

В. Красикова, М. Каткевич*

ПОЛУЧЕНИЕ БЕНЗИЗОТИАЗОЛОНОВ
ИЗ 2-БРОМБЕНЗАМИДОВ И СЕРЫ
В УСЛОВИЯХ МЕДНОГО КАТАЛИЗА

Разработан удобный двухстадийный метод получения бенз[*d*]изотиазол-3(2*H*)-онов из 2-бромбензамидов и серы в одноконтурном режиме в условиях медного катализа, который подходит для получения *N*-арил-, бензил- и алкилзамещённых бензизотиазолонов. Выходы бензизотиазолонов зависят от природы исходного амида и достигают 91%.

Ключевые слова: 2-бромбензамид, бензизотиазолон, сера, медный катализ, связь S–N.

Производные бензизотиазолона широко применяются в медицине, сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Например, Ландромил является противогрибковым препаратом [1], Проксел ПЛ используют как пестицид [2], окисленная форма бензизотиазолона – сахарин – является пищевой добавкой E 954, кроме того фрагмент бензизотиазолона содержится во многих потенциальных лекарственных препаратах [3–6].

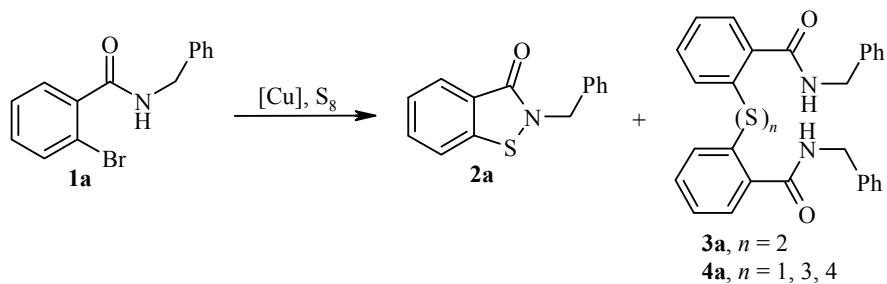
Основной метод синтеза бензизотиазолонов основан на реакции производных 2-меркаптобензойных кислот, таких как бензамиды [7–9], сульфенилбензамиды [10, 11] и 2,2'-дисульфандиилбензойные кислоты [1, 12–18]. Теоретически самым рациональным вариантом для формирования связей N–S–C в структуре бензизотиазолона является использование элементарной серы в качестве реагента. Известны некоторые примеры использования серы для образования производных тиолов в реакциях, катализируемых медью [19–22]. Недавно были предложены методы получения бензизоселеназолонов [23] и бензизотиазолонов [24] из 2-галогенбензамидов и соответственно селена и серы в условиях медного катализа. Выходы бензизотиазолонов составляют 40–95%, но для осуществления превращения в публикации [24] не предложен универсальный метод синтеза, а также для успешного проведения реакции необходимо использовать 2-йодбензамиды и большое количество катализатора и лиганда (25–100 моль. %).

Целью нашего исследования была разработка метода получения производных бензизотиазолонов из более доступных 2-бромбензамидов и серы.

Вначале была проведена циклизация *N*-бензил-2-бромбензамида (**1a**) в присутствии серы в условиях, использовавшихся для синтеза бензизоселеназолонов (10 моль. % CuI и 1,10-фенантролина, 1.5 экв. K₂CO₃, ДМФА, 110 °C, 24 ч [23]).

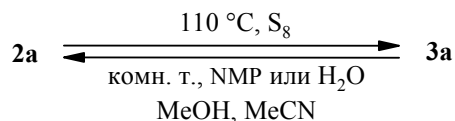
Первые эксперименты показали, что в ходе реакции не происходит полной конверсии исходного амида **1a**, кроме того образуется смесь соединений: бензизотиазолона **2a** (8%), дисульфида **3a** (4%), моно- и полисульфидов **4a**.

Реакция циклизации бензамида **1a** была проведена в различных растворителях: ацетонитриле, диоксане, толуоле, ДМСО, воде и *N*-метилпирролидоне (НМП, NMP). Лишь в НМП при 110 °C удалось добиться полной конверсии исходного соединения, выход соединения **2a** при этом составил 28%.



