V. D.; Patil, J.; Rege, P.; Dere, G. Mild and Efficient Synthesis of Benzimidazole Using Lead Peroxide Under Solvent-Free Conditions. *Synthetic Communications* **2010**, *41* (1), 58–62. <https://doi.org/10.1080/00397910903531789>.
44. Dey, M.; Deb, K.; Dhar, S. S. VO(acac)₂ catalyzed condensation of o-phenylenediamine with aromatic carboxylic acids/aldehydes under microwave radiation affording benzimidazoles. *Chinese Chemical Letters* **2011**, *22* (3), 296–299. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2010.10.031>.
45. Sharghi, H.; Asemani, O.; Khalifeh, R. New One-Pot Procedure for the Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *Synthetic Communications* **2008**, *38* (7), 1128–1136. <https://doi.org/10.1080/00397910701863657>.
46. Jadhav, G. R.; Shaikh, M. U.; Kale, R. P.; Gill, C. H. Ammonium metavanadate: A novel catalyst for synthesis of 2-substituted benzimidazole derivatives. *Chinese Chemical Letters* **2009**, *20* (3), 292–295. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2008.09.057>.
47. Chaudhari, C.; Siddiki, S. M. A. H.; Shimizu, K.-i. Acceptorless dehydrogenative synthesis of benzothiazoles and benzimidazoles from alcohols or aldehydes by heterogeneous Pt catalysts under neutral conditions. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (34), 4885–4888. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.06.073>.
48. Rathod, S. B.; Lande, M. K.; Arbad, B. R. ChemInform Abstract: Synthesis, Characterization and Catalytic Application of MoO₃/CeO₂-ZrO₂ Solid Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives. *ChemInform* **2011**, *42* (9). <https://doi.org/10.1002/chin.201109128>.
49. R., W. An efficient and ecofriendly RuO₂-MoO₃ solid heterogeneous catalyst for the synthesis of benzimidazole from aldehydes. *Adv. Appl. Sci. Res.* **2015**, *6* (6), 167–170.
50. Thimmaraju, N.; Shamshuddin, S. Z. M.; Pratap, S. R.; Raja, K.; Shyamsundar, M.; Mohankumar, T. E. Simple but efficient synthesis of novel substituted benzimidazoles over ZrO₂-Al₂O₃. *Synthetic Communications* **2016**, *46* (18), 1537–1559. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1215468>.

51. Banary, H.; Kolvari, E.; Hajiabbasi Tabar Amiri, P. Surfactant-Assisted Syntheses of Benzimidazole Derivatives in Aqueous Media. *Journal of Applied Organometallic Chemistry* **2023**, 3 (2), 134–141. <https://doi.org/10.22034/jaoc.2023.397460.1081>.
52. Nannapaneni, D.; Gupta, A. V.; Reddy, M.; Sarva, R. Synthesis, characterization, and biological evaluation of benzimidazole derivatives as potential anxiolytics. *J Young Pharm* **2010**, 2 (3), 273–279. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66809>.
53. Meeniga, I.; Gokanapalli, A.; Peddiahgari, V. G. R. Synthesis of environmentally benign new ionic liquids for the preparation of 2-aryl/heteroaryl benzimidazoles/benzoxazoles under ultrasonication. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2022**, 30. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100874>.
54. Al-Ebaisat, H. Evaluation of Biological Activity of Some Benzimidazole Derivatives as Antifungal. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry* **2015**, 8 (1), 19–25. <https://doi.org/10.9734/irjpac/2015/17011>.
55. Wan, J.-P.; Gan, S.-F.; Wu, J.-M.; Pan, Y. Water mediated chemoselective synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles using o-phenylenediamine and the extended synthesis of quinoxalines. *Green Chemistry* **2009**, 11 (10). <https://doi.org/10.1039/b914286j>.
56. An, Q.; He, C.; Fan, X.; Hou, C.; Zhao, J.; Liu, Y.; Liu, H.; Ma, J.; Sun, Z.; Chu, W. Synthesis of Benzazoles through Electrochemical Oxidative Cyclization Reactions. *ChemElectroChem* **2020**, 7 (19), 3969–3974. <https://doi.org/10.1002/celc.202000931>.
57. Aboonajmi, J.; Panahi, F.; Hosseini, M. A.; Aberi, M.; Sharghi, H. Iodine-catalyzed synthesis of benzoxazoles using catechols, ammonium acetate, and alkenes/alkynes/ketones via C-C and C-O bond cleavage. *RSC Adv* **2022**, 12 (32), 20968–20972. <https://doi.org/10.1039/d2ra03340b>.
58. Yamashita, T.; Yamada, S.; Yamazaki, Y.; Tanaka, H. New Procedure for the Synthesis of 2-Alkylbenzimidazoles. *Synthetic Communications* **2009**, 39 (16), 2982–2988. <https://doi.org/10.1080/00397910902730838>.
59. Prajapati, S. K.; Nagarsenkar, A.; Guggilapu, S. D.; Babu, B. N. B(C₆F₅)₃ as versatile catalyst: an efficient and mild protocol for the one-pot synthesis of functionalized piperidines and 2-substituted benzimidazole derivatives. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (48), 6795–6799. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.10.074>.

60. Khalili, D.; Banazadeh, A. R. Graphene Oxide as a Heterogeneous Reagent Promoted Synthesis of 2-Substituted 1,3-Benzazoles in Water. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2015**, 88 (12), 1693–1706. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20150232>.
61. Forouzani, M.; Ghasemnejad-Bosra, H. 1,3-Dibromo 5,5-dimethylhydantoin (DBH)-Catalyzed Solvent-Free Synthesis of 2-arylbenzimidazoles under Microwave Irradiation. *Journal of Chemistry* **2012**, 9 (3), 1064–1069. <https://doi.org/10.1155/2012/454213>.
62. Naeimi, H.; Babaei, Z. A Mild and Simple One-pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole Derivatives Using DDQ as an Efficient Oxidant at Room Temperature. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2014**, 62 (1), 41–46. <https://doi.org/10.1002/jccs.201400293>.
63. Nguyen, T. T.; Nguyen, X. T.; Nguyen, T. H.; Tran, P. H. Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Benzothiazoles Using a Bronsted Acidic Ionic Liquid Gel as an Efficient Heterogeneous Catalyst under a Solvent-Free Condition. *ACS Omega* **2019**, 4 (1), 368–373. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02932>.
64. Nguyen, L. H. T.; Nguyen, T. T. T.; Dang, M.-H. D.; Tran, P. H.; Doan, T. L. H. Heterocyclic reaction induced by Brønsted–Lewis dual acidic Hf-MOF under microwave irradiation. *Molecular Catalysis* **2021**, 499. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.111291>.
65. Wang, J.; Li, N.; Qiu, R.; Zhang, X.; Xu, X.; Yin, S.-F. Air-stable zirconocene bis(perfluorobutanesulfonate) as a highly efficient catalyst for synthesis of N-heterocyclic compounds. *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, 785, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.02.014>.
66. Kumar, K. R. S., P. V. V.; Reddy, B. S. NaHSO₄-SiO₂ promoted synthesis of benzimidazole derivatives. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2012**, 4 (3), 1517–1521.
67. Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Haddad, M. E.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. An efficient and reusable heterogeneous catalyst Animal Bone Meal for facile synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (27), 3492–3495. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.04.121>.
68. Sontakke, V. A.; Ghosh, S.; Lawande, P. P.; Chopade, B. A.; Shinde, V. S. A simple, efficient synthesis of 2-aryl benzimidazoles using silica supported periodic Acid

