

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
Рябухін Сергій Вікторович
Протокол № _____ засідання кафедри
від “ _____ ” _____ 20__ р.

**МАСШТАБОВАНИЙ НАПІВПРОМИСЛОВИЙ СИНТЕЗ 2-
АЛКІЛЗАМІЩЕНИХ БЕНЗТІАЗОЛІВ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студентки спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія та наноматеріали»

Пуськова Володимира Олексійовича

Науковий керівник

д.х.н. **Рябухін Сергій Вікторович**

Робота виконана на базі НВП ТОВ «Єнамін»

Оцінка захисту роботи

Київ - 2022 р.

Анотація

Випускна кваліфікаційна робота магістра.

В даній роботі описано новий метод синтезу 2-алкілзаміщених бензтіазолів, на основі відновлення і подальшої циклізації за участі натрієвих солей сірки (Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$) з відповідних біс-(2-нітрофеніл)-дисульфідів у алифатичних карбонових кислотах.

Оптимальними умовами реакції, що ведуть до високої конверсії продуктів є кристалогідрат тіосульфату натрію і відповідна алифатична карбонова кислота за температури кипіння протягом 16 годин. У роботі дана методика проведення синтезу була застосована до біс-(2-нітрофеніл)-дисульфідів що містять різні функціональні групи у 4 і 5 положеннях фенілу.

В ході роботи було розроблено методики для отримання мультиграмових кількостей 5-метилтіо-2-метилбензотіазол і 5-метокси-2-метилбензотіазол.

Ключові слова: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, масспектрометрія, 5-метилтіо-2-метилбензотіазол, 5-метокси-2-метилбензотіазол.

This work describes a new method for the synthesis of 2-alkyl-substituted benzthiazoles, which is based on the process of reduction and further cyclization with using of sodium sulfur salts (Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$) from the corresponding bis- (2-nitrophenyl) -disulfides in aliphatics.

The optimal reaction conditions, which leads to the high conversion of products are sodium thiosulfate crystal hydrate and the corresponding aliphatic carboxylic acid at boiling point during 16 hours. In this work, this method of synthesis was applied to bis- (2-nitrophenyl) -disulfides, which contains different functional groups in 4 and 5 positions of phenyl.

In the course of the work, there were developed the methods for obtaining multigram amounts of 5-methylthio-2-methylbenzothiazole and 5-methoxy-2-methylbenzothiazole.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
Розділ 1. Огляд літератури.....	7
1.1. Синтезу 2-алкілзаміщених-бензотіазолів	7
1.2. Металкаталізовані методи синтезу бензтіазолів	12
Розділ 2. Обговорення експериментальних даних	18
2.1. Напівпромисловий синтез 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу	18
2.2. Застосування натрієвих солей сірки для синтезу 2-алкілбензтіазолів.	21
Розділ 3. Експериментальна частина.....	24
Висновки.....	30
Література.....	31

Вступ

Актуальність теми. Бензотіазоли є важливим класом гетероциклічних сполук і демонструють широкий спектр біологічних властивостей. Так, наприклад вони є проміжними сполуками у синтезі протипухлинних[1-3] препаратів і ліків від діабету[4] та лейшманіозу[5] (рис. 1).

Бензтіазоли широко застосовуються для створення цінних барвників[6], А також знаходять промислове застосування як антиоксиданти[7] і прискорювачі вулканізації[8].

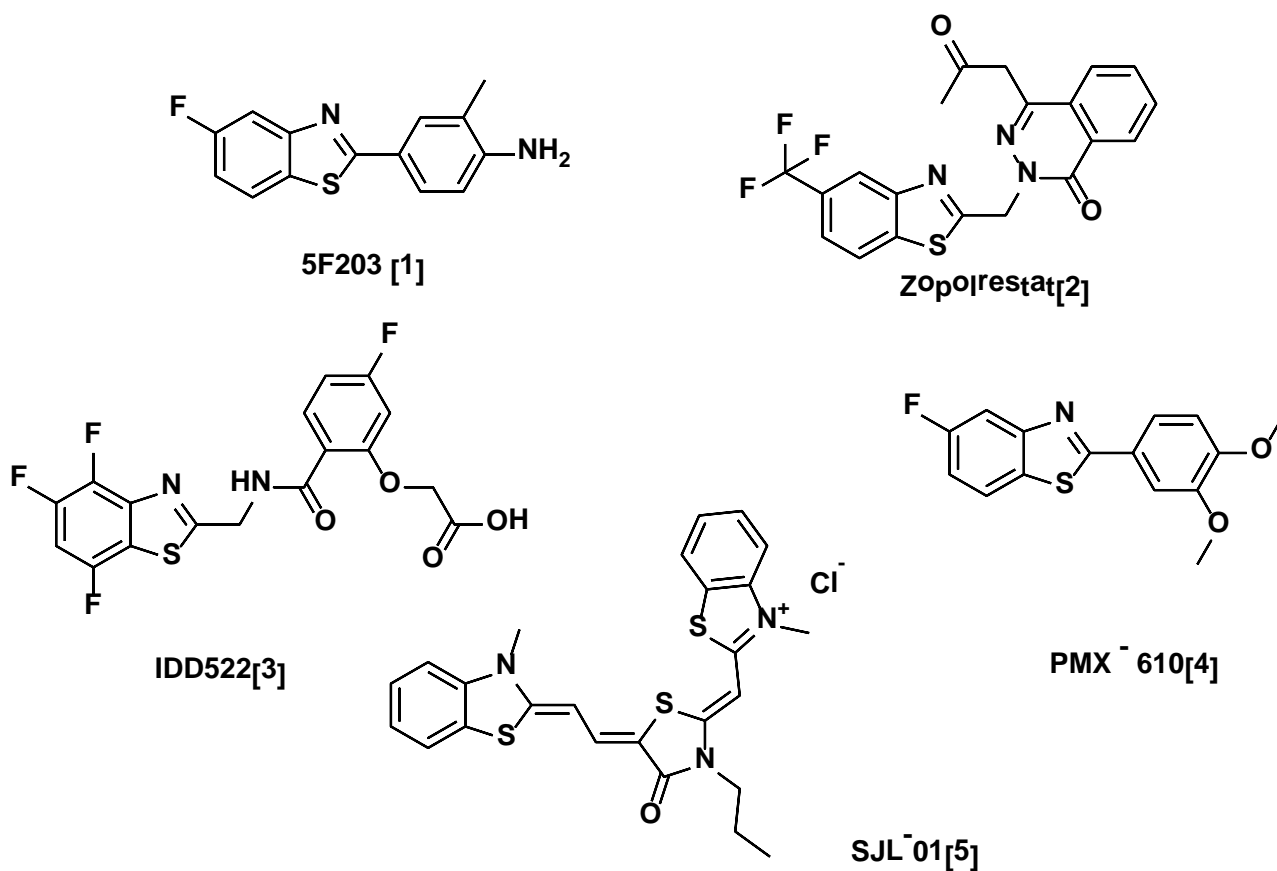


Рисунок 1

У більшості випадків бензтіазоли є проміжною ланкою у синтезі багатьох сполук тому дешева і ефективна робота є вкрай важливою, виходячи із потреб промисловості за мету нами була поставлена розробку загального і практичного методу синтезу 2-алкіл бензтіазолів з комерційно доступних заміщених орто-галонітробензолів з застосуванням у якості відновника натрієвих оксигенвмісних солей сірки. (рис. 2).

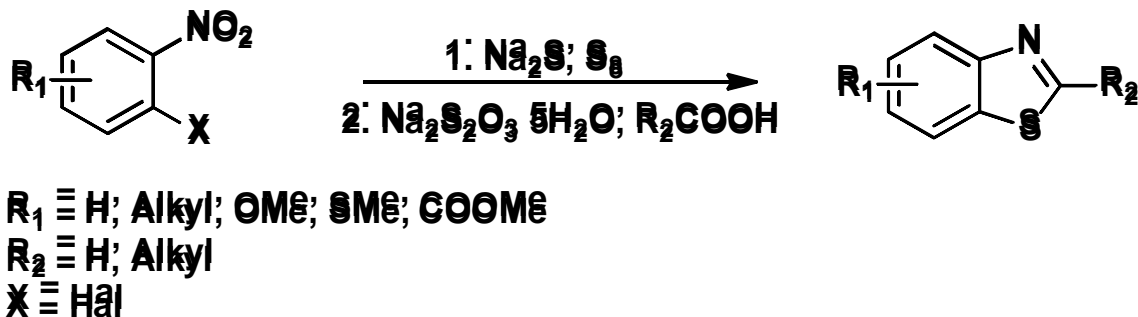


Рисунок 2

Для синтезу мультиграмових кількостей 2-алкілбензотіазолів зазвичай використовується двоступеневе перетворення (рис 3), де орто-галонітробензол перетворюється на суміші ді- і трисульфідів реакцією з $\text{Na}_2\text{S} \times 9\text{H}_2\text{O}$ і відновлюється цинком в оцтовій кислоті, щоб отримати цинкову сіль о-амінотіофенолу. З подальшим перетворенням на 2-заміщений бензотіазол додаванням оцтового ангідриду до реакційної суміші [9]. Така методика при масштабуванні супроводжується низкою проблем: використання цинку є незручно у великих масштабах, тому що цинковий порошок потрібно додавати порціями і ефективне перемішування гетерогенної суміші утруднене; усунення великих кількостей відпрацьованого цинку. Відносно невеликі виходи бензотіазолів (45-55%).

