

Нитрование и бромирование 2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазола и 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола

Олександр И. Гузырь^{1*}, Людмила М. Потиха^{1,2}, Светлана В. Шишкина³, Владимир Н. Фетюхин⁴, Юрий Г. Шермолович¹

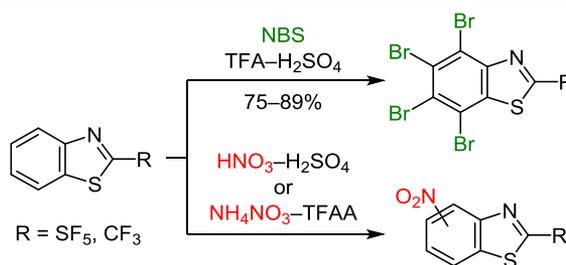
¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Академика Кухаря, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: oguzyr@ioch.kiev.ua

² Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина; e-mail: potikha.l.m@gmail.com

³ ГНУ НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61001, Украина; e-mail: sveta12.20@gmail.com

⁴ Life Chemicals Inc.,
1A Dixie Ave., Niagara-on-the-Lake, L0S, 1J0, ON Canada
e-mail: vladimir.fetyukhin@lifechemicals.com

Поступило 9.02.2023
Принято 24.02.2023



Изучены реакции нитрования и галогенирования 2-(пентафторсульфанил)- и 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазолов. Разработаны методы получения ранее неописанных мононитрозамещенных 1,3-бензотиазолов (4-нитро-2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазола, 4-нитро-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола и 6-нитро-2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазола) и новый метод синтеза ранее известного 6-нитро-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола, состоящий во взаимодействии 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола с NH_4NO_3 в TFAA при комнатной температуре. Предлагается эффективный метод получения 2-замещенных 4,5,6,7-тетрабром-1,3-бензотиазолов, основанный на реакции 2-замещенных 1,3-бензотиазолов с NBS в TFA-H₂SO₄ при комнатной температуре.

Ключевые слова: бензотиазол, пентафторперсульфураны, 2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазол, 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол, бромирование, нитрование.

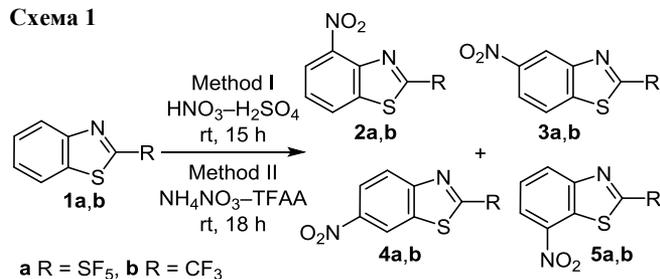
Благодаря своей разнообразной биологической активности¹ производные бензотиазола постоянно привлекают внимание исследователей. Согласно анализу взаимосвязи структура-активность, существенное влияние на уровень биологической активности производных бензотиазола оказывает природа заместителей в положениях 2, 5 и 6. Так, наличие липофильных фрагментов, например аминогруппы или галогена, в молекуле является решающим для цитотоксической активности.^{1с} В этом контексте использование высокоэлектронегативной и чрезвычайно липофильной пентафторсульфанильной группы может быть полезно для разработки новых биологически активных соединений.² По своему фармакофорному эффекту пентафторсульфанильная группа рассматривается как био-

изостерная замена трифторметильной группы. В частности, отмечается, что соединения с пентафторсульфанильным фрагментом обладают эффективностью более высокой или эквивалентной эффективностью их аналогов с трифторметильной и *трет*-бутильной группой, галогеном и нитрогруппой.³

Цель настоящей работы – изучить возможности получения производных недавно синтезированного нами⁴ и другими исследователями⁵ 2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазола (**1a**) и известного ранее 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (**1b**)⁶ путем электрофильного нитрования либо галогенирования ароматического цикла (схема 1).

Производные бензотиазола **1a, b** представляют собой относительно новые фторированные строительные блоки.