- catalyst and evaluation of anticancer activity. *ISRN Org Chem* **2013**, 2013, 453682. <https://doi.org/10.1155/2013/453682>.
69. Azarifar, D.; Pirhayati, M.; Maleki, B.; Sanginabadi, M.; Yami, N. Acetic acid-promoted condensation of o-phenylenediamine with aldehydes into 2-aryl-1-(arylmethyl)-1H-benzimidazoles under microwave irradiation. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2010**, 75 (9), 1181–1189. <https://doi.org/10.2298/jsc090901096a>.
70. Karimi-Jaberi, Z.; Amiri, M. An Efficient and Inexpensive Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles in Water Using Boric Acid at Room Temperature. *Journal of Chemistry* **2011**, 9 (1), 167–170. <https://doi.org/10.1155/2012/793978>.
71. Tarpada, U. P.; Thummar, B. B.; Raval, D. K. Polymer supported sulphanilic acid – A novel green heterogeneous catalyst for synthesis of benzimidazole derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* **2016**, 20 (5), 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.07.014>.
72. Zhu, X.; Zhou, F.; Yang, Y.; Deng, G.; Liang, Y. Catalyst- and Additive-Free Method for the Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles from Aromatic Amines, Aliphatic Amines, and Elemental Sulfur. *ACS Omega* **2020**, 5 (22), 13136–13147. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01150>.
73. Choi, H. S.; Ko, Y. S.; Jin, H.; Kang, K. M.; Ha, I. B.; Jeong, H.; Song, H. N.; Kim, H. J.; Jeong, B. K. Anticancer Effect of Benzimidazole Derivatives, Especially Mebendazole, on Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) and Radiotherapy-Resistant TNBC In Vivo and In Vitro. *Molecules* **2021**, 26 (17). <https://doi.org/10.3390/molecules26175118>.
74. Wang, Y.; Zhou, R.; Sun, N.; He, M.; Wu, Y.; Xue, W. Synthesis and antibacterial activity of novel 1,4-pentadien-3-one derivatives bearing a benzothiazole moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2021**, 59 (3), 533–542. <https://doi.org/10.1002/jhet.4399>.
75. Dev, D.; Chandra, J.; Palakurthy, N. B.; Thalluri, K.; Kalita, T.; Mandal, B. Benzoxazole and Benzothiazole Synthesis from Carboxylic Acids in Solution and on Resin by Using Ethyl 2-Cyano-2-(2-nitrobenzenesulfonyloxyimino)acetate and para-Toluenesulfonic Acid. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2016**, 5 (5), 663–675. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500527>.

76. Song, D.; Ma, S. Recent Development of Benzimidazole-Containing Antibacterial Agents. *ChemMedChem* **2016**, *11* (7), 646–659. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600041>.
77. Morcoss, M. M.; Abdelhafez, E.; Ibrahim, R. A.; Abdel-Rahman, H. M.; Abdel-Aziz, M.; Abou El-Ella, D. A. Design, synthesis, mechanistic studies and in silico ADME predictions of benzimidazole derivatives as novel antifungal agents. *Bioorg Chem* **2020**, *101*, 103956. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103956>.
78. Veerasamy, R.; Roy, A.; Karunakaran, R.; Rajak, H. Structure-Activity Relationship Analysis of Benzimidazoles as Emerging Anti-Inflammatory Agents: An Overview. *Pharmaceuticals (Basel)* **2021**, *14* (7). <https://doi.org/10.3390/ph14070663>.
79. Kanwal, A.; Ahmad, M.; Aslam, S.; Naqvi, S. A. R.; Saif, M. J. Recent Advances in Antiviral Benzimidazole Derivatives: A Mini Review. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2019**, *53* (3), 179–187. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01976-3>.
80. Aroua, L. M.; Almuhaylan, H. R.; Alminderej, F. M.; Messaoudi, S.; Chigurupati, S.; Al-Mahmoud, S.; Mohammed, H. A. A facile approach synthesis of benzoylaryl benzimidazole as potential alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitor with antioxidant activity. *Bioorg Chem* **2021**, *114*, 105073. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105073>.
81. Djemoui, A.; Naouri, A.; Ouahrani, M. R.; Djemoui, D.; Lahcene, S.; Lahrech, M. B.; Boukenna, L.; Albuquerque, H. M. T.; Saher, L.; Rocha, D. H. A.; et al. A step-by-step synthesis of triazole-benzimidazole-chalcone hybrids: Anticancer activity in human cells+. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1204*. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127487>.
82. Ren, Y.; Wang, Y.; Li, G.; Zhang, Z.; Ma, L.; Cheng, B.; Chen, J. Discovery of Novel Benzimidazole and Indazole Analogues as Tubulin Polymerization Inhibitors with Potent Anticancer Activities. *J Med Chem* **2021**, *64* (8), 4498–4515. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01837>.
83. Akhtar, S.; Abbas, M.; Naeem, K.; Faheem, M.; Nadeem, H.; Mehmood, A. Benzimidazole Derivative Ameliorates Opioid-Mediated Tolerance during Anticancer-Induced Neuropathic Pain in Mice. *Anticancer Agents Med Chem* **2021**, *21* (3), 365–371. <https://doi.org/10.2174/1871520620999200818155031>.

84. Harry, N. A.; Radhika, S.; Neetha, M.; Anilkumar, G. Recent Advances and Prospects of Organic Reactions “On Water”. *ChemistrySelect* **2019**, 4 (42), 12337–12355. <https://doi.org/10.1002/slct.201903360>.
85. Gao, F.; Chang, H.; Li, J.; Wang, R.; Gu, Y. Replacing polar aprotic solvents with water in organic synthesis. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2023**, 40. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2023.100774>.
86. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Nejati, A. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles, 2-substituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles in SDS micelles. *Green Chemistry* **2010**, 12 (7). <https://doi.org/10.1039/c000047g>.
87. Li, M.-Y.; Gu, A.; Li, J.; Liu, Y. Advanced green synthesis: Solvent-free and catalyst-free reaction. *Green Synthesis and Catalysis* **2025**, 6 (1), 36–66. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2024.11.001>.
88. Zangade, S.; Patil, P. A Review on Solvent-free Methods in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry* **2020**, 23 (21), 2295–2318. <https://doi.org/10.2174/1385272823666191016165532>.
89. Karami, C.; Ghodrati, K.; Izadi, M.; Farrokh, A.; Jafari, S.; Mahmoudiyani, M.; Haghazari, N. A Fast Procedure for the Preparation of Benzimidazole Derivatives Using Polymer-Supported with Trifluoromethanesulfonic Acid as Novel and Reusable Catalyst. *Journal of the Chilean Chemical Society* **2013**, 58 (3), 1914–1917. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072013000300026>.
90. Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S. The efficient o-benzenedisulfonimide catalysed synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Arkivoc* **2012**, 2012 (9), 262–279. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.923>.
91. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *J Org Chem* **2008**, 73 (17), 6835–6837. <https://doi.org/10.1021/jo8010232>.
92. Sharghi, H.; Asemani, O.; Tabaei, S. M. H. Simple and mild procedures for synthesis of benzimidazole derivatives using heterogeneous catalyst systems. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 45 (5), 1293–1298. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570450506>.