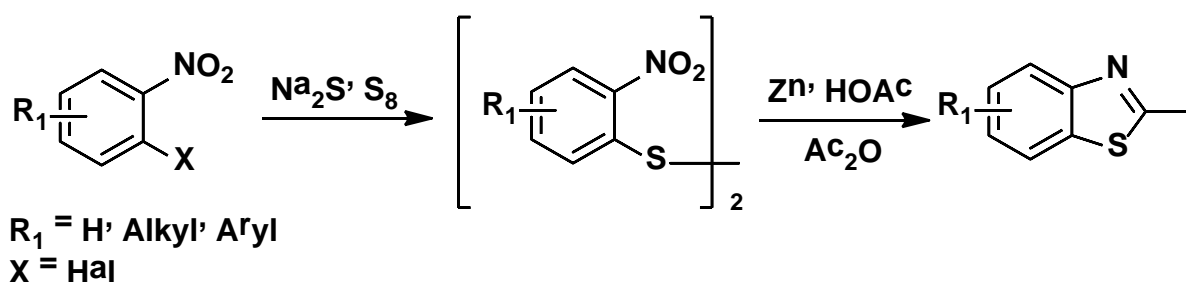


Рисунок 3

Таким чином, розробка нових підходів до синтезу таких 2-алкілбензотіазолів є актуальною темою на сьогоднішній день.

Об'єкт дослідження: бензотіазоли і 2-алкілбензотіазоли

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, маспектрометрія.

Особистий внесок здобувача. Систематизація літературних даних, увесь обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто.

Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., доц. Рябухіним С.В.

Розділ 1. Огляд літератури

Із літератури відомим фактом є те, що заміщені бензотіазоли є важливими проміжними продуктами в одержанні барвників[10], фотосенсибілізаторів[11-12], флуоресцентних маркерів [13], електролюмінісцентних матеріалів[14], фармацевтичних препаратів протипухлинної [15] та протимікробної [16] дії а також антагоніст рецептора LTD4 [17]. Наприклад, дослідження бензотіазолу як ключового фармацевтичного ліду призвело до створення компанією Merck нових лікарських препаратів, таких як антагоністів рецепторів орексину і грампозитивних селективних антибактеріальних засобів [18].

1.1. Синтез 2-алкілзаміщених-бензотіазолів

На сьогоднішній день у літературі зазначається досить багато варіантів синтезу бензотіазолів, проте більшість з них не можуть бути застосовані для промислових кількостей через обмеженість у масштабуванні, відсутність дешевих каталізаторів та вхідних реагентів необхідних для синтезу. Наразі можна виділити два основні підходи для синтезу бензотіазолів що охоплюють майже усі можливі варіанти, а саме пряме перетворення 2-амінотіофенолу з карбоксилем кислоти або альдегідом (підхід А) і конденсація тіоаніліду через утворення зв'язку вуглець-гетероатом, що каталізується міддю або паладієм (чи іншим металом) за типом Бухвальда-Хартвіга (підхід Б) [19] (Схема 1).

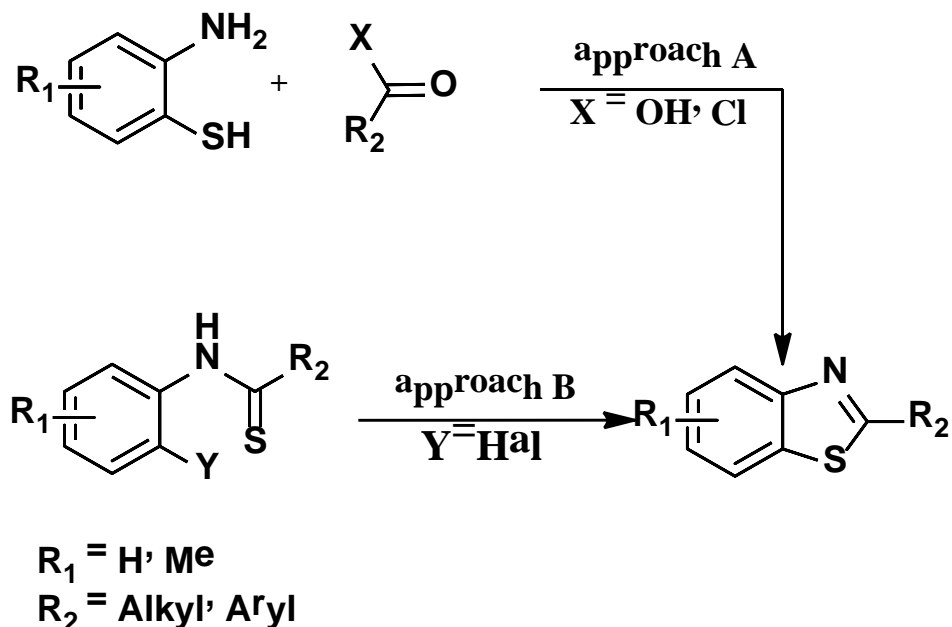


Схема 1

У цьому розділі детально розглянемо методи збірки 2-вкліббензтіазолів, що не потребують каталізу металами, так як в основному це більш дешеві синтези які гнучкіше піддаються масштабуванню.

Так, група на чолі Мауо зазначає про розробку ефективного методу синтезу бензтіазолів шляхом реакції циклізації 2-амінотіофенолів з β -дикетонами, що каталізована кислотою Бренстеда [20]. (Схема 2). Ними була синтезована низка 2-алкілбензотіазолів і бензтіазолів з високими виходами 86-92%. Даний метод не потребує окиснювачів, а реакція проводиться за відносно невисоких температур, з застосуванням комерційно доступної паратолуїлсульфо кислоти. Одразу варто зазначити що 2-амінотіофеноли легко окиснюються, що є серозною перешкодою для подальшого їх використання і через це вони не є продажними речовинами зі сталою чистотою[21].

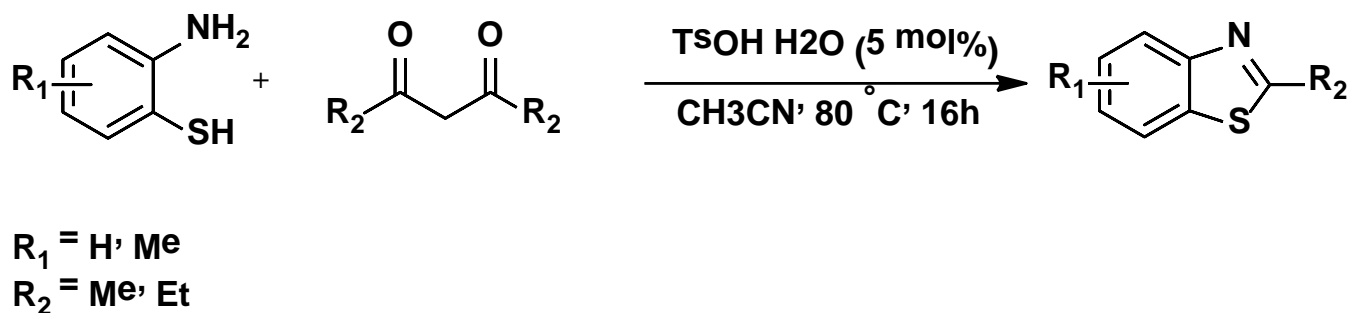


Схема 2

Цікавим є метод синтезу 2-алкілбензтіазолів з 2-амінотіофенолів і ортоєфірів карбонових кислот з використанням кислих іонних рідин Бренстеда [22](Схема 3). Реакція відбувається за температури 30-40 °С і проходить за 15-30 хвилин, що можна вважати однозначною перевагою цього методу. Даний метод дозволяє отримувати 2-алкілбензтіазоли з виходами 75-86%, при цьому не потребує розчинників, що є одночасно і перевагою і недоліком (обмежена масштабованість). Нещодавно група на чолі з Roudsari покращила вище зазначений метод застосувавши твердий кислотний каталізатор на полімерній основі [PVP-SO₃H] HSO₄ [23]. Як результат їм вдалося провести синтез за кімнатної температури у етиловому спирті . Автори зазначають що їм вдалося отримати 2-метилбензтіазол з виходом 95%. Варто зазначити що синтез проводили на міліграмових кількостях 2-амінотіофенолів. Твердий каталізатор на основі золи рисового лушпиння (RHA-SO₃H) [24] розробила група вчених на чолі з Shirini, вони зазначають що їм вдалося синтезувати метилбензтіазол з 2-амінотіофенолу з виходом 92%. При цьому такий каталізатор є комерційно доступним так як є рослинною сировиною, проте знову ж метод має обмежену

масштабованість і був застосований для отримання незначних кількостей бензтіазолів.