При понижении (90 °С) или повышении (130 °С) температуры практически единственным продуктом реакции вместо ожидаемого бензотиазолона **2a** был дисульфид **3a**. Далее были исследованы различные комбинации источников меди (CuCl, CuBr, CuI, Cu₂O, CuO, Cu(OAc)₂, Cu), лигандов (фенантролин, неocupроин, дифенилфосфин, 2,2'-бипиридин, изобутилциклогексанон, салицилальдоксим) и оснований (AcONa, *t*-BuONa, AcOK, K₂CO₃, Cs₂CO₃). Выход продукта циклизации увеличился при использовании 2,2'-бипиридина и составил 38%. В свою очередь, при увеличении количества K₂CO₃ до 3 экв. в присутствии фенантролина выход бензотиазолона **2a** составил 70%.

Для полной конверсии 2-бромбензамида **1a** потребовалось 24 ч, в результате образовался бензотиазолон **2a** с выходом 70%. При уменьшении времени реакции до 18 ч выход снизился до 48%, при более продолжительном нагревании реакционной смеси (48 ч) единственным продуктом реакции был дисульфид **3a**, что свидетельствует о димеризации соединения **2a**. Следовательно побочная реакция димеризации является препятствием для получения количественного выхода бензотиазолона **2a** в данных условиях реакции.

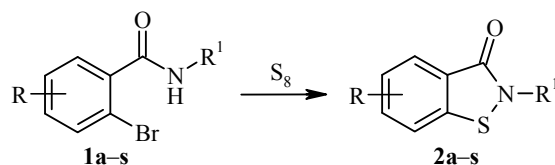


В рамках данного исследования была рассмотрена также стабильность бензотиазолона **2a** и дисульфида **3a**. Мы обнаружили, что между соединением **2a** и соответствующим побочным продуктом **3a** существует равновесие, которое смещается под влиянием температуры и в присутствии серы. При комнатной температуре равновесие смещено в сторону образования бензотиазолона **2a**, повышение температуры или добавление серы способствуют образованию дисульфида **3a**.

По данным литературных источников, дисульфид **3** в присутствии окислителей, таких как *O*-метилгидроксиламин [12], хлор [13] или бром [15], способен циклизироваться в бензотиазолон **2**. При проведении реакции 2-бромбензамида **1a** с серой, K₂CO₃, CuI, лигандом и *O*-метилгидроксиламином в спектрах ЯМР ¹H реакционной смеси наблюдалось увеличение количества бензотиазолона **2a** по отношению к дисульфиду **3a**, но резко уменьшалась конверсия исходного соединения **1a**. Поэтому мы решили сначала провести реакцию, катализируемую медью, с полной конверсией субстрата, потом обработать реакционную смесь *O*-метилгидроксиламином. При использовании фенантролина в качестве лиганда выход остался прежним – около 70%, в свою очередь, в присутствии 2,2'-бипиридина 2-бензилбензотиазолон был получен с выходом 94%.

Таким образом, в ходе работы были найдены два метода получения бензизотиазолонов из 2-бромбензамидов и серы в условиях медного катализа. Метод А представляет собой двустадийный синтез в одnoreакторном режиме, первая стадия которого проходит в присутствии 10 моль. % CuI и 2,2'-бипиридина, а на второй стадии реакцию смесь обрабатывают *O*-метилгидроксиламином для получения бензизотиазолонов. Метод Б – одностадийный синтез без обработки гидроксиламином, в качестве лиганда используется 1,10-фенантролин.

Оба метода с целью установить их области применения были использованы для получения различных замещённых бензизотиазолонов.



1, 2 a–m R = H, **a** R¹ = Bn, **b** R¹ = H, **c** R¹ = Me, **d** R¹ = Bu, **e** R¹ = *t*-Bu, **f** R¹ = 4-MeOC₆H₄CH₂,
g R¹ = 4-F₃COC₆H₄CH₂, **h** R¹ = 4-FC₆H₄CH₂, **i** R¹ = 2-F₃CC₆H₄CH₂, **j** R¹ = 4-MeC₆H₄,
k R¹ = 4-MeOC₆H₄, **l** R¹ = 4-F₃CC₆H₄, **m** R¹ = 4-BrC₆H₄; **n** R = 5-NO₂, R¹ = Bn; **o** R = 5-MeO, R¹ = Bn;
1p R = 4,5-(MeO)₂, **2p** R = 5,6-(MeO)₂, **1q** R = 4-F, **2q** R = 6-F, **1r** R = 3-Me, **2r** R = 7-Me,
1s R = 4-CONHBn, **2s** R = 6-CONHBn, **1, 2 p–s** R¹ = Bn