93. Appaturi, J. N.; Ratti, R.; Phoon, B. L.; Batagarawa, S. M.; Din, I. U.; Selvaraj, M.; Ramalingam, R. J. A review of the recent progress on heterogeneous catalysts for Knoevenagel condensation. *Dalton Trans* **2021**, 50 (13), 4445–4469. <https://doi.org/10.1039/d1dt00456e>.
94. Vekariya, R. L. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations. *Journal of Molecular Liquids* **2017**, 227, 44–60. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.123>.
95. Nguyen, Q. T.; Thi Hang, A. H.; Ho Nguyen, T. L.; Nguyen Chau, D. K.; Tran, P. H. Phosphonium acidic ionic liquid: an efficient and recyclable homogeneous catalyst for the synthesis of 2-arylbenzoxazoles, 2-arylbenzimidazoles, and 2-arylbenzothiazoles. *RSC Adv* **2018**, 8 (21), 11834–11842. <https://doi.org/10.1039/c8ra01709c>.
96. Bagheri, A. R.; Aramesh, N. Towards the room-temperature synthesis of covalent organic frameworks: a mini-review. *Journal of Materials Science* **2020**, 56 (2), 1116–1132. <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05308-9>.
97. Tian, T.; Hu, R.; Tang, B. Z. Room Temperature One-Step Conversion from Elemental Sulfur to Functional Polythioureas through Catalyst-Free Multicomponent Polymerizations. *J Am Chem Soc* **2018**, 140 (19), 6156–6163. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02886>.
98. Pramanik, A.; Roy, R.; Khan, S.; Ghatak, A.; Bhar, S. Eco-friendly synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles using alumina-sulfuric acid as a heterogeneous reusable catalyst. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55 (10), 1771–1777. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.125>.
99. Shitole, N. V.; Niralwad, K. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. Synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles using chlorosulfonic acid at room temperature. *Arabian Journal of Chemistry* **2016**, 9, S858–S860. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.09.015>.
100. Astruc, D. Introduction: Nanoparticles in Catalysis. *Chem Rev* **2020**, 120 (2), 461–463. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00696>.
101. Kumar, V.; Singh, D.; Paul, A. K.; Shrivastava, R.; Singh, V. ZnO-NP assisted synthesis of fluorescent β -carboline C-1 tethered

benzimidazole/benzothiazole/benzoxazole derivatives and assessment of their photophysical properties. *New Journal of Chemistry* **2019**, 43 (46), 18304–18315. <https://doi.org/10.1039/c9nj04256c>.

102. Sharma, H.; Singh, N.; Jang, D. O. A ball-milling strategy for the synthesis of benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives under solvent-free conditions. *Green Chem.* **2014**, 16 (12), 4922–4930. <https://doi.org/10.1039/c4gc01142b>.

103. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. TiO₂nanoparticles catalysed synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles using hydrogen peroxide under ambient light. *Journal of Experimental Nanoscience* **2015**, 11 (2), 148–160. <https://doi.org/10.1080/17458080.2015.1038659>.

104. Jithendra Kumara, K. S.; Krishnamurthy, G.; Sunil Kumar, N.; Naik, N.; Praveen, T. M. Sustainable synthesis of magnetically separable SiO₂/Co@Fe₂O₄ nanocomposite and its catalytic applications for the benzimidazole synthesis. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2018**, 451, 808–821. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.10.125>.

105. Tzani, M. A.; Gabriel, C.; Lykakis, I. N. Selective Synthesis of Benzimidazoles from o-Phenylenediamine and Aldehydes Promoted by Supported Gold Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)* **2020**, 10 (12). <https://doi.org/10.3390/nano10122405>.

106. Bahrami, K.; Bakhtiarian, M. Mesoporous Titania-Alumina Mixed Oxide: A Heterogeneous Nanocatalyst for the Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, Benzothiazoles and Benzoxazoles. *ChemistrySelect* **2018**, 3 (39), 10875–10880. <https://doi.org/10.1002/slct.201801782>.

107. Sayyahi, M.; Gorjizadeh, M.; Sayyahi, S. Fe₃O₄@SiO₂@Am-PPC-SO₃H] [HSO₄]: A new magnetic solid acid nanocatalyst for the synthesis of benzoxazole derivatives. *Iranian Journal of Catalysis* **2024**, 8 (3).

108. Moghaddam, F. M.; Saberi, V.; Kalhor, S.; Veisi, N. Palladium(II) Immobilized Onto the Glucose Functionalized Magnetic Nanoparticle as a New and Efficient Catalyst for the One-pot Synthesis of Benzoxazoles. *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, 32 (4). <https://doi.org/10.1002/aoc.4240>.

109. Yadav, P.; Kakati, P.; Singh, P.; Awasthi, S. K. Application of sulfonic acid fabricated cobalt ferrite nanoparticles as effective magnetic nanocatalyst for green and facile synthesis of benzimidazoles. *Applied Catalysis A: General* **2021**, *612*. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118005>.
110. Rendón-Patiño, A.; Primo, A.; Cojocar, B.; Gabriela Ion, S.; Popescu, D. G.; Parvulescu, V.; García, H. Nanometric-Thick Metal-Free h-Boron Nitride/Graphene Films as Base Catalyst for the Synthesis of Benzoxazoles. *ChemCatChem* **2022**, *14* (12). <https://doi.org/10.1002/cctc.202200356>.
111. Pagadala, R.; Kasi, V.; Shabalala, N. G.; Jonnalagadda, S. B. Ultrasound-assisted multicomponent synthesis of heterocycles in water – A review. *Arabian Journal of Chemistry* **2022**, *15* (1). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103544>.
112. Mohammadi Ziarani, G.; Kheilkordi, Z.; Gholamzadeh, P. Ultrasound-assisted synthesis of heterocyclic compounds. *Mol Divers* **2020**, *24* (3), 771–820. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09964-1>.
113. Draye, M.; Chatel, G.; Duwald, R. Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach. *Pharmaceuticals (Basel)* **2020**, *13* (2). <https://doi.org/10.3390/ph13020023>.
114. Li, S.; Chen, X.; Sun, S.; Tian, X.; Sun, W. Ultrasound-Assisted Annulation of 2-Aminothiophenols with Aldehydes: Facile Synthesis of Benzothiazoles. *ChemistrySelect* **2025**, *10* (1). <https://doi.org/10.1002/slct.202404940>.
115. Pise, A. S.; Ingale, A. P.; Dalvi, N. R. Ultrasound-assisted efficient and green synthesis of 2-substituted benzothiazoles under solvent-free condition using recyclable sulfated tungstate. *Synthetic Communications* **2021**, *51* (23), 3629–3641. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1986842>.
116. Ziarati, A.; Sobhani-Nasab, A.; Rahimi-Nasrabadi, M.; Ganjali, M. R.; Badiei, A. Sonication method synergism with rare earth based nanocatalyst: preparation of NiFe_{2-x}Eu_xO₄ nanostructures and its catalytic applications for the synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles under ultrasonic irradiation. *Journal of Rare Earths* **2017**, *35* (4), 374–381. [https://doi.org/10.1016/s1002-0721\(17\)60922-0](https://doi.org/10.1016/s1002-0721(17)60922-0).
117. Bharathi, M.; Indira, S.; Vinoth, G.; Mahalakshmi, T.; Induja, E.; Shanmuga Bharathi, K. Green synthesis of benzimidazole derivatives under ultrasound irradiation