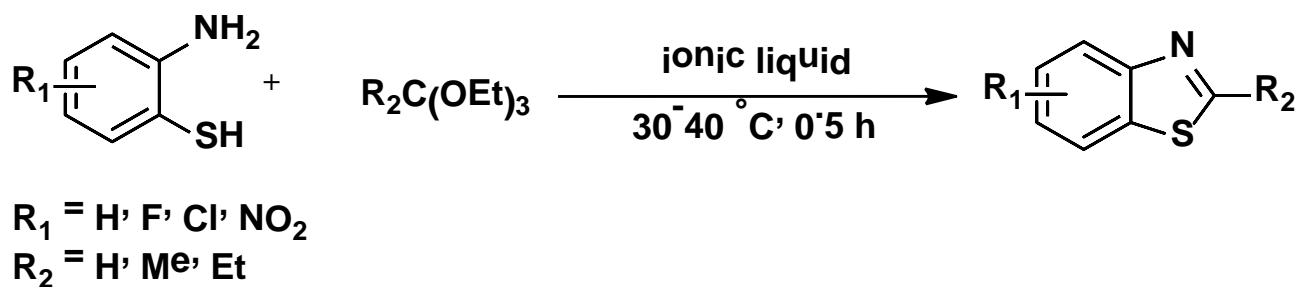


Схема 3

Важливим методом отримання 2-алкіл і 2-арилбензотіазолів є реакція внутрішньомолекулярного ароматичного нуклеофільного заміщення о-галотіобензанлідів за участі основ. Так, групою Bernarda було розроблено двоетапний синтез бензтіазолів без виділення проміжного тіоаміду[25]. Тіонування о-галогенбензанлідів проводили в присутності реактиву Лавессона, а утворені тіоаміди одразу реагували з карбонатом цезію з утворенням відповідного похідного бензотіазолу. Реакція проводилася у ксилолі за температури 105-115 °C протягом 4-5 годин з виходами алкілбензтіазолів 77 - 84 % (Схема 4), при цьому метод можна масштабувати а постановка синтезу є достатньо зручною, проте застосування реактиву Лавессона накладає деякі обмеження на заміщеність о-галогенбензанлідів, що є суттєвим недоліком такого підходу.

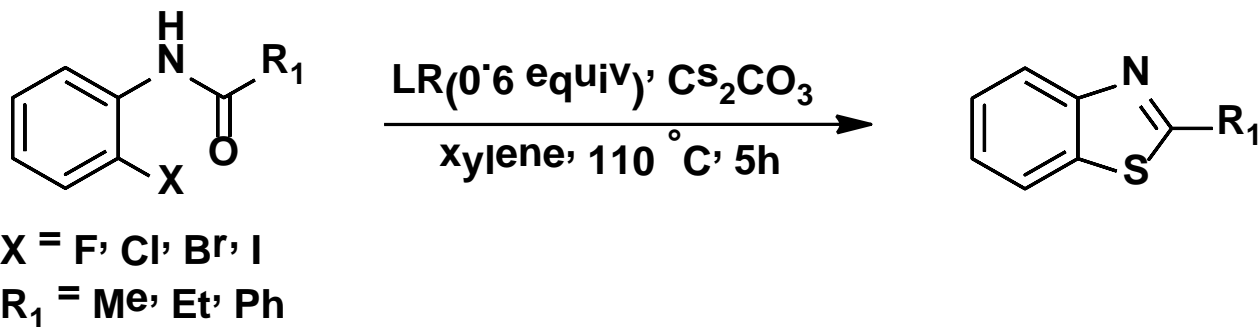


Схема 4

Також не можна не згадати метод циклізації ортогалотіобензанілідів під дією видимого світла без використання фотокаталізаторів і перехідних металів розроблений групою Wang[26]. Реакція проводилася у ДМСО з Na_3PO_4 за кімнатної температури під видимим світлом від люмінесцентної лампа (CFL) потужністю в 45 Вт (Схема 5). У результаті було отримано 2-алкілбензтіазоли з високими виходами (70-80%). Автори зазначають що даний метод дозволяє наробку грамових кількостей відповідних бензтіазолів. Серед переваг варто зазначити те, що синтез проводився за досить м'яких умов.

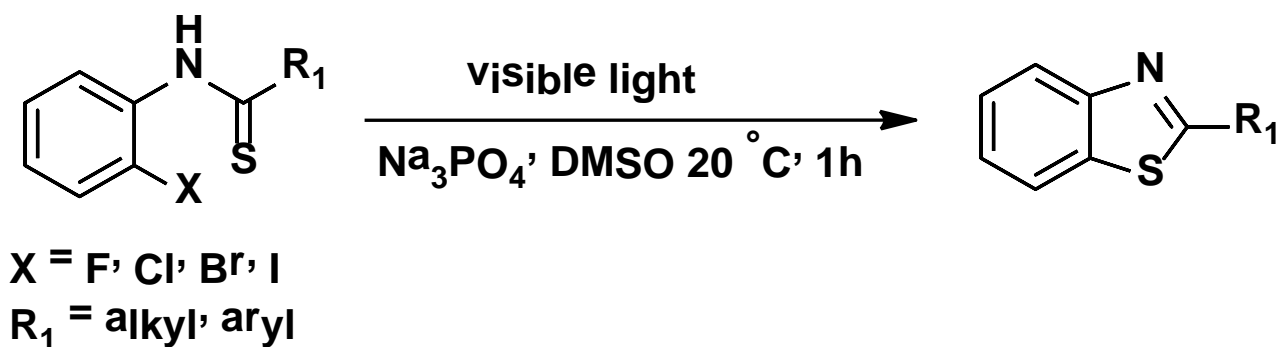


Схема 5

Для синтезу 2-метилбензтіазолів з о-амінотіофенолів було розроблено методологію, що не містить окислювачів, основ і металів з використанням

малонової кислот як джерела вуглецю [27] (Схема 6). Групою Sharma була отримана низка функціоналізованих 2-метил бензтіазолів з виходами 64-82%. Даний метод дозволяє отримувати мультиграмові кількості бензтіазолів.

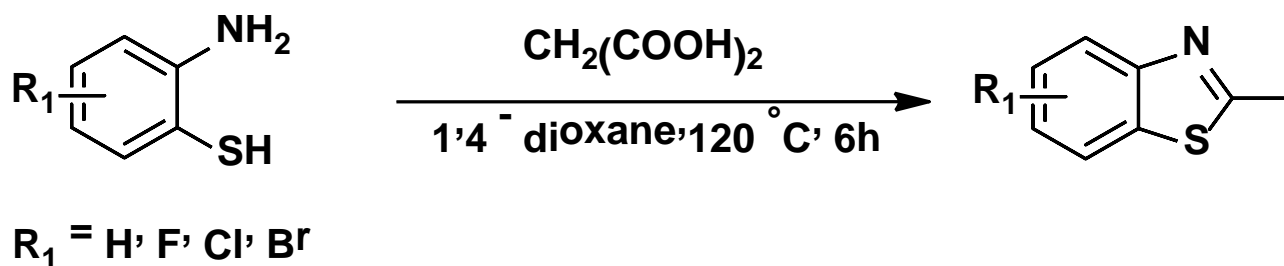


Схема 6

Нещодавно було розроблено метод синтезу 2-заміщених бензотіазолів з 2-амінотіофенолів і N-метилтіоаміди в досить м'яких умовах і за відсутності розчинників. У якості донорного каталізатора було застосовано CBr_4 [28] (схема 7). Дана методика була застосована до широкого спектру заміщених 2-амінотіофенолів, а виходи 2-алкілбензтіазолів становили 80-85%.

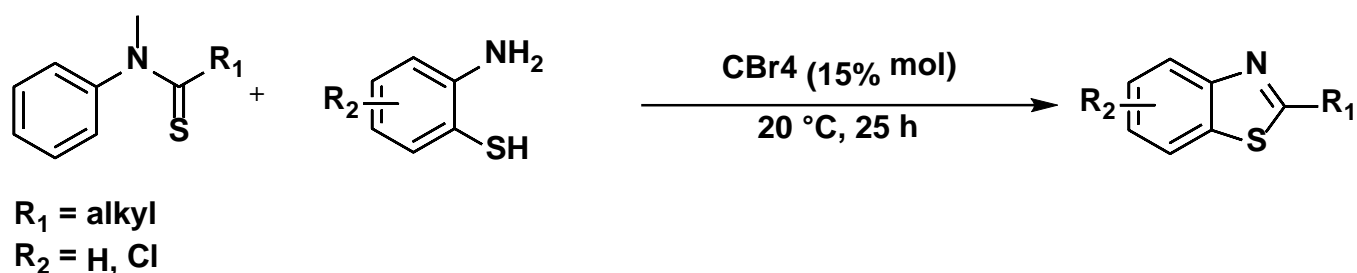


Схема 7

1.2 Металкаталізовані методи синтезу бензтіазолів

В останнє десятиліття поширеним стало використання комплексів металів і неметалів для синтезу гетероциклічної сполук. Так методи синтезу бензтіазолів в яких у якості каталізатора застосовують метали мають суттєві переваги порівняно з іншими синтетичними методами, оскільки вони використовують легкодоступні субстрати для створення багатозаміщених

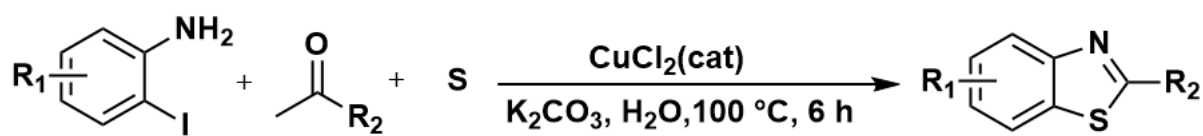
складних молекул безпосередньо в м'яких умовах [29]. Так для синтезу бензтіазолів застосовують каталізатори на основі цинку, алюмінію, міді, вісмуту, цирконію і паладію[30].

Розглянемо деякі методи синтезу бензтіазолів з застосуванням каталізаторів на основі вище зазначених металів.