При проведении реакции по методу А в результате циклизации 2-бромбензамида **1b** выход бензизотиазолона **2b** был низким (15%, табл. 1). В условиях метода Б соединение **2b** вообще не было обнаружено, что свидетельствует о невозможности использовать в качестве субстрата первичные бензамиды. В ряду *N*-алкил- и *N*-бензилбензамидов **1a,c–i** выходы бензизотиазолонов **2a,c–i** (66–94%) не зависят от заместителей у атома азота и в фенильном

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных бензизотиазолонов **2a–s**

Соединение	Цвет кристаллов	Т. пл., °С		Выход, %	
		Найдено	Лит. данные	Метод А	Метод Б
2a	Белый	84–85	79–80 (EtOH) [24]	94	70
2b	Белый	152–153	150–151 [18]	15	0
2c	Белый	49–50	46–47 [18]	67	32
2d	Жёлтый	137–138	144–147 [24]	82	–
2e	Оранжевый	58–59	57–58 [25]	66	–
2f	Оранжевый	74–75	75.2–76.3 (EtOH) [26]	84	58
2g	Жёлтый	98–97	–	67	27
2h	Оранжевый	90–91	–	72	33
2i	Белый	85–87	–	77	–
2j	Жёлтый	134–135	137 [27]	80	42
2k	Белый	140–141	148–149 [8]	72	60
2l	Жёлтый	189–190	–	26	31
2m	Оранжевый	128–129	128–130 [24]	28	–
2n	Жёлтый	137–138	138–141 [24]	50	22
2o	Жёлтый	71–72	68–70 [24]	89	77
2p	Жёлтый	166–167	–	81	–
2q	Оранжевый	116–117	–	49	–
2r	Белый	65–66	66–68 [24]	80	–
2s	Белый	170–171	–	87	–

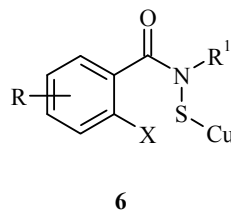
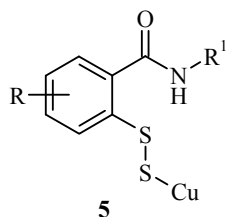
Данные элементного анализа синтезированных бензизотиазолонов **2g,h,i,p,q,s**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			
		C	H	N	S
2g	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ NO ₂ S	<u>55.05</u>	<u>3.28</u>	<u>4.27</u>	<u>9.49</u>
		55.38	3.10	4.31	9.86
2h	C ₁₄ H ₁₀ FNOS	<u>64.91</u>	<u>3.92</u>	<u>5.40</u>	<u>12.47</u>
		64.85	3.89	5.40	12.37
2i	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ NOS	<u>58.21</u>	<u>3.33</u>	<u>4.66</u>	<u>10.17</u>
		58.25	3.26	4.53	10.37
2p	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃ S	<u>64.03</u>	<u>5.12</u>	<u>4.75</u>	<u>10.91</u>
		63.77	5.02	4.65	10.64
2q	C ₁₄ H ₁₀ FNOS	<u>64.50</u>	<u>3.87</u>	<u>5.45</u>	<u>12.41</u>
		64.85	3.89	5.40	12.37
2s	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	<u>70.25</u>	<u>4.76</u>	<u>7.48</u>	<u>8.21</u>
		70.57	4.85	7.48	8.56

кольце бензильной группы. 2-Арилбензизотиазолоны **2j–m** были получены с выходами 26–80%. Наличие электрооакцепторной группы в фенильном кольце уменьшает выход продукта реакции, а наличие электронодонорной группы увеличивает, что иллюстрируют выходы 2-(4-трифторметилфенил)- (**2l**) и 2-(4-метоксифенил)бенз[*d*]изотиазолона (**2k**) – 26 и 72% соответственно. Низкий выход 2-(4-бромфенил)бензизотиазолона (**2m**) связан с побочными реакциями, проходящими по атому брома в бензольном кольце. Также было установлено, что ди-*орто*-замещённые бромиды являются подходящими субстратами, что подтверждает хороший выход (80%) 7-метилбензизотиазолона **2r**. Метод позволяет использовать субстраты с другими амидными группами в бензамидном кольце, о чём свидетельствует высокий выход соединения **2s** (87%) (табл. 2).