using Cu-Schiff base complexes embedded over MCM-41 as efficient and reusable catalysts. *Journal of Coordination Chemistry* **2020**, *73* (4), 653–670. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1730335>.

118. Taghizadeh, A.; Noroozi Pesyan, N. Nickel supported Fe₃O₄@PEG/methyl o-phenylenediamine nanosphere: An eco-friendly strategy for improved synthesis of benzothiazoles under sonication. *Inorganic Chemistry Communications* **2025**, *175*. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.114127>.

119. Javahershenas, R.; Makarem, A.; Klika, K. D. Recent advances in microwave-assisted multicomponent synthesis of spiro heterocycles. *RSC Adv* **2024**, *14* (8), 5547–5565. <https://doi.org/10.1039/d4ra00056k>.

120. Majhi, S.; Mondal, P. K. Microwave-assisted Synthesis of Heterocycles and their Anti-cancer Activities. *Current Microwave Chemistry* **2023**, *10* (2), 135–154. <https://doi.org/10.2174/0122133356264446230925173123>.

121. Wang, F.; Ren, Y.-J. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel substituted 1-ethyl-1H-benzimidazole fluorinated derivatives as thrombin inhibitors. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2016**, *13* (6), 1155–1166. <https://doi.org/10.1007/s13738-016-0830-1>.

122. Tayade, A. P.; Pawar, R. P. The Microwave Assisted and Efficient Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole Mono-Condensation of O-Phenylenediamines and Aldehyde. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2020**, *42* (4), 1474–1478. <https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1781204>.

123. Gulati, S.; Singh, R.; Sindhu, J.; Sangwan, S. Eco-friendly Preparations of Heterocycles Using Fruit Juices as Catalysts: A Review. *Organic Preparations and Procedures International* **2020**, *52* (5), 381–395. <https://doi.org/10.1080/00304948.2020.1773158>.

124. Gulati, S.; Singh, R.; Sangwan, S.; Rana, S. Synthesis of novel benzimidazoles at room temperature, under solvent-free condition and their biological studies. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2020**, *18* (1), 167–179. <https://doi.org/10.1007/s13738-020-02019-5>.

125. Kaliyan, P.; Selvaraj, L.; Muthu, S. P. Water extract of onion catalyst: An economical green route for the synthesis of 2-substituted and 1,2-disubstituted

- benzimidazole derivatives with high selectivity. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2020**, 58 (1), 340–349. <https://doi.org/10.1002/jhet.4177>.
126. Kadu, V. R.; Chavan, H. V.; Gholap, S. S. Additive Free Greener Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles Using Aqueous Extract of *Acacia concinna* Pods as an Efficient Surfactant Type Catalyst. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2019**, 41 (6), 1263–1273. <https://doi.org/10.1080/10406638.2019.1670219>.
127. Dou, Q.; Zeng, H. Recent advances in photo-induced organic synthesis in water. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2023**, 40. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2023.100766>.
128. Borah, B.; Patat, M.; Raju Chowhan, L. Photochemical Multicomponent Synthesis of Six-Membered Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry* **2025**, 28 (16). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202401480>.
129. Skolia, E.; Apostolopoulou, M. K.; Nikitas, N. F.; Kokotos, C. G. Photochemical Synthesis of Benzimidazoles from Diamines and Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2021 (3), 422–428. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001357>.
130. Li, Z.; Song, H.; Guo, R.; Zuo, M.; Hou, C.; Sun, S.; He, X.; Sun, Z.; Chu, W. Visible-light-induced condensation cyclization to synthesize benzimidazoles using fluorescein as a photocatalyst. *Green Chemistry* **2019**, 21 (13), 3602–3605. <https://doi.org/10.1039/c9gc01359h>.
131. Kovvuri, J.; Nagaraju, B.; Kamal, A.; Srivastava, A. K. An Efficient Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles via Photocatalytic Condensation of o-Phenylenediamines and Aldehydes. *ACS Comb Sci* **2016**, 18 (10), 644–650. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.6b00107>.
132. Rajput, K.; Singh, V.; Kamal, A.; Singh, H. K.; Singh, S.; Srivastava, V. A novel approach towards synthesis of benzothiazoles and benzimidazoles: Eosin Y-catalyzed photo-triggered C–S and C–N bond formation. *New Journal of Chemistry* **2023**, 47 (48), 22276–22280. <https://doi.org/10.1039/d3nj04374f>.
133. Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H. A. Facile Method for the Synthesis of Combinatorial Libraries of Benzimidazole, Benzothiazole, Benzoxazole, Perimidine and Quinazolinone. *Chinese Journal of Chemistry* **2009**, 27 (2), 379–383. <https://doi.org/10.1002/cjoc.200990062>.

134. Alheety, M. A.; Mohammed, L. A.; Farhan, M. A.; Dadoosh, S. A.; Majeed, A. H.; Mahmood, A. S.; Mahmoud, Z. H. A Review on Benzimidazole Heterocyclic Compounds: Synthesis and Their Medicinal Activity Applications. *SynOpen* **2023**, *07* (04), 652–673. <https://doi.org/10.1055/a-2155-9125>.
135. Pardeshi, V. A. S.; Chundawat, N. S.; Pathan, S. I.; Sukhwai, P.; Chundawat, T. P. S.; Singh, G. P. A review on synthetic approaches of benzimidazoles. *Synthetic Communications* **2020**, *51* (4), 485–513. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1841239>.
136. Farahat, A. A.; Ismail, M. A.; Kumar, A.; Wenzler, T.; Brun, R.; Paul, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. Indole and Benzimidazole Bichalcophenes: Synthesis, DNA Binding and Antiparasitic Activity. *Eur J Med Chem* **2018**, *143*, 1590–1596. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.056>.
137. Eswayah, A.; Khaliel, S.; Saad, S. E. A.; Shebani, N.; Fhid, O.; Belaid, A. K.; Alsharif, T.; Elforjane, H.; Saadalla, Y.; Baga, E. Synthesis and Analgesic Activity Evaluation of Some New Benzimidazole Derivatives. 2017.
138. A., A. D. M. L. M. M. M. A. S. S. Synthesis, antitubercular evaluation and docking studies of novel benzimidazole analogues. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2018**, *9* (9), 3696–3704. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.9\(9\).3696-04](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.9(9).3696-04).
139. Matsubara, Y.; Matsumoto, T.; Yoshiya, K.; Yoshida, A.; Ikeda, S.; Furuyama, T.; Nakatsu, Y.; Tsuzuki, T.; Nomura, M.; Maehara, Y. Budding Uninhibited by Benzimidazole-1 Insufficiency Prevents Acute Renal Failure in Severe Sepsis by Maintaining Anticoagulant Functions of Vascular Endothelial Cells. *Shock* **2019**, *51* (3), 364–371. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001147>.
140. Wang, X. J.; Xi, M. Y.; Fu, J. H.; Zhang, F. R.; Cheng, G. F.; Yin, D. L.; You, Q. D. Synthesis, biological evaluation and SAR studies of benzimidazole derivatives as H1-antihistamine agents. *Chinese Chemical Letters* **2012**, *23* (6), 707–710. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2012.04.020>.
141. Ganie, A. M.; Dar, A. M.; Khan, F. A.; Dar, B. A. Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial and Antiulcer Agents: A Mini Review. *Mini Rev Med Chem* **2019**, *19* (16), 1292–1297. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181017102930>.