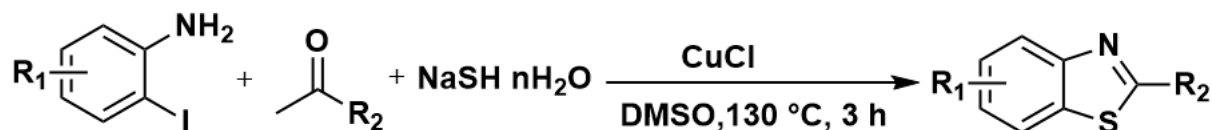
Серед багатьох існуючих методів синтезу бензтіазолів, як вже зазначалося, найбільш простим є метод, що включає конденсацію 2-амінобензолтіолів з похідними карбонових кислот і метод, що включає окисну конденсацію 2-амінобензолтіоли з альдегідами. Однак вихідні 2-амінобензентіоли, особливо ті, що містять додаткові засмісники, не завжди легкодоступні. Таким чином, альтернативним підходом є використанням галогензаміщених тіоанілідів циклізація яких у відповідні бензтіазоли відбувається в основному за допомогою каталізу міддю або паладієм. Однак, застосовність цих реакцій, як правило, є обмеженою через низьку толерантністю до різних функціональних груп, що виникає тому, що більшість реакцій пов'язані з перетворенням амідів у відповідний тіоамід шляхом обробки реактивом Лавессона або пентасульфідом фосфору (P₄S₁₀). Так групою на чолі з Itoh [31] було розроблено зручний синтез 2-заміщених 1,3-бензотіазолів з відповідних 2-галогенанілідів і сульфідів металів шляхом перехресного сполучення, каталізованого міддю. Однак вихідні амідів були синтезовані з відповідних анілінів, і було б краще, якщо 2-галогензаміщені аніліни могли би бути використані безпосередньо як вихідний матеріал.

Нещодавно Zhou та його співробітники розробили новий і практичний синтез 1,3-бензотіазолів за допомогою мідного каталізатора з 2-йодоанілінів, альдегідів і порошку сірки [32] (схема 8, метод 1), одночасно з ним група на чолі з Li повідомила про подібне перетворення, при якому гідратований сульфід натрію використовується як джерело сірки [33] (схема 8, метод 2). Так, Група Qian розробили двоетапний метод для синтезу 1,3-бензотіазолів з 1-йодо-2-нітробензолів з використанням дисульфиду натрію (Na₂S₂) як відновника

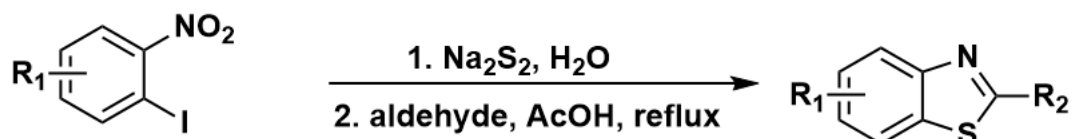
та джерела сірки [34] (схема 8, метод 3). Група Liu оптимізувала розробку Qian і розробила ефективну методику в одну стадію з використанням мідного каталізатора, сульфід натрію нонагідрату ($\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$) як відновника і джерела сірки [35] (схема 8, метод 4). Варто зазначити що їм вдалося синтезувати заміщені 2-арилбензтіазоли з досить високими виходами 70-85%. Однак заміщені 2-алкілбензтіазоли у найкращому випадку були синтезовані з виходом що не перевищував 30%. Вище розглянуті методи добре піддаються масштабуванню, а запропоновані каталізатори на основі міді є недорогими.



$R_1 = \text{H, Cl, Me.}$
 $R_2 = \text{alkyl, aryl}$



$R_1 = \text{H, Me, Br, OMe}$
 $R_2 = \text{alkyl, aryl}$



$R_1 = \text{H, Me.}$
 $R_2 = \text{alkyl, aryl}$

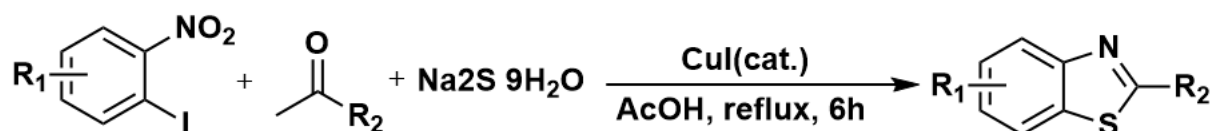


Схема 8

Більшого успіху в синтезі 2-алкілбензтіазолів вдалося досягти Wang і його співробітникам [36]. Вони розробили одностадійний синтез виходячи з 2-

йодоанілінів, бензиламінів та елементарної сірки, із використанням у якості каталізатора $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (схема 9), з отриманням відповідного 2-алкілбензотіазолу з виходами 42-45%.

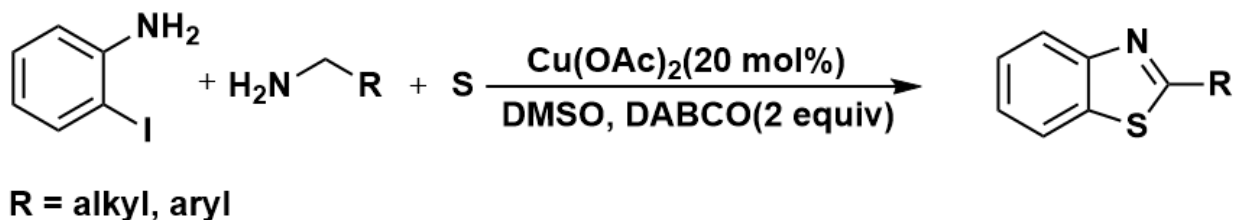


Схема 9

Так $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ відмінно себе зарекомендував у якості каталізатора для конденсації 2-амінобензолтіолів з нітрилами з подальшим утворенням відповідних заміщених 2-алкіл і 2-арилбензотіазолів[37] (схема 10). Розроблений доктором Sun та іншими метод був застосовний до широкого спектру нітрilів, що містять різні функціональні групи при цьому виходу як 2-арил та і 2-алкілбензотіазолів були вищими за 80%. Так сам синтез проводився за досить м'яких умов, а більшість нітрilів є дешевими і комерційно доступними.

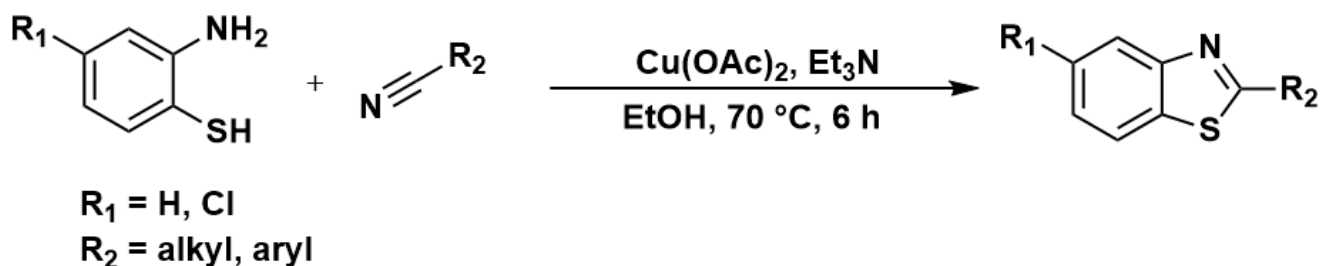


Схема 10

Зовсім нещодавно вище зазначена процедура синтезу була покращена за рахунок застосування замість $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ каталізатора с наночастинок $\text{Zn} - \text{ZnO}$ -

NP[38] (схема 11). Нанокристалічні оксиди добре відомі як кислоти Льюїса, так і основи Льюїса і проявляють окисно-відновні властивості на своїй поверхні. При цьому наночастинки ZnO-NP мають різні переваги перед іншими оксидними наночастинками, а саме висока каталітична активність, хіміоселективність, можливість перероблення, легкість у використанні, низька корозійність. За допомогою цього каталізатора було синтезовано 2-алкіл заміщені бензтіазоли з виходами 90-96%. Варто відзначити що розроблена процедура не потребує розчинників що також є перевагою.

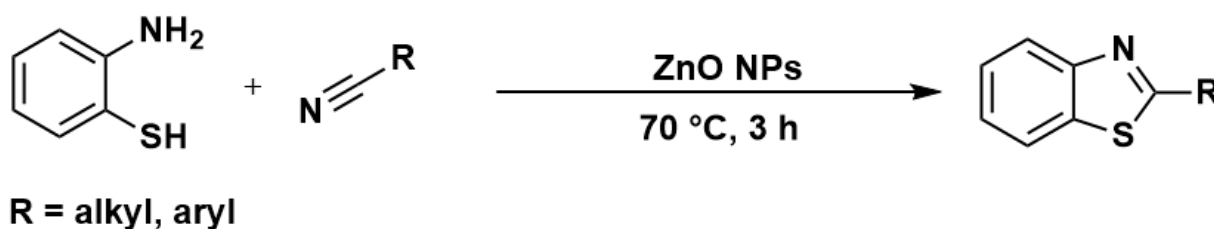


Схема 11

З літератури відомими є приклади застосування солей вісмуту[39] і цирконію [40] у якості каталізаторів конденсації о-аміногіофенолів і ортоєфірів. Так, Baltork і співробітниками було розроблено методику з застосуванням $\text{Bi}(\text{TFA})_3$ у якості каталізатора (схема 12). Серед переваг методу варто відзначити відсутність розчинника і відносно короткий час (15-20 хвилин) проходження реакції, а також доступність каталізатору. Їм вдалося синтезувати 2-метил і 2-етил заміщені бензтіазоли з виходами понад 80%.