Практически во всех случаях при осуществлении реакции по методу Б выход был меньше, за исключением 2-(4-трифторметилфенил)бенз[*d*]изотиазол-3(2*H*)-она (**2l**). В данном случае при проведении реакции по обоим методам, выход соединения **2l** составил около 30%.

Мы полагаем, что ход реакции зависит от выбора лиганда. Возможно, при использовании 2,2'-бипиридина сначала преимущественно образуется связь Ag–S, и в результате через промежуточный комплекс **5** образуется дисульфид **3**. Далее при обработке *O*-метилгидроксиламином происходит циклизация дисульфида **3** с образованием двух молекул бензизотиазолона **2** [12]. В свою очередь, в присутствии 1,10-фенантролина, по-видимому, в основном первой генерируется связь N–S, и в итоге соединение **2** формируется из комплекса **6** по ранее постулированному механизму синтеза бензизоселеназолонов [23]. Если бы промежуточным продуктом реакции был только дисульфид **3**, максимальный выход бензизотиазолона без добавления *O*-метилгидроксиламина составил бы 50%.



Таким образом, мы разработали двухстадийный метод получения бензотиазолонов из 2-бромбензамидов и элементарной серы в присутствии медного катализатора в однореакторном режиме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на приборе Optimelt. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Acros силикагель (0.06–0.20 мм).

Бензамиды **1b,h,k**, замещённые бензойные кислоты и бензоилхлориды являются коммерчески доступными реагентами.

Синтез 2-бромбензамидов (1a,c–g,i,j,l–s). Бензамиды **1a,c–g,i,j,l–o,r** получены по известным методикам [28] и [29]. Бензамиды **1p,q,s** – по методу [30]. Полученные соединения – белые кристаллические вещества (за исключением амида **1m**). Спектральные характеристики известных соединений **1a,c,d,f,j,l,n–r** совпадают с литературными данными.

N-Бензил-2-бромбензамид (1a). Выход 98%. Т. пл. 114–116 °С (EtOH) (т. пл. 115–117 °С [31]).

2-Бром-N-метилбензамид (1c). Выход 78%. Т. пл. 142–144 °С (EtOH) (т. пл. 142 °С (EtOH) [32]).

2-Бром-N-бутилбензамид (1d). Выход 80%. Т. пл. 92–93 °С (EtOH) [33].

2-Бром-N-трет-бутилбензамид (1e). Выход 87%. Т. пл. 110–111 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.28–7.42 (3H, м, H-3,4,5); 7.58–7.63 (1H, м, H-6); 7.95 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.9; 51.3; 119.4; 127.8; 129.0; 130.7; 132.9; 140.6; 167.2. Найдено, %: C 51.58; H 5.42; N 5.40. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}$. Вычислено, %: C 51.58; H 5.51; N 5.47.

2-Бром-N-(4-метоксибензил)бензамид (1f). Выход 85%. Т. пл. 104–105 °С (EtOH) [34].

2-Бром-N-(4-трифторметоксибензил)бензамид (1g). Выход 90%. Т. пл. 113–114 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.51 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 7.27–7.37 (3H, м, H-5, H-2,6 Ar); 7.43 (1H, д, $J = 7.9$, H-4); 7.47–7.53 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.63 (1H, д, $J = 8.4$, H-3); 7.75 (1H, д, $J = 7.3$, H-6); 9.32 (1H, т, $J = 5.9$, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.2; 119.3; 121.4; 121.8; 128.1; 129.3; 129.6; 131.4; 133.2; 139.1; 139.4; 147.7; 167.8. Найдено, %: C 48.07; H 2.89; N 3.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 48.15; H 2.96; N 3.74.