142. Wei, P. F.; Qi, M. Z.; Wang, Z. P.; Ding, S. Y.; Yu, W.; Liu, Q.; Wang, L. K.; Wang, H. Z.; An, W. K.; Wang, W. Benzoxazole-Linked Ultrastable Covalent Organic Frameworks for Photocatalysis. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (13), 4623–4631. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00571>.
143. Shanbhag, G. S.; Bhargava, A.; Pal Singh, G.; Joshi, S. D.; Singh Chundawat, N. Synthesis, molecular simulation studies, in vitro biological assessment of 2-substituted benzoxazole derivatives as promising antimicrobial agents. *Turk J Chem* **2023**, *47* (1), 263–279. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3535>.
144. Erol, M.; ÇELİK, İ. s.; Kuyucuklu, G.; UzunİSarcikli, E. Bazı Yeni Benzoksazol Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal ve Sitotoksik Aktivite Çalışmaları. *European Journal of Science and Technology* **2021**. <https://doi.org/10.31590/ejosat.822417>.
145. Sommer, P. S.; Almeida, R. C.; Schneider, K.; Beil, W.; Sussmuth, R. D.; Fiedler, H. P. Nataxazole, a new benzoxazole derivative with antitumor activity produced by *Streptomyces* sp. Tu 6176. *J Antibiot (Tokyo)* **2008**, *61* (11), 683–686. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.97>.
146. Jayanna, N. D.; Vagdevi, H. M.; Dharshan, J. C.; Kekuda, T. R. P.; Sivakumar, P. M. Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Evaluation of Novel 1-(5,7-Dichloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]quinoline Derivatives. *Journal of Chemistry* **2013**, *2013* (1). <https://doi.org/10.1155/2013/234074>.
147. Akbay, A.; Oren, I.; Temiz-Arpaci, O.; Aki-Sener, E.; Yalcin, I. Synthesis and HIV-1 reverse transcriptase inhibitor activity of some 2,5,6-substituted benzoxazole, benzimidazole, benzothiazole and oxazolo(4,5-b)pyridine derivatives. *Arzneimittelforschung* **2003**, *53* (4), 266–271. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297107>.
148. Das, S. K.; Panda, G.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. S.; Gaikwad, A. K.; Sinha, S. Design, synthesis and antitubercular activity of diarylmethylnaphthol derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* **2007**, *17* (20), 5586–5589. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.07.089>.
149. Satyendra, R. V.; Vishnumurthy, K. A.; Vagdevi, H. M.; Rajesh, K. P.; Manjunatha, H.; Shruthi, A. Synthesis, in vitro antioxidant, anthelmintic and molecular docking

- studies of novel dichloro substituted benzoxazole-triazolo-thione derivatives. *Eur J Med Chem* **2011**, 46 (7), 3078–3084. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.017>.
150. Nagesh Khadri, M. J.; Khamees, H. A.; Kouser, S.; Zabiulla; Khanum, S. A. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory, ulcerogenic evaluation, and docking study of (benzoylphenoxy)-N-{5-[2-methylphenyl-6-chlorobenzoxazole]} acetamides as COX/5-LOX inhibitor. *Journal of Molecular Structure* **2023**, 1272. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134240>.
151. Haroun, M.; Tratat, C.; Petrou, A.; Geronikaki, A.; Ivanov, M.; Ciric, A.; Sokovic, M.; Nagaraja, S.; Venugopala, K. N.; Balachandran Nair, A.; et al. Exploration of the Antimicrobial Effects of Benzothiazolylthiazolidin-4-One and In Silico Mechanistic Investigation. *Molecules* **2021**, 26 (13). <https://doi.org/10.3390/molecules26134061>.
152. Kumar, G.; Singh, N. P. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of thiazole/oxazole substituted benzothiazole derivatives. *Bioorg Chem* **2021**, 107, 104608. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104608>.
153. Kumar, K. R.; Karthik, K. N. S.; Begum, P. R.; Rao, C. M. M. P. Synthesis, characterization and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and analgesic agents. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science* **2017**, 7 (2). <https://doi.org/10.5958/2231-5659.2017.00018.2>.
154. Ugwu, D. I.; Okoro, U. C.; Ukoha, P. O.; Gupta, A.; Okafor, S. N. Novel anti-inflammatory and analgesic agents: synthesis, molecular docking and in vivo studies. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2018**, 33 (1), 405–415. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1426573>.
155. Djuidje, E. N.; Barbari, R.; Baldisserotto, A.; Durini, E.; Sciabica, S.; Balzarini, J.; Liekens, S.; Vertuani, S.; Manfredini, S. Benzothiazole Derivatives as Multifunctional Antioxidant Agents for Skin Damage: Structure-Activity Relationship of a Scaffold Bearing a Five-Membered Ring System. *Antioxidants (Basel)* **2022**, 11 (2). <https://doi.org/10.3390/antiox11020407>.
156. Cabrera-Pérez, L. C.; Padilla-Martínez, I. I.; Cruz, A.; Mendieta-Wejebe, J. E.; Tamay-Cach, F.; Rosales-Hernández, M. C. Evaluation of a new benzothiazole derivative with antioxidant activity in the initial phase of acetaminophen toxicity.