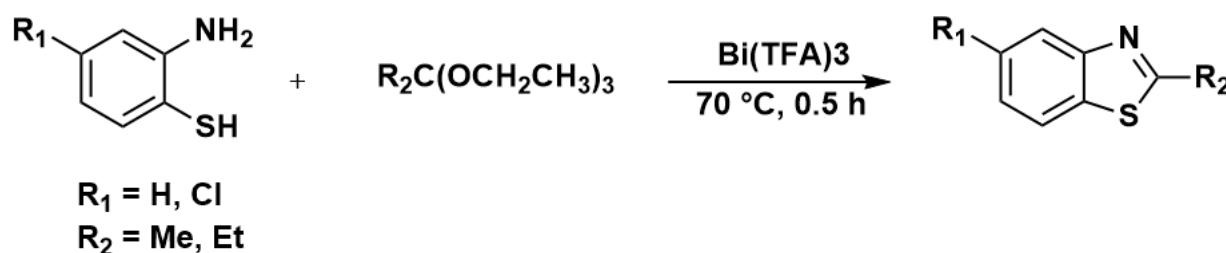


Схема 12

Науковою групою на чолі з Nale було розроблено метод з застосуванням $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ який також не потребує розчинків а реакція протікає за кімнатної температури [41] (схема 13). При цьому їм вдалося досягти виходів понад 90% для 2-метилбензтіазолів. Варто зазначити що обидва вищезазначених методи є загальними і у були реалізовані реакціями різних ортоєфірів з о-амінофенолами, о-амінофенолами, 2-аміно-3-гідроксипіридином та о-фенілендіамінами з утворенням відповідних гетероциклічних сполук.

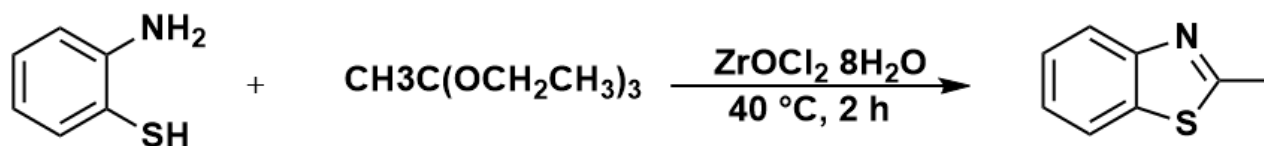


Схема 13

Відмінно себе показують каталізатори на основі паладію. Так Itoh і співробітники розробили зручний синтез заміщених бензотіазолів з 2-броманілідів[42] (схема 14). Заміщені 2-броманіліди реагували з алкілтіолатом під дією паладієвого каталізатора $Pd_2(dba)_3$ утворенням відповідних сульфідів. Отримані сульфідів легко перетворювалися на відповідні бензотіазоли шляхом одночасного утворення тіолів і конденсації в основних умовах.

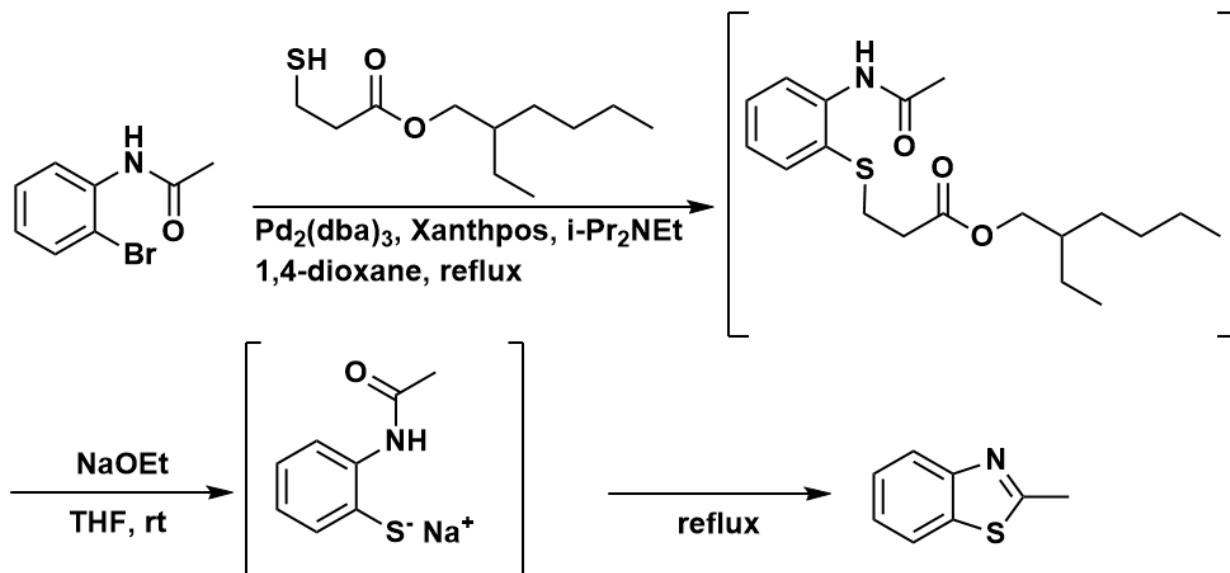


Схема 14

За даною процедурою були синтезовані заміщенні 2-метилбензтіазоли у мультиграмових кількостях.

Розділ 2. Обговорення експериментальних даних

Розділ 2.1. Напівпромисловий синтез 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу

Нещодавно нам знадобилися великі кількості 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу як проміжної сполуки для синтезу кілограмових кількостей ціанового барвника **6**. Для синтезів такого масштабу необхідно враховувати економіку кожної реакції. Застосування каталізаторів, нестійких сполук, а також хроматографії як методу очищення отриманих сполук є обмеженим. Ми виходили з вже відомого методу синтезу цієї сполуки з комерційно доступних реагентів[43] (Схема 15).

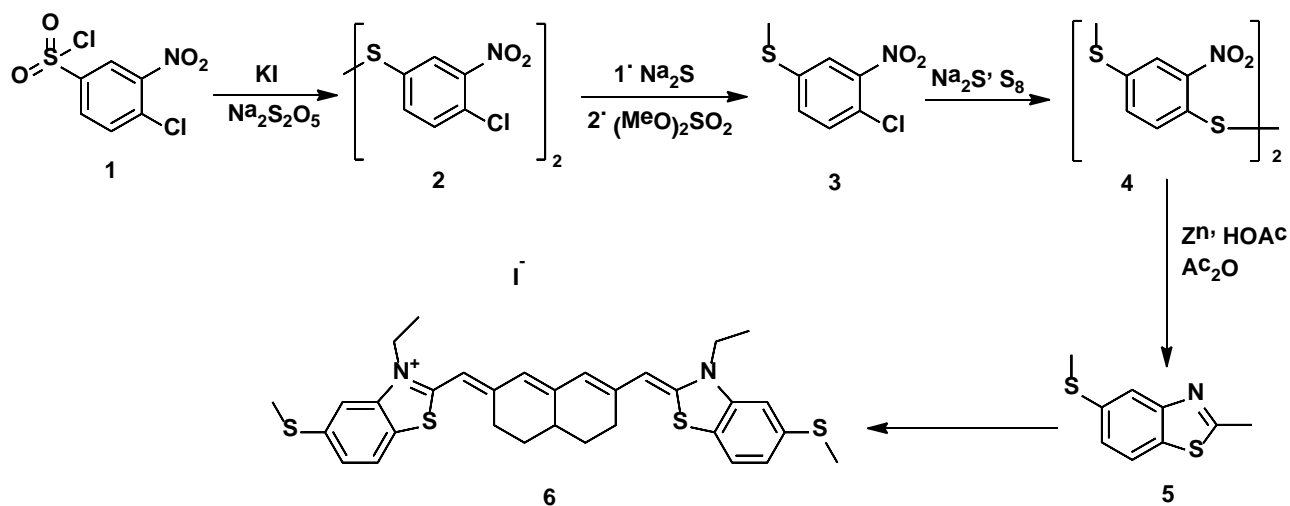


Схема 15

Проте, запропонована схема має ряд серйозних недоліків: застосування цинку є незручним у великих масштабах, тому що цинковий порошок потрібно додавати порціями і ефективне перемішування гетерогенної суміші утруднене відповідно вихід бензотіазолу є досить невисоким (55-60 %) на стадії, такі втрати досить є серйозними, до того ж використання великих кількостей цинку є неекологічним, а оцтовий ангідрид не є комерційно доступним у якості розчинника. Розробка нового полягала в пошуку альтернативної заміни цинку а також уникнення оцтового ангідриду. Нещодавно Ghaffarzadeh[44] і співробітники показали можливість відновлення нітроаренів за допомогою сульфїту натрію в оцтовій кислоті. Ми вирішили реалізувати даний підхід для синтезу бензтіазолу **5** з відповідного біс-(2-нітрофеніл)-дисульфїду який і свою чергу був синтезований з комерційно доступної сполуки **3**. Зі стехіометричної точки зору відновлення нітро- групи а також розриву дисульфїдного зв'язку ми виходили зі співвідношення 1:6 дисульфїду **4** до сульфїту натрію, проте важливо було встановити точне співвідношення для ефективного проведення подальших синтезів для наробки цільової сполуки **5**. Так ми провели серію дослідів для встановлення оптимального співвідношення вхідних сполук для отримання максимального виходу бензтіазолу **5**. Результати наведені у таблиці **1**. Усі досліді були проведенні на загрузках в 50 грам дисульфїду **4**, з повним виділенням сполуки. Це пояснюються тим що дисульфїд **4** погано

розчинний у оцтовій кислоті і відслідковувати проходження реакції за допомогою ТШХ досить утруднене.

Найкращий результат при мінімальному застосуванні сульфїту натрію дало співвідношення 1:8. Реакцію проводили у оцтовій кислоті зі співвідношенням 1:30 відповідно вхідного дисульфїду **4** до оцтової кислоти, за температури кипіння протягом 16 год.