2-Бром-N-(2-трифторметилбензил)бензамид (1i). Выход 89%. Т. пл. 112–113 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.63 (2H, д, $J = 5.8$, NHCH_2); 7.39 (1H, м, H-6 Ar); 7.43–7.54 (3H, м, H-5, H-3,4 Ar); 7.65–7.78 (4H, м, H-3,4,6, H-5 Ar); 9.08 (1H, т, $J = 5.8$, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 39.3; 119.3; 126.1; 126.2; 127.9; 128.1; 129.0; 129.3; 131.5; 133.1; 133.2; 137.5 (2C); 139.2; 168.0. Найдено, %: C 50.49; H 2.97; N 3.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}$. Вычислено, %: C 50.30; H 3.10; N 3.91.

2-Бром-N-(4-метилфенил)бензамид (1j). Выход 91%. Т. пл. 147–148 °С (EtOH) (т. пл. 146.5–147.5 °С (гексан) [30]).

2-Бром-N-(4-трифторметилфенил)бензамид (1l). Выход 85%. Т. пл. 124–125 °С (EtOH) (т. пл. 121–122 °С [35]).

2-Бром-N-(4-бромфенил)бензамид (1m). Выход 90%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 146–148 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.39–7.46 (1H, м, H-5); 7.47–7.59 (4H, м, H-3,4,3',5'); 7.67–7.75 (3H, м, H-6,2',6'); 10.62 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 115.9; 119.4; 121.9; 128.2; 129.3; 131.8; 132.1; 133.2; 138.7; 139.3; 166.3. Найдено, %: C 44.11; H 2.50; N 3.82. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 43.98; H 2.56; N 3.95.

Спектральные характеристики бензотиазолонов **2g,h,i,p,q,s**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} (C=O)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
2g	1639	5.07 (2H, с, NCH ₂); 7.33–7.40 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.42–7.49 (3H, м, H-5, H-2,6 Ar); 7.65–7.72 (1H, м, H-6); 7.98–7.88 (2H, м, H-4,7)	45.9; 119.2; 121.7; 122.5; 124.3; 126.1; 126.2; 130.3; 132.5; 136.9; 141.1; 148.3; 164.9
2h	1635	5.02 (2H, с, NCH ₂); 7.15–7.23 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.35–7.48 (3H, м, H-5, H-3,5 Ar); 7.64–7.71 (1H, м, H-6); 7.87–7.98 (2H, м, H-4,7)	46.0; 115.8; 116.0; 122.4; 126.0; 126.2; 130.6; 130.7; 132.4; 133.7; 141.0; 164.8
2i	1668	5.20 (2H, с, NCH ₂); 7.36 (1H, д, $J = 7.8$, H-6 Ar); 7.47 (1H, д, т, $J = 7.8$, $J = 0.7$, H-4 Ar); 7.51–7.59 (1H, м, H-7); 7.64–7.74 (2H, м, H-6, H-3 Ar); 7.80 (1H, д, $J = 7.8$, H-7); 7.91–8.01 (2H, м, H-4, H-5 Ar)	45.7; 124.4; 126.3; 128.3; 128.5; 128.8 (2C); 131.1; 132.2; 134.7; 135.8; 137.6 (2C); 143.3; 167.2
2p	1666	3.81–3.87 (6H, м, 2OCH ₃); 4.99 (2H, с, NCH ₂); 7.26–7.39 (6H, м, H-7, H Ph); 7.50 (1H, с, H-4)	46.7; 56.2; 56.4; 103.9; 106.8; 116.6; 128.1; 128.2; 129.1; 134.4; 137.6; 148.8; 153.6; 164.9
2q	1626	5.01 (2H, с, NCH ₂); 7.26–7.40 (6H, м, H-5,7, H-2,3,5,6 Ph); 7.82 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 2.4$, H-4 Ph); 7.94 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 5.5$, H-4)	46.9; 109.2; 114.8; 121.2; 128.3; 128.5 (2C); 128.6; 129.2; 137.2; 143.1; 164.0
2s	1544, 1641	4.50 (2H, д, $J = 5.8$, NHCH ₂); 5.05 (2H, с, NCH ₂); 7.18–7.42 (10H, м, H Ph); 7.89 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.4$, H-5); 7.99 (1H, д, $J = 8.2$, H-4); 8.42–8.45 (1H, м, H-7); 9.25 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH ₂)	43.3; 46.9; 122.2; 124.6; 126.2 (2C); 127.3; 127.7; 128.3; 128.4; 128.7; 129.2; 137.2; 138.3; 139.8; 141.2; 164.3; 166.1

2-Бром-5-нитро-N-бензилбензамид (1n). Выход 60%. Т. пл. 202–205 °С (EtOH) [25].