- Arabian Journal of Chemistry* **2019**, *12* (8), 3871–3882.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.02.004>.
157. Uremis, N.; Uremis, M. M.; Tolun, F. I.; Ceylan, M.; Doganer, A.; Kurt, A. H. Synthesis of 2-Substituted Benzothiazole Derivatives and Their In Vitro Anticancer Effects and Antioxidant Activities Against Pancreatic Cancer Cells. *Anticancer Research* **2017**, *37* (11), 6381.
158. Irfan, A.; Batool, F.; Zahra Naqvi, S. A.; Islam, A.; Osman, S. M.; Nocentini, A.; Alissa, S. A.; Supuran, C. T. Benzothiazole derivatives as anticancer agents. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2020**, *35* (1), 265–279.
<https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1698036>.
159. Islam, M. K.; Baek, A. R.; Sung, B.; Yang, B. W.; Choi, G.; Park, H. J.; Kim, Y. H.; Kim, M.; Ha, S.; Lee, G. H.; et al. Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of Benzothiazole Aniline Derivatives and Their Platinum (II) Complexes as New Chemotherapy Agents. *Pharmaceuticals (Basel)* **2021**, *14* (8).
<https://doi.org/10.3390/ph14080832>.
160. Osmaniye, D.; Levent, S.; Karaduman, A. B.; Ilgin, S.; Ozkay, Y.; Kaplancikli, Z. A. Synthesis of New Benzothiazole Acylhydrazones as Anticancer Agents. *Molecules* **2018**, *23* (5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051054>.
161. Kumar, M.; Chung, S. M.; Enkhtaivan, G.; Patel, R. V.; Shin, H. S.; Mistry, B. M. Molecular Docking Studies and Biological Evaluation of Berberine-Benzothiazole Derivatives as an Anti-Influenza Agent via Blocking of Neuraminidase. *Int J Mol Sci* **2021**, *22* (5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052368>.
162. Al-Masoudi, N. A.; Jafar, N. N. A.; Abbas, L. J.; Baqir, S. J.; Pannecouque, C. Synthesis and anti-HIV Activity of New Benzimidazole, Benzothiazole and Carbohyrazide Derivatives of the anti-Inflammatory Drug Indomethacin. *Zeitschrift für Naturforschung B* **2011**, *66* (9), 953–960. <https://doi.org/10.1515/znb-2011-0914>.
163. Petrou, A.; Eleftheriou, P.; Geronikaki, A.; Akrivou, M. G.; Vizirianakis, I. Novel Thiazolidin-4-ones as Potential Non-nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Molecules* **2019**, *24* (21). <https://doi.org/10.3390/molecules24213821>.
164. Ullah, S.; Mirza, S.; Salar, U.; Hussain, S.; Javaid, K.; Khan, K. M.; Khalil, R.; Atia Tul, W.; Ul-Haq, Z.; Perveen, S.; et al. 2-Mercapto Benzothiazole Derivatives: As

- Potential Leads for the Diabetic Management. *Med Chem* **2020**, *16* (6), 826–840. <https://doi.org/10.2174/1573406415666190612153150>.
165. Nath, R.; Shahar Yar, M.; Pathania, S.; Grover, G.; Debnath, B.; Akhtar, M. J. Synthesis and anticonvulsant evaluation of indoline derivatives of functionalized aryloxadiazole amine and benzothiazole acetamide. *Journal of Molecular Structure* **2021**, *1228*. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129742>.
166. Khokra, S. L. A., K.; Khan, S. A.; Kaushik, P.; Saini, R.; Husain, A. Synthesis, Computational Studies and Anticonvulsant Activity of Novel Benzothiazole Coupled Sulfonamide Derivatives. *Iran. J. Pharm. Res.* **2019**, *18* (1), 1–15.
167. Hadanu, R.; Idris, S.; Sutapa, I. W. QSAR Analysis of Benzothiazole Derivatives of Antimalarial Compounds Based On AM1 Semi-Empirical Method. *Indonesian Journal of Chemistry* **2015**, *15* (1), 86–92. <https://doi.org/10.22146/ijc.21228>.
168. Mehra, R.; Rajput, V. S.; Gupta, M.; Chib, R.; Kumar, A.; Wazir, P.; Khan, I. A.; Nargotra, A. Benzothiazole Derivative as a Novel Mycobacterium tuberculosis Shikimate Kinase Inhibitor: Identification and Elucidation of Its Allosteric Mode of Inhibition. *J Chem Inf Model* **2016**, *56* (5), 930–940. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00056>.
169. Shahare, H. V.; Talele, G. S. Designing of benzothiazole derivatives as promising EGFR tyrosine kinase inhibitors: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn* **2020**, *38* (5), 1365–1374. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1604264>.
170. Cao, S.; Cao, R.; Liu, X.; Luo, X.; Zhong, W. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzothiazole Derivatives as Selective PI3Kbeta Inhibitors. *Molecules* **2016**, *21* (7). <https://doi.org/10.3390/molecules21070876>.
171. Chen, S.-H.; Jiang, K.; Xiao, Y.; Cao, X.-Y.; Arulkumar, M.; Wang, Z.-Y. Recent endeavors on design, synthesis, fluorescence mechanisms and applications of benzazole-based molecular probes toward miscellaneous species. *Dyes and Pigments* **2020**, *175*. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.108157>.
172. Mills, W. H. LIV.—The cyanine dyes. Part IV. Cyanine dyes of the benzothiazole series. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121* (0), 455–466. <https://doi.org/10.1039/ct9222100455>.

173. Henary, M.; Paranjpe, S.; Owens, E. A. Synthesis and applications of benzothiazole containing cyanine dyes. *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1515/hc-2013-0012>.
174. Ehret, A.; Stuhl, L.; Spitler, M. T. Variation of carboxylate-functionalized cyanine dyes to produce efficient spectral sensitization of nanocrystalline solar cells. *Electrochimica Acta* **2000**, *45* (28), 4553–4557. [https://doi.org/10.1016/s0013-4686\(00\)00606-x](https://doi.org/10.1016/s0013-4686(00)00606-x).
175. Qun, L.; Guo-Liang, L.; Bi-Xian, P.; Zheng-Xin, L. Synthesis, characterization and photographic properties of some new styryl cyanine dyes. *Dyes and Pigments* **1998**, *38* (4), 211–218. [https://doi.org/10.1016/s0143-7208\(97\)00088-0](https://doi.org/10.1016/s0143-7208(97)00088-0).
176. Tian, H.; Meng, F. Chapter 2 - Cyanine dyes for solar cells and optical data storage. In *Functional Dyes*, Kim, S.-H. Ed.; Elsevier Science, 2006; pp 47–84.
177. Deligeorgiev, T. Preparation of intercalating dye thiazole orange and derivatives. *Dyes and Pigments* **1995**, *29* (4), 315–322. [https://doi.org/10.1016/0143-7208\(95\)00056-9](https://doi.org/10.1016/0143-7208(95)00056-9).
178. Watanabe, H.; Ono, M.; Ariyoshi, T.; Katayanagi, R.; Saji, H. Novel Benzothiazole Derivatives as Fluorescent Probes for Detection of beta-Amyloid and alpha-Synuclein Aggregates. *ACS Chem Neurosci* **2017**, *8* (8), 1656–1662. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00450>.
179. Vázquez-Tato, M.; Seijas, J.; Carballido-Reboredo, M.; Crecente-Campo, J.; Romar-López, L. Lawesson's Reagent and Microwaves: A New Efficient Access to Benzoxazoles and Benzothiazoles from Carboxylic Acids under Solvent-Free Conditions. *Synlett* **2007**, *2007* (2), 0313–0317. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967994>.
180. Aridoss, G.; Laali, K. K. Building Heterocyclic Systems with $RC(OR)_2^+$ Carbocations in Recyclable Brønsted Acidic Ionic Liquids: Facile Synthesis of 1-Substituted 1H-1,2,3,4-Tetrazoles, Benzazoles and Other Ring Systems with $CH(OEt)_3$ and $EtC(OEt)_3$ in $[EtNH_3][NO_3]$ and $[PMIM(SO_3H)][OTf]$. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011* (15), 2827–2835. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100128>.