№	Дисульфїд 4 : Na ₂ SO ₃	Вихід %
1	1:5	34
2	1:6	57
3	1:7	79
4	1:8	89
5	1:9	89
6	1:10	89

Таблиця 1

Далі слід було встановити було оптимальне співвідношення для розчинника, результати пошуку показано у таблиці 2. Оптимальним виявилось 1:17.5 вхідного дисульфїду **4** до оцтової кислоти. Після чого реакцію було масштабовано до загрузки 400 г дисульфїду **4** (деталі проведення синтезу вказані у експериментальній частині).

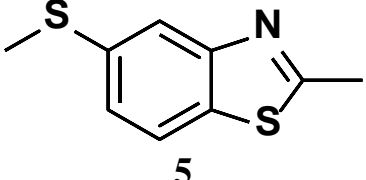
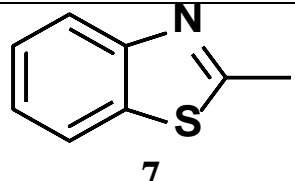
№	Дисульфїд 4 : Na ₂ SO ₃ :CH ₃ COOH	Вихід %
1	1:8:5	23
2	1:8:10	57
3	1:8:12.5	70
4	1:8:15	83
5	1:8:17.5	89
6	1:8:20	89

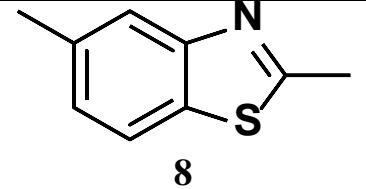
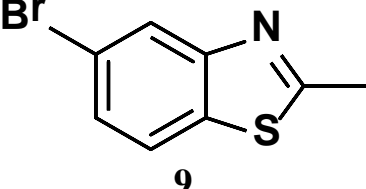
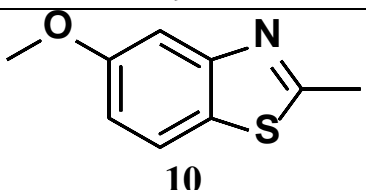
7	1:8:22.5	89
---	----------	----

Таблиця 2

Розділ 2.2 Застосування натрієвих солей сірки для синтезу 2-алкілбензтіазолів.

Наш наступний проект потребував великих кількостей бензтіазолу **10**. Застосування розробленої нами методики для отримання бензтіазолу **10** з дисульфиду **12** дало незадовільні результати а саме цільова сполука була отримана з виходом у 17%. Так ми вирішили детально дослідити дану реакцію і провели сітку дослідів як і з застосуванням різних дисульфідів так і з застосуванням різних оксигеновмісних солей сірки. Так на першому етапі роботи ми провели дослід з сульфідом натрію і дисульфідами з отриманням наступних бензтіазолів **7**, **8**, **9**. які потенційно будуть необхідні для наших наступних проектів, результати вказані у **таблиці 3**. Таким чином ми встановили що сульфід натрію ефективно працює лише для отримання бензотіазолу **4**, а для інших бензтіазолів виходи були незначними, таким чином ми вирішили спробувати вирішити цю проблему застосуванням інших натрієвих солей сірки, а саме дитіоніту натрію, метабісульфіту натрію, і водного тіосульфату натрію. Остаточні результати зведено у **таблиці 3**.

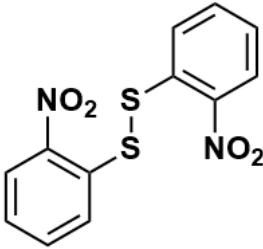
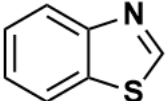
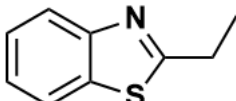
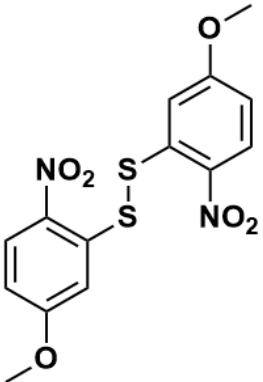
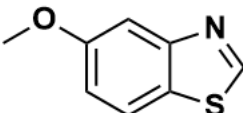
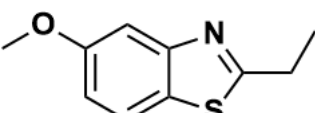
Сполуки	Виходи %			
	Na ₂ SO ₃	Na ₂ S ₂ O ₅	Na ₂ S ₂ O ₄	Na ₂ S ₂ O ₃ ×5H ₂ O
 <p>5</p>	89	-	86	87
 <p>7</p>	15	-	82	81

 <p>8</p>	23	-	88	89
 <p>9</p>	-	-	87	86
 <p>10</p>	17	-	85	90

Таблиця 3

Так метабісульфіт натрію ніяк не вступав у реакцію. А використання дитіоніт натрію і тіосульфат натрію виявилось напрочуд ефективним для отримання вище зазначених бензтіазолів. Проте, при застосуванні дитіоніту натрію було зафіксовано утворення 2-4% бензтіазолів що не містили метильної групи у другому положенні бензтіазолів. Це пояснюється тим що дитіоніт натрію є технічним і має домішки в тому числі карбонатів лужних металів[45], що в результаті і приводить до утворення побічних продуктів. Тому для синтезу інших 2-алкіл бензтіазолів було застосовано водний тіосульфат натрію. На основі отриманих нами результатів ми застосували тіосульфат натрію для наробок кілограмових кількостей бензтіазолу **10** з разовою загрузкою вхідного дисульфідіду **12** у розмірі 300 г (деталі проведення синтезу наведені у експериментальній частинні). Далі було вирішено перевірити загальність методу і застосувати інші аліфатичні кислоти, а саме мурашину і пропіонову. Так було проведено досліди з наступними дисульфідідами **11** і **12** з утворенням відповідних бензтіазолів **13**, **14**, **15** і **16** (таблиця 4).

Вхідна сполука	НСООН	Вихід	CH ₃ CH ₂ COOH	Вихід
----------------	-------	-------	--------------------------------------	-------

 <p style="text-align: center;">11</p>	 <p style="text-align: center;">13</p>	84	 <p style="text-align: center;">15</p>	78
 <p style="text-align: center;">12</p>	 <p style="text-align: center;">14</p>	90	 <p style="text-align: center;">16</p>	81

Таблиця 4

Таким чином можна зробити висновки що методика є загальною як і для заміщених біс-(2-нітрофеніл)-дисульфідів так і для аліфатичних кислот. Після отримання результатів наведених у **таблиці 4**. Нами були синтезовані наступні сполуки (рисунок 4) для наших проєктів, які раніше були отримані іншими не такими ефективними методами.

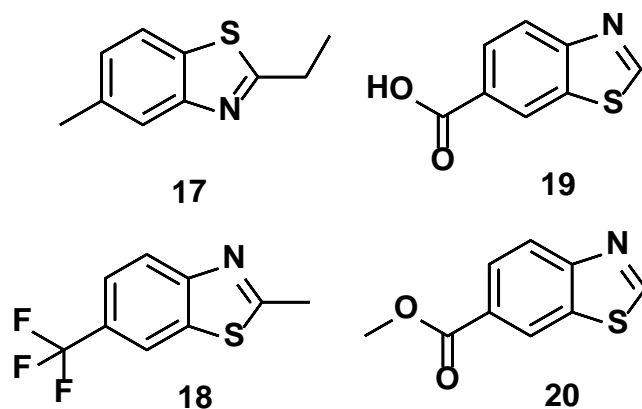


Рисунок 4

Розділ 3. Експериментальна частина

Матеріали та методи дослідження

Реагенти та розчинники купувались у комерційних постачальників (Sigma Aldrich, Apollo Scientific, Fisher, Acros Organic and Alfa Aesar) та застосовувались без подальшого очищення.

^1H та ^{13}C спектри ЯМР були записані на ЯМР-спектрометрі Varian Gemini 2000 за допомогою дейтерованих розчинників. Хімічні зсуви (δ) вимірюються в мільйонній частці (млн^{-1}) відносно до тетраметилсилану (ТМС). Спектри LCMS та GCMS реєструвались на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (іонізація електроспреями (ESI)) або Agilent GC7820A / MSD5977B (іонізація електронним ударом (EI), енергія іонізації - 70 eV). Вимірювання конверсії проводили за допомогою того ж приладу GCMS (колонка: HP-5ms UI, 30 м \times 0.25 мм, 0,25 мкм; газ-носій: гелій при 1 мл/хв; температура: інжектор - 250 °С, програма печі - 50 °С початкова температура протягом 1 хв, потім підйом до 300 °С при 20 °С/хв та утримували кінцеву температуру протягом 5 хв; лінія передачі МСД - 280 °С, джерело МСД - 230 °С, квадруполь МСД - 150 °С; параметри введення: коефіцієнт розділення 200:1, вводиться 0,5 мкл; параметри МС: діапазон масового сканування – 35 - 550, енергія іонізації – 70 eV.