2-Бром-5-метокси-N-бензилбензамид (1o). Выход 64%. Т. пл. 114–115 °С (EtOH) [33].

2-Бром-4,5-диметокси-N-бензилбензамид (1p). Выход 76%. Т. пл. 156–157 °С (EtOH) [25].

2-Бром-4-фтор-N-бензилбензамид (1q). Выход 72%. Т. пл. 137–138 °С (EtOH) [25].

2-Бром-3-метил-N-бензилбензамид (1r). Выход 99%. Т. пл. 101–102 °С (EtOH) [25].

N^1, N^4 -Дибензил-2-бромтерeftальамид (1s). Выход 86%. Т. пл. 206–207 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.21–7.29 (2H, м, 2H-4 Ph); 7.31–7.41 (8H, м, 2H-2,3,5,6 Ph); 7.44–7.51 (4H, м, 2NHCH₂); 7.53 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.98 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.6$, H-5); 8.18 (1H, д, $J = 1.6$, H-3); 9.08 (1H, т, $J = 6.0$, CONH); 9.35 (1H, т, $J = 6.0$, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.9; 43.2; 119.4; 127.0; 127.3 (2C); 127.6; 127.7; 128.7; 129.2; 131.8; 133.9; 136.7; 139.4; 139.7; 141.7; 164.6; 167.5. Найдено, %: С 62.32; Н 4.32; N 6.52. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.52; N 6.62.

Бензотиазолоны 2a–s (общая методика). А. К 10 мг (0.05 ммоль) CuI и 8 мг (0.05 ммоль) 2,2'-бипиридина в токе аргона добавляют 1 мл НМП, перемешивают 10 мин, добавляют 24 мг (0.75 ммоль) серы, 0.50 ммоль 2-бромбензамида **1a–s** и 207 мг (1.50 ммоль) K_2CO_3 . Закрывают тефлоновой пробкой и перемешивают реакционную смесь в течение 24 ч при 110 °С. Затем в токе аргона вводят 84 мг (1.00 ммоль) гидрохлорида *O*-метилгидроксиламина и 0.16 мл (2.00 ммоль) абс. пиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 110 °С, затем охлаждают, фильтруют через целит, добавляют 5 мл 0.1 М раствора HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором NaCl. Экстракт сушат над Na_2SO_4 , упаривают в вакууме. Продукт очищают при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 8:1).

Б. К 10 мг (0.05 ммоль) CuI и 8 мг (0.05 ммоль) 1,10-фенантролина в токе аргона добавляют 1 мл НМП, перемешивают 10 мин, добавляют 24 мг (0.75 ммоль) серы (1.5 экв.), 0.50 ммоль 2-бромбензамида **1a-s** и 207 мг (1.50 ммоль) K₂CO₃. Закрывают тефлоновой пробкой и перемешивают реакционную смесь в течение 24 ч при 110 °С, затем охлаждают, фильтруют через целит, добавляют 5 мл 0.1 М раствора HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором NaCl. Экстракт сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме. Продукт очищают при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 8:1).