181. Sun, Y.; Jiang, H.; Wu, W.; Zeng, W.; Wu, X. Copper-catalyzed synthesis of substituted benzothiazoles via condensation of 2-aminobenzenethiols with nitriles. *Org Lett* **2013**, *15* (7), 1598–1601. <https://doi.org/10.1021/ol400379z>.
182. Dhawale, K. D.; Ingale, A. P.; Shinde, S. V.; Thorat, N. M.; Patil, L. R. ZnO-NPs catalyzed condensation of 2-aminothiophenol and aryl/alkyl nitriles: Efficient green synthesis of 2-substituted benzothiazoles. *Synthetic Communications* **2021**, 1–14. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1894577>.
183. Mayo, M. S.; Yu, X.; Zhou, X.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Convenient synthesis of benzothiazoles and benzimidazoles through Bronsted acid catalyzed cyclization of 2-amino thiophenols/anilines with beta-diketones. *Org Lett* **2014**, *16* (3), 764–767. <https://doi.org/10.1021/ol403475v>.
184. Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S.; Plaskon, A.; Tolmachev, A. Synthesis of Fused Imidazoles and Benzothiazoles from (Hetero)Aromatic ortho-Diamines or ortho-Aminothiophenol and Aldehydes Promoted by Chlorotrimethylsilane. *Synthesis* **2006**, *2006* (21), 3715–3726. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950289>.
185. Kirsch, G.; Bernardi, D.; Ba, L. One-Pot Preparation of 2-(Alkyl)arylbenzothiazoles from the Corresponding o-Halobenzanilides. *Synlett* **2007**, *2007* (13), 2121–2123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-984544>.
186. Wang, H.; Wu, Q.; Zhang, J. D.; Li, H. Y.; Li, H. X. Photocatalyst- and Transition-Metal-Free Visible-Light-Promoted Intramolecular C(sp²)-S Formation. *Org Lett* **2021**, *23* (6), 2078–2083. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00235>.
187. Kazi, I.; Sekar, G. An efficient synthesis of benzothiazole using tetrabromomethane as a halogen bond donor catalyst. *Org Biomol Chem* **2019**, *17* (45), 9743–9756. <https://doi.org/10.1039/c9ob02125f>.
188. Itoh, T.; Mase, T. A novel practical synthesis of benzothiazoles via Pd-catalyzed thiol cross-coupling. *Org Lett* **2007**, *9* (18), 3687–3689. <https://doi.org/10.1021/ol7015737>.
189. Lynch, D. C.; Miller, J. R.; Spawn, T. D. A Convenient Synthesis Of 2-Methyl-5-(Methylthio)Benzothiazole. *Synthetic Communications* **1997**, *27* (5), 897–905. <https://doi.org/10.1080/00397919708004210>.

190. Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. Recent Developments in the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines. *Organic Process Research & Development* **2016**, *22* (4), 430–445. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00205>.
191. Park, K. K.; Oh, C. H.; Joung, W. K. Sodium dithionite reduction of nitroarenes using viologen as an electron phase-transfer catalyst. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34* (46), 7445–7446. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)60148-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)60148-x).
192. López, S.; Romero, A.; Salazar, J. A Simple One-Pot Synthesis of 2-Substituted Quinazolin-4(3H)-ones from 2-Nitrobenzamides by Using Sodium Dithionite. *Synthesis* **2013**, *45* (14), 2043–2050. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338854>.
193. Fokas, D.; Yang, D.; Li, J.; Yu, L.; Baldino, C. A Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from o-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis* **2004**, *2005* (01), 47–56. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834926>.
194. Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Lin, Q.-L. A convenient conversion of pyrazolyl disulfide to sulfides by sodium dithionite and synthesis of sulfoxides. *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127* (7), 948–953. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.04.002>.
195. McKenna, C. E.; Gutheil, W. G.; Song, W. A method for preparing analytically pure sodium dithionite. Dithionite quality and observed nitrogenase-specific activities. *Biochim Biophys Acta* **1991**, *1075* (1), 109–117. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(91\)90082-r](https://doi.org/10.1016/0304-4165(91)90082-r).
196. Pearl, I. A. Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Sulfite Waste Liquor¹. *The Journal of Organic Chemistry* **1944**, *09* (5), 429–434. <https://doi.org/10.1021/jo01187a008>.
197. Ghaffarzadeh, M.; Akhavan, P. Reductive Acylation of Nitroarenes to Anilides by Sodium Sulfite in Carboxylic Acids. *Chemistry Letters* **2014**, *43* (9), 1417–1419. <https://doi.org/10.1246/cl.140454>.
198. Lasing, T.; Phumee, A.; Siriyasatien, P.; Chitchak, K.; Vanalabhpatana, P.; Mak, K. K.; Hee Ng, C.; Vilaivan, T.; Khotavivattana, T. Synthesis and antileishmanial activity of fluorinated rhodacyanine analogues: The 'fluorine-walk' analysis. *Bioorg Med Chem* **2020**, *28* (1), 115187. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115187>.

199. Choudhary, L.; Macdonald, D. D.; Alfantazi, A. Role of Thiosulfate in the Corrosion of Steels: A Review. *Corrosion* **2015**, *71* (9), 1147–1168. <https://doi.org/10.5006/1709>.
200. Scheub, W. H.; McCrosky, C. R. The System Sulfur Dioxide-Acetic Acid. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *66* (5), 841–841. <https://doi.org/10.1021/ja01233a507>.
201. Keller, J. W.; Harrod, B. L.; Chowdhury, S. A. Theoretical study of formic acid-sulfur dioxide dimers. *J Phys Chem A* **2010**, *114* (50), 13182–13188. <https://doi.org/10.1021/jp1076214>.
202. Gustin, J.-L. Runaway Reaction Hazards in Processing Organic Nitro Compounds. *Organic Process Research & Development* **1998**, *2* (1), 27–33. <https://doi.org/10.1021/op970035s>.
203. Henary, M.; Paranjpe, S.; Owens, E. A. Synthesis and applications of benzothiazole containing cyanine dyes. *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1515/hc-2013-0012>.
204. Puskov, V. O.; Babii, S. B.; Adamenko, I. V.; Melnychuk, S. O.; Druzenko, T. V.; Lyapunov, A. Y.; Popov, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. Practical One-Pot Synthesis of 2-Alkyl-Substituted Benzothiazoles from Bis(2-nitrophenyl)-disulfides. *Organic Process Research & Development* **2024**, *28* (12), 4273–4280. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.4c00136>.
205. Huang, Y.; Lessard, J. Electrochemical Behaviour of Nitrobenzene, Nitrosobenzene, Azobenzene, and Azoxybenzene on Hg, Pt, Cu, and Ni Electrodes in Aprotic Medium. *Electroanalysis* **2016**, *28* (11), 2716–2727. <https://doi.org/10.1002/elan.201600216>.
206. Antonello, S.; Daasbjerg, K.; Jensen, H.; Taddei, F.; Maran, F. Formation and cleavage of aromatic disulfide radical anions. *J Am Chem Soc* **2003**, *125* (48), 14905–14916. <https://doi.org/10.1021/ja036380g>.
207. Puskov, V. O.; Lyapunov, A. Yu. Cyclic Voltammetric Profiling of Bis(2-nitrophenyl)Disulfides in a Benzothiazole Precursor Series. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* **2026**, *24* (2), 21–26. <https://doi.org/10.24959/ophcj.26.360215>.