Методика синтезу 2-метил-5-(метилтіо)-бензтіазолу (5)

Біс-(4-метилсульфоніл-2-нітрофеніл)-дисульфід (12) (400 г, 0.9987 моль) додають при нагріванні у 1000 мл крижаної оцтової кислоти, після чого суспензію доводять до кипіння. Порціями присипають сульфід натрію (969.26 г, 7.6982 моль) впродовж 3 годин при інтенсивному перемішуванні. Після чого суспензію кип'ятять впродовж 16 годин при перемішуванні. Температуру знижують до 90 °С і додають 3000 мл води після чого реакційну масу залишають самоохолоджуватися до кімнатної температури. Екстрагують хлороформом (2 \times 3000 мл), об'єднаний органічний шар промивають водою (2 \times 3000 мл). Розчинник видаляють на роторі при зниженому тиску. Утворену

масу вимішують у 1500 мл діетилового ефіру з 200 г силікагелю протягом 15 хвилин, фільтрують від силікагелю. Розчинник видаляють на роторі при зниженому тиску. Залишок сушать при зниженому тиску(1 мм рт. ст.). Переганяють при зниженому тиску (1 мм. рт. ст.) (температура кипіння 108-115 °С). Отримують жовтувату рідину **2-метил-5-(метилтіо)-бензтіазолу (5)** масою 346,34 г. з виходом 88,78 %.

Загальна методика синтезу 2-метилбензотіазолів

Біс-(4-метокси-2-нітрофеніл)-дисульфід (12) (200 г, 0.5435 моль) додають при нагріванні у 1500 мл крижаної оцтової кислоти, після чого суспензію доводять до кипіння. Порціями присипають дитіоніт натрію(756 г, 4.3478 моль) впродовж 5 годин при інтенсивному перемішуванні. Після чого суспензію кип'ятять впродовж 16 годин при перемішуванні. Температуру знижують до 90 °С і додають 1000 мл води після чого реакційну масу залишають самоохолджуватися до кімнатної температури. Додають ще 500 мл води и вимішують до повного розчинення дитіоніту натрію. Екстрагують хлороформом (2 × 1500 мл), об'єднаний органічний шар промивають водою (2 × 2000 мл). Розчинник видаляють на роторі при зниженому тиску. Утворену масу фільтрують від залишків дітіоніту натрію. Залишок сушать при зниженому тиску(1 мм рт. ст.). Переганяють при зниженому тиску (1 мм. рт. ст.). Отримують безбарвну рідину **5-метокси-2-метилбензотіазол(10)** масою 173.69 г. з виходом 90,27 %. За даною методикою було отримано сполуки **7, 8, 9, 18**.

Загальна методика синтезу 2-етилбензотіазолів

Біс-(2-нітрофеніл)-дисульфід (11) (30 г, 0,0974 моль) засипають у 200 мл пропіонової кислоти, після чого доводять суспензію до кипіння. Порціями присипають тіосульфат натрію(186,07 г, 0,7501 моль) впродовж 2 годин при інтенсивному перемішуванні. Після чого суспензію кип'ятять впродовж 16 годин при перемішуванні . Температуру знижують до 90 °С і додають 200 мл води після чого реакційну масу залишають самоохолджуватися до кімнатної

температури. Реакційну масу екстрагують хлороформом (2 × 300мл), об'єднаний органічний шар промивають водою (300 мл). Розчинник видаляють на роторі при зниженому тиску. Залишок сушать при зниженому тиску (1 мм. рт. ст.). Переганяють при зниженому тиску (1 мм. рт. ст.). Отримують жовтувату рідину **2-етилбензотіазолу (15)** масою 24,83 г з виходом 78,22 %. За даною методикою було отримано сполуки **16, 17**.

Загальна методика синтезу бензотіазолів

Диметил-4, 4'-дітіо-біс(3-нітробензонат) (20 г, 0,0472 моль) розчиняють при нагріванні у 200 мл мурашиної кислоти, після чого доводять розчини до кипіння. Порціями присипають тіосульфат натрію(93,58 г, 0,3774 моль) впродовж 2 годин при інтенсивному перемішуванні. Після чого суспензію кип'ятять впродовж 16 годин при перемішуванні. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють на роторі при зниженому тиску. Твердий залишок розчиняють у 200 мл води і екстрагують хлороформом (2 × 200мл), об'єднаний органічний шар промивають водою (200 мл). Розчинник видаляють на роторі при зниженому тиску. Переганяють при зниженому тиску (1 мм. рт. ст.). Отримують безбарвну тверду сполуку **метил бензтіазол-6-карбоксилат(20)** масою 15,21 г з виходом 83,56 %. За даною методикою було отримано сполуки **13, 14, 19**.

2-Етилбензотіазол (15).

Блідна-жовта рідина;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.47 (т, J = 7.6 Гц, 3H), 3.16 (к, J = 7.6 Гц, 2H), 7.31-7.37 (м, 1H), 7.45 (тд, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.84 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.97 (д, J = 8.0 Гц, 1H);

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 13.9, 27.9, 121.6, 122.6, 124.8, 126.0, 135.1, 153.2, 173.8;

MS (m/z): 164 [MH⁺] C₉H₁₀NS: 164.05.

5-метоксибензотіазол(14).

Біла кристалічна сполука

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3.88 (с, 3H) 7.08 (дд, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.60 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.77 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 8.95 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 55.5, 105.5, 115.9, 121.9, 125.4, 130.0, 154.5, 154.8, 158.9.

MS (m/z): 165 [MH⁺] C₈H₇NOS: 165.22.

2-етил-5-метоксибензотіазол(16).

Біла кристалічна сполука

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.46 (т, J=7.6 Гц, 3H), 3.13 (к. J=7.6 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 6.99 (дд, J=8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.47 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.67(д, J=8.8 Гц, 1H).

MS (m/z): 193 [MH⁺] C₁₀H₁₁NOS: 193.27.

Метил бензотіазол-6-карбоксилат(20).

Біла кристалічна сполука

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3.98 (с, 3H), 8.22 – 8.16 (м, 2H), 8.71 (дд, J = 1.5, 0.8 Гц, 1H), 9.16 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 52.6, 123.6, 124.4, 127.3, 127.5, 133.8, 156.0, 157.4, 166.7.

MS (m/z): 193 [MH⁺] C₉H₇NO₂S: 193.23

2-Метилбензотіазол(7).

Прозора рідина

¹H ЯМР (DMSO) δ 2.81 (с 3H), 7.38-7.52 (м, 2H), 8.01 (т, 2H, J=6.58, 6.13 Гц).

^{13}C ЯМР (DMSO) δ 19.75, 121.86, 122.10, 124.70, 125.94, 135.46, 153.23, 166.74.

MS (m/z): 149 [MH^+] $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$: 149.02.

2, 5-диметилбензотіазол(8).

Жовтувата кристалічна сполука

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.48 (с, 3H), 2.81 (с, 3H), 7.17 (дд $J=8.1, 1.6$ Гц, 2H), 7.71-7.77 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 20.2, 21.5, 120.9, 122.5, 126.3, 132.6, 136.0, 153.8, 167.0.

MS (m/z) : 163 [MH^+] $\text{C}_9\text{H}_9\text{NS}$: 163.24.

5-бромо-2-метилбензотіазол(9).

Жовтувата кристалічна сполука

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.83 (с, 3H), 7.44 (дд $J=8.5, 1.9$ Гц, 1H), 7.66 (д, 1H $J=8.5$ Гц) 8.08 (д, $J=1.8$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 20.2, 119.5, 122.4, 125.3, 127.8, 134.5, 154.6, 168.8.

MS (m/z): 228 [MH^+] $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNS}$: 228.31

5-метокси-2-метилбензотіазол(10).

Біла кристалічна сполука

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.81 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 6.99 (м, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.64 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 18.7, 54.1, 103.7, 113.1, 120.1, 125.9, 153.1, 157.3, 166.8.

MS (m/z): 179 [MH^+] $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$: 179.24

2-метил-бензотіазол-6-карбонова кислота(19).

Біла кристалічна сполука

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.82 (с, 3H), 7.96 (м, 2H), 8.64 (с, 1H), 13.06 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 40.03, 122.34, 127.89, 128.88, 130.21, 137.90, 160.81
165.94.

MS (m/z): 193 [MH^+] $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$: 179.20

2-метил-(трифторметил)-бензтіазол (18).

Біла кристалічна сполука

^1H ЯМР (DMSO) δ 2.81 (с, 3H), 7.68 (д, 1H), 8.22 (с, 1H), 8.29 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (DMSO) δ 19.91, 118.68, 120.82, 123.30, 125.46, 126.84, 139.51,
152.57, 170.15.

MS (m/z): 217 [MH^+] $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NS}$: 217.21

2-метил-5-(метилтіо)-бензтіазол (5).

Жовта кристалічна сполука

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,54 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 7,27 (дд, $J=8.5, 1.8$, 1H), 7,67 (д,
 $J=8.5$, 1H), 7,83 (д, 1H).

^{13}C ЯМР (DMSO) δ 16.04, 19.67, 119.23, 124.05, 131.76, 136.55, 158.32,
168.41.

MS (m/z): 195 [MH^+] $\text{C}_9\text{H}_9\text{NS}_2$: 195.31

Висновки

1. Підібрано оптимальні умови реакції для отримання максимального виходу 2-метил-5-(метилтіо)бензотіазолу з застосуванням мінімальної кількості реагентів.
2. Показано загальність методу для синтезу бензтіазолів і 2-алкіл бензтіазолів з використанням тіосульфату натрію як відновника.
3. Синтези бензтіазолів з застосуванням натрієвих солей сірки легко масштабуються без втрат у виході продукту і є дешевими та екологічними.