Спектральные характеристики известных бензизотиазолонов **2a-f, j-o, r** совпадают с литературными данными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Dou, D. Alex, B. Du, K.-C. Tiew, S. Aravapalli, S. R. Mandadapu, R. Calderone, W. C. Groutas, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 5782 (2011).
2. T. T. Slawik, *Pharmazie*, **46**, 777 (1991).
3. J. A. Loo, T. P. Holler, J. Sanchez, R. Gogliotti, L. Maloney, M. D. Reily, *J. Med. Chem.*, **39**, 4313 (1996).
4. P. Vicini, M. Incerti, P. La Colla, R. Loddo, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1801 (2009).
5. S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, P. Bharadwaj, D. Chatterji, I. Karle, *Tetrahedron*, **58**, 2861 (2002).
6. S. W. Wright, J. J. Petratis, M. M. Abelman, L. L. Bostrom, R. L. Corbett, A. M. Green, R. M. Kindt, S. R. Sherk, R. L. Magolda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 2875 (1993).
7. B. K. Sarma, G. Muges, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8872 (2007).
8. G. Braheimi, F. R. Kona, A. Fiasella, D. Buac, J. Soukupova, A. Brancale, A. M. Burger, A. D. Westwell, *J. Med. Chem.*, **53**, 2757 (2010).
9. R. Dahl, Y. Bravo, V. Sharma, M. Ichikawa, R.-P. Dhanya, M. Hedrick, B. Brown, J. Raschl, M. Vicchiarelli, A. Mangravita-Novo, L. Yang, D. Stonich, Y. Su, L. H. Smith, E. Sergienko, H. H. Freeze, N. D. P. Cosford, *J. Med. Chem.*, **54**, 3661 (2011).
10. M. Shimizu, T. Shimazaki, T. Yoshida, W. Ando, T. Konakahara, *Tetrahedron*, **68**, 3932 (2012).
11. G. Pinna, M. C. Bellucci, L. Malpezzi, L. Pisani, S. Superchi, A. Volonterio, M. Zanda, *Tetrahedron*, **67**, 5268 (2011).
12. T. Sano, T. Takagi, Y. Gama, I. Shibuya, M. Shimizu, *Synthesis*, 1585 (2004).
13. J. A. Turpin, Y. Song, J. K. Inman, M. Huang, A. Wallqvist, A. Maynard, D. G. Covell, W. G. Rice, E. Appella, *J. Med. Chem.*, **42**, 67 (1999).
14. K. H. Baggaley, P. D. English, L. J. A. Jennings, B. Morgan, B. Nunn, A. William, R. Tyrrell, *J. Med. Chem.*, **28**, 1661 (1985).
15. N. Kamigata, S. Hashimoto, M. Kobayashi, H. Nakanishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3131 (1985).
16. L. Katz, W. Schroeder, *J. Org. Chem.*, **19**, 103 (1954).
17. J. P. Yevich, J. S. New, D. W. Smith, W. G. Lobeck, J. D. Catt, J. L. Minielli, M. S. Eison, D. P. Taylor, L. A. Riblet, D. L. Temple, Jr., *J. Med. Chem.*, **29**, 359 (1986).
18. C. K. Jin, J.-K. Moon, W. S. Lee, K. S. Nam, *Synlett*, 1967 (2003).
19. Y. Jiang, Y. Qin, S. Xie, X. Zhang, J. Dong, D. Ma, *Org. Lett.*, **11**, 5250 (2009).
20. H.-J. Xu, Y.-F. Liang, Z.-Y. Cai, H.-X. Qi, C.-Y. Yang, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.*, **76**, 2296 (2011).
21. N. Taniguchi, *Synlett*, 1687 (2005).
22. C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 2492 (2012).
23. S. J. Balkrishna, B. S. Bhakuni, D. Chopra, S. Kumar, *Org. Lett.*, **12**, 5394 (2010).

24. B. S. Bhakuni, S. J. Balkrishna, A. Kumar, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 1354 (2012).
25. T. Furuta, Y. Kitamura, A. Hashimoto, S. Fujii, K. Tanaka, T. Kan, *Org. Lett.*, **9**, 183 (2007).
26. M. Shimizu, A. Takeda, H. Fukazawa, Y. Abe, I. Shibuya, *Heterocycles*, **60**, 1855 (2003).
27. M. Shimizu, Y. Sugano, T. Konakahara, Y. Gama, I. Shibuya, *Tetrahedron*, **58**, 3779 (2002).
28. I. Caleta, M. Kralj, M. Marjanovic, B. Bertosa, S. Tomic, G. Pavlovic, K. Pavelic, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.*, **52**, 1744 (2009).
29. G. Zhang, X. Zhao, Y. Yan, C. Ding, *Eur. J. Org. Chem.*, 669 (2012).
30. P. Mangini, *Gazz. Chim. Ital.*, **66**, 337 (1936).
31. V. C. Agwada, *J. Chem. Eng. Data*, **27**, 479 (1982).
32. R. Campbell, C. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **28**, 2294 (1963).
33. M. Hellal, G. D. Cuny, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 5508 (2011).
34. L. Donati, S. Michel, F. Tillequin, F.-H. Poree, *Org. Lett.*, **12**, 156 (2010).
35. M. Schwartz, NL Pat. Appl. 6407402.

*Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: martins@osi.lv*

Поступило 31.07.2012