208. Kim, S.-W.; Lee, W. K.; Lee, J.-S. Revisiting *o*-Phenylenediamine as a Nanomaterial-Catalyzed Signaling Agent: Dimerization versus Polymerization. *ACS Omega* **2023**, 8 (48), 46267-46275. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07669>.
209. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. Synthesis of Fused Imidazoles and Benzothiazoles from (Hetero)Aromatic *ortho*-Diamines or *ortho*-Aminothiophenol and Aldehydes Promoted by Chlorotrimethylsilane. *Synthesis* **2006**, 2006 (21), 3715-3726. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950289>.
210. Liu, Zh.; Li, H.; Zhao, Q.; Shen, J. A facile one-pot synthesis of benzimidazoles from 2-nitroanilines by reductive cyclization. *Heterocycles* **2008**, 75 (8), 1907-1911. <https://doi.org/10.3987/COM-08-11384>.
211. Weires, N.A., Boster, J. and Magolan, J. Combined Pd/C and Montmorillonite Catalysis for One-Pot Synthesis of Benzimidazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (33), 6508-6512. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201101>.
212. Phatake, V. V.; Bhanage, B. M. Highly efficient one pot synthesis of benzimidazoles from 2-nitroaniline and PhSiH₃ as reducing agent catalyzed by Pd/C as a heterogeneous catalyst. *Tet. Lett.* **2021**, 68, 152940. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.152940>.
213. Wanjari, P. J.; Saha, N.; Dubey, G.; Bharatam, P. V. Metal-free methods for the generation of benzimidazoles and 2-aminobenzimidazoles. *Tetrahedron* **2023**, 130, 133143. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.133143>.
214. Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Yu, L.; Baldino, C. M. A Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis* **2005**, 2005 (1), 47-56. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834926>.
215. Oda, Sh.; Shimizu, H.; Aoyama, Ya.; Ueki, T.; Shimizu, S.; Osato, H.; Takeuchi, Y. Development of Safe One-Pot Synthesis of *N*-1- and *C*-2-Substituted Benzimidazole via Reductive Cyclization of *o*-Nitroarylamine Using Na₂S₂O₄. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16 (1), 96-101. <https://doi.org/10.1021/op200251c>.
216. Zabolotna, Yu.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Horvath, D.; Gavrilenko, K. S.; Marcou, G.; Moroz, Yu. S.; Oksiuta, O.; Varnek, A. J. A Close-up Look at the

- Chemical Space of Commercially Available Building Blocks for Medicinal Chemistry. *Chem. Inf. Model.* **2022**, *62* (9), 2171-2185. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00811>.
217. Hazra, A.; Mendhe, K.; Laha, J. K. Sodium dithionite-mediated reductive *N*-acetylation/formylation of nitroarenes employing DMAc/DMF as acetyl/formyl surrogates. *Org. Chem. Front.* **2026**, *13* (1), 124-129. <https://doi.org/10.1039/d5qo01199j>.
218. Puskov, V. O.; Babii, S. B. Druzhenko, T. V.; Lyapunov, A. Yu.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. Direct green synthesis of benzimidazoles from ortho-nitroanilines, ortho-dinitroanilines and carboxylic acids promoted by sulfur oxo salts. *ChemRxiv* **2026**, 2026. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15005066/v1>.
219. Hamilton, M. M.; Mseeh, F.; McAfoos, T. J.; Leonard, P. G.; Reyna, N. J.; Harris, A. L.; Xu, A.; Han, M.; Soth, M. J.; Czako, B.; et al. Discovery of IACS-9779 and IACS-70465 as Potent Inhibitors Targeting Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Apoenzyme. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (15), 11302-11329. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00679>.
220. Guo, Zh.; Song, N. R.; Moon, J. H.; Kim, M.; Jun, E. J.; Choi, J.; Lee, J. Y.; Bielawski, C. W.; Sessler, J. L.; Yoon, J. A Benzobisimidazolium-Based Fluorescent and Colorimetric Chemosensor for CO₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (43), 17846-17849. <https://doi.org/10.1021/ja306891c>.
221. Hanan, E. J.; Chan, B. K.; Estrada, A. A.; Shore, D. G.; Lyssikatos, J. P. Mild and General One-Pot Reduction and Cyclization of Aromatic and Heteroaromatic 2-Nitroamines to Bicyclic 2*H*-Imidazoles. *Synlett* **2010**, 2010 (18), 2759-2764. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259007>.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних та вітчизняних фахових журналах

1. **Puskov, V. O.**; Babii, S. B.; Adamenko, I. V.; Melnychuk, S. O.; Druzenko, T. V.; Lyapunov, A. Y.; Popov, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. Practical One-Pot Synthesis of 2-Alkyl-Substituted Benzothiazoles from Bis(2-nitrophenyl)-disulfides. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, 28 (12), 4273–4280. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.4c00136>. Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті.
2. **Puskov, V. O.**; Lyapunov, A. Yu. Cyclic Voltammetric Profiling of Bis(2-nitrophenyl)Disulfides in a Benzothiazole Precursor Series. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* 2026, 24 (2), 21–26. <https://doi.org/10.24959/ophcj.26.360215>. Особистий внесок здобувача: планування та проведення експерименту, інтерпретація даних експерименту.

Тези доповідей на конференціях

1. **Puskov V.**; Babii, S.; Adamenko, I.; Melnychuk, S.; Druzenko, T.; Lyapunov, A.; Popov, S.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. Single-step semi-industrial synthesis of 2-alkyl-substituted benzothiazoles. ACS Spring 2023, March 26-30, 2023, Indianapolis, Indiana, USA.
2. **Puskov V.**; Babii, S.; Lyapunov, A.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. One-step scalable access to benzo-fused imidazoles and oxazoles: A cost-effective and eco-friendly approach. ACS Fall 2025, August 17-21, 2025, Washington, D.C., USA.
3. **Puskov V.**; Babii, S.; Lyapunov, A.; Druzenko, T.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. New frontiers in the multigram synthesis of benzo- and heteroannelated 1,3-azoles. ACS Spring 2026, March 22-26, 2026, Atlanta, Georgia, USA.

1. **Puskov, V. O.**; Babii, S. B. Druzhenko, T. V.; Lyapunov, A. Yu.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. Direct green synthesis of benzimidazoles from ortho-nitroanilines, ortho-dinitroanilines and carboxylic acids promoted by sulfur oxo salts. *ChemRxiv* **2026**, 2026. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15005066/v1>.