Список використаної літератури

- [1] Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 179.
- [2] Mylari, B. L.; Larson, E. R.; Beyer, T. A.; Zembrowski, W. J.; Aldinger, C. E.; Dee, M. F.; Siegel, T. W.; Singleton, D. H. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 108.
- [3] Imran Kazi and Govindasamy Sekar, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 9743.
- [4] Aiello, S.; Wells, G.; Stone, E. L.; Kadri, H.; Bazzi, R.; Bell, D. R.; Stevens, M. F. G.; Matthews, C. S.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5135.
- [5] Atanas Kurutos , Daniel Citterioa, “Synthesis and spectral properties of near-infrared cyanine dyes showing enhanced Stokes shift: A paradigm of ICT dipolar state polymethine chromophoric systems ”, *Journal of Molecular Structure* 1247 (2022) 131381.
- [6] Marina V. Fomina, Alexander S. Nikiforov, Sergey P. Gromov, “Modern approaches to the synthesis and prospects for the use of cyanine dyes containing functional groups in the N-substituents”, *Russ. Chem. Rev.*, 2016, 85 (7) 684 - 699.
- [7] Bose, D. S. Idrees, M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8261
- [8] Li, Y.; Wang, Y. Wang, *J. Chem. Lett.* 2006, 35, 460.
- [9] Doreen C. Lyncha, James R. Millera, Terence D. Spawn, “A convenient synthesis of 2-methyl5-(methylthio)benzothiazole”, *Synthetic Communications*, 27(5), 897-905 (1997).
- [10] L. Streckowski, M. Lipowska, G. Patonay, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4578.
- [11] S. Stennett, M. A. Ciuba, M. Levitus, *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 1057.
- [12] A. Ehret, L. Stuhl, M. T. Spitler, *J. Phys. Chem.* 2001, 105, 9960.

- [13] W. M. Nau, J. Mohanty, *Int. J. Photoenergy* 2005, 7, 133.
- [14] Bradshaw, T. D. Wrigley, S.; Shi, D. F.; Schulz, R. J.; Paull, K. D.; Stevens, M. F., *G. Br. J. Cancer* 1998, 77, 745-752.
- [15] Palmer, P. J.; Trigg, R. B.; Warrington, J. V. *J. Med. Chem.* 1971, 14, 248-251.
- [16] Lau, C. K.; Dufresne, C.; Gareau, Y.; Zamboni, R.; Labelle, M.; Young, R. N.; Metters, K. M.; Rochette, C.; Sawyer, N.; Slipetz, D. M.; Charette, L.; Jones, T.; McAuliffe, M.; McFarlane, C.; Ford-Hutchinson, A. W. *Bioorg. Med. Chem.* 1995, 5, 1615-1620.
- [17] Bergman, J. M.; Coleman, P. J.; Cox, C.; Hartman, G. D.; Lindsley, C.; Mercer, S. P.; Roecker, A. J.; Whitman, D. B. *PCT Int. Appl.* 2006, WO 2006127550
- [18] Ali, A.; Taylor, G. E.; Graham, D. W. *PCT Int. Appl.* 2001, WO 2001028561.
- [19] A.; Spero, D. M. "For an alternative cyclization method under SNAr conditions", *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1751-1752.
- [20] Muhammad Shareef Mayo, Xiaoqiang Yu, Xiaoyu Zhou, Xiujuan Feng, Yoshinori Yamamoto, and Ming Bao, "Convenient Synthesis of Benzothiazoles and Benzimidazoles through Brønsted Acid Catalyzed Cyclization of 2-Amino Thiophenols/Anilines with β -Diketones", *Org. Lett.*, DOI: 10.1021/ol403475v.
- [21] Ma, D. Xie, S.; Xue, P. Zhang, X. Dong, J. Jiang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 4222.
- [22] Gopalakrishnan Aridoss, Kenneth K. Laali, "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 [EtNH₃][NO₃] and [PMIM(SO₃H)][OTf]", *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2827–2835
- [23] Fatemeh Pakpour Roudsari , Mohadeseh Seddighi , Farhad Shirini, Hassan Tajik, "Application of [PVP-SO₃H] HSO₄ as an Efficient Polymeric-Based

- Solid Acid Catalyst in the Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives”, *Organic Preparations and Procedures International*, DOI: 10.1080/00304948.2020.1765654l
- [24] Farhad Shirini, Manouchehr Mamaghani, Mohadeseh Seddighi, “Facile synthesis of benzimidazole, benzoxazole, and benzothiazole derivatives catalyzed by sulfonated rice husk ash (RHA-SO₃H) as an efficient solid acid catalyst”, *Res Chem Intermed*, DOI: 10.1007/s11164-014-1685-7
- [25] Dan Bernardi, Lalla Aïcha Ba, Gilbert Kirsch, “One-Pot Preparation of 2-(Alkyl)arylbenzothiazoles from the Corresponding o-Halobenzanilides”, *Synlett* 2007, No. 13, 2121–2123.
- [26] Hao Wang, Qi Wu, Jian-Dong Zhang, Hai-Yan Li, and Hong-Xi Li, “Photocatalyst- and Transition-Metal-Free Visible-Light-Promoted Intramolecular C(sp²)-S Formation”, *Org. Lett.* 2021, 23, 2078–2083.
- [27] Saurabh Sharma, Dhananjay Bhattacharjee, Pralay Das, “Oxalic/malonic acids as carbon building blocks for benzazole, quinazoline and quinazolinone synthesis”, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 1337.
- [28] Imran Kazi, Govindasamy Sekar, “An efficient synthesis of benzothiazole using tetrabromomethane as a halogen bond donor catalyst”, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 9743.
- [29] Sultan A. Al-horaibi, Ali A. Alrabie, Mohammed T. Alghamdi, Fares H. Al-Ostoot, Eman M. Garoon, Anjali S. Rajbhoj, “Novel hemicyanine sensitizers based on benzothiazole-indole for dyesensitized solar cells: Synthesis, optoelectrical characterization and efficiency of solar cell”, *Journal of Molecular Structure* 1224 (2021) 128836.
- [30] Navjeet Kaur, Nirmala Kumari Jangid, Vivek Sharma, “Metal- and nonmetal-catalyzed synthesis of five-membered S,N-heterocycles”, *Journal of sulfur chemistry*, DOI: 10.1080/17415993.2017.1415338.

- [31] Itoh, T., Mase, T., *Org. Lett.* 2007, 9, 3687.
- [32] Park, N., Heo, Y., Kumar, M. R., Kim, Y., Song, K. H., Lee, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 1984
- [33] Li, Y. G., Xu, Y. F., Qian, X. H., Qu, B. Y. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1247.
- [34] Jidan Liu, Qingwen Gui, Zhiyong Yang, Ze Tan, Ruqing Guo, Ji-Cheng Shi, “Paper Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles from 1-Iodo-2-nitrobenzenes by a Copper-Catalyzed One-Pot Three-Component Reaction”, *Synthesis* 2013, 45, 0943–0951, DOI: 10.1055/s-0032-1318304.
- [35] Canivet, J., Yamaguchi, J., Ban, I., Itami, K. *Org. Lett.* 2009, 11, 1733.
- [36] Rui Wang, Yong-liang Ding, Hong Liu, Shu Peng, Jie Ren, Lei Li, “Copper-catalyzed multicomponent reactions of 2-iodoanilines, benzylamines, and elemental sulfur toward 2-arylbenzothiazoles”, *Tetrahedron Letters* 55 (2014) 945–949.
- [37] Yadong Sun, Huanfeng Jiang, Wanqing Wu, Wei Zeng, Xia Wu, “Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzothiazoles via Condensation of 2-Aminobenzenethiols with Nitriles”, *Organic letters*, DOI: 10.1021/ol400379z.
- [38] Kiran D. Dhawale, Ajit P. Ingale, Sandeep V. Shinde, Nitin M. Thorat, Limbraj R. Patil, “ZnO-NPs catalyzed condensation of 2- aminothiophenol and aryl/alkyl nitriles: Efficient green synthesis of 2-substituted benzothiazoles”, *Synthetic communications* 2021, VOL. 51, NO. 10, 1588–1601.
- [39] Iraj Mohammadpoor-Baltork, Ahmad R. Khosropour, Seyedeh F. Hojati, “Mild and Efficient Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles, Benzimidazoles, and Oxazolo[4,5-b]pyridines Catalyzed by Bi(III) Salts Under Solvent-Free Conditions”, *Monatshefte fu`r Chemie* 138, 663–667 (2007).
- [40] Mohammadpoor-Baltork I, Khosropour AR, Hojati SF. “ZrOCl₂·8H₂O as an efficient, environmentally friendly and reusable catalyst for synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles, benzimidazoles and oxazolo[4,5-b]pyridines

- under solvent-free conditions. ”, *Catal Commun.* 2007;8:1865–1870.
- [41] Deepak B. Nale Bhalchandra M. Bhanage, “N-Substituted Formamides as C1-Sources for the Synthesis of Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives by Using Zinc Catalysts”, *Synlett* 2015, 26, 2835–2842.
- [42] Takahiro Itoh, Toshiaki Mase, “A Novel Practical Synthesis of Benzothiazoles via Pd-Catalyzed Thiol Cross-Coupling”, *Org. Lett.*, Vol. 9, No. 18, 2007.
- [43] Hisano, T.; Ichikawa, M.; Tsumoto, K.; Tasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 2996.
- [44] Mohammad Ghaffarzadeh, Pegah Akhavan, “Reductive Acylation of Nitroarenes to Anilides by Sodium Sulfite in Carboxylic Acids”, *Chem. Lett.* 2014, 43, 1417–1419.
- [45] Charles E. McKenna, William G. Gutheil, Wet Song, “A method for preparing analytically pure sodium dithionite. Dithionite quality and observed nitrogenase-specific activities”, *Biochimica et Biophysica Acta.* 1075 (1991) 109-117.