Схема 1



Химические свойства 2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазола (**1a**) ранее не изучались. Среди превращений 2-(трифторметил)производного **1b**, не сопровождающихся изменением строения базового гетероцикла, описана только его кватернизация по атому азота.⁷ Известные на сегодняшний день замещенные по бензольному циклу 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазолы были получены только путем циклизации соответственно замещенных бензанилидов.⁸ Следует отметить имеющиеся в литературе данные о биологической активности галоген- и нитрозамещенных по бензольному циклу производных 2-алкил(арил)- и 2-амино(сульфанил)-1,3-бензотиазолов, для которых обнаружен высокий уровень противогрибковой, противомикробной, антибактериальной^{1c,e} и противоопухолевой^{1d} активности.

Нитрование производных бензотиазола, в том числе и соединений с электроноакцепторным заместителем (Hal, COR, CN, Py) в положении 2, изучается давно.⁹ В этих случаях низкая активность субстрата обуславливает использование сильного нитрующего реагента – смеси HNO₃–H₂SO₄. Однако селективность замещения в этих условиях, например 2-хлорбензотиазола, незначительна, о чем свидетельствуют достаточно противоречивые литературные данные.^{9e–g} Реакция протекает более региоселективно при применении нитратов натрия или калия в кислой среде.^{9h} Основным направлением превращения является образование 6-нитрозамещенных производных.

Мы проверили возможность нитрования соединений **1a,b** в обоих вышеупомянутых условиях. Реакции в системе HNO₃–H₂SO₄ проводили при комнатной температуре (метод I) и получили смеси, состоявшие, согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F, из почти одинаковых количеств продуктов монозамещения – соединений **2–5 a,b**. Реакционные смеси также содержали продукты последующего нитрования с общим содержанием, не превышавшим 15%. При использовании системы NH₄NO₃–TFAA в тех же условиях (метод II) также получены смеси продуктов мононитрования **2–5 a,b** (схема 1). Но при этом в смесях отсутствовали продукты дальнейшего нитрования.

Соотношение соединений **2–5 a,b** в смесях зависит от природы заместителя в положении 2 и от использованного метода нитрования. В случае пентафторсульфанильного производного **1a** независимо от метода нитрования в смесях преобладает 5-нитрозамещенный продукт **3a** (33 и 39%), в то время как для соединения **1b** более характерно образование смесей с более

Таблица 1. Состав смесей продуктов нитрования соединений **1a,b***

Исходное соединение	Метод	Продукт (содержание, %)			
1a	I	2a (24)	3a (33)	4a (22)	5a (21)
1a	II	2a (16)	3a (39)	4a (24)	5a (21)
1b	I	2b (32)	3b (20)	4b (27)	5b (21)
1b	II	2b (24)	3b (29)	4b (29)	5b (18)

* Согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F.

высоким содержанием 4- и 6-нитрозамещенных продуктов **4b** (27 и 29%) и **2b** (32 и 24%) (табл. 1). Изменение преимущественного направления замещения в случае сульфанилпроизводного **1a** очевидно является следствием воздействия более электроноакцепторной пентафторсульфанильной группы.

Общей тенденцией нитрования соединений **1a,b** является образование сравнительно невысоких количеств (18–21%) 7-нитрозамещенных соединений **5a,b**, содержание которых практически не меняется от использованного метода. Еще одна общая закономерность наблюдается при переходе от метода I к методу II: уменьшение содержания 4-нитропроизводных **2a,b** и увеличение содержания 5- и 6-нитропроизводных **3** и **4 a,b**.

Полученные смеси были частично разделены методом колоночной хроматографии, что позволило выделить и охарактеризовать в индивидуальном состоянии продукты с наименьшей и наибольшей хроматографической подвижностью – 4- и 6-нитропроизводные 2-замещенных бензотиазолов **2** и **4 a,b** соответственно.

Структуры соединений **2** и **4 a,b** установлены по данным спектров ЯМР. Спектральные данные и температура плавления соединения **4b**, полученного также ранее путем циклизации соответственно замещенного анилина,¹⁰ полностью соответствуют литературным данным. Структуры соединений **2** и **4 a** окончательно подтверждены методом РСА (рис. 1, 2).

По данным рентгеноструктурного исследования, молекулы **2** и **4 a** имеют сходное строение кристаллов. Некоторые отличия связаны с тем, что нитрогруппа в молекуле **2a** несколько развернута по отношению к ароматическому циклу (торсионный угол O(2)–N(2)–C(5)–C(6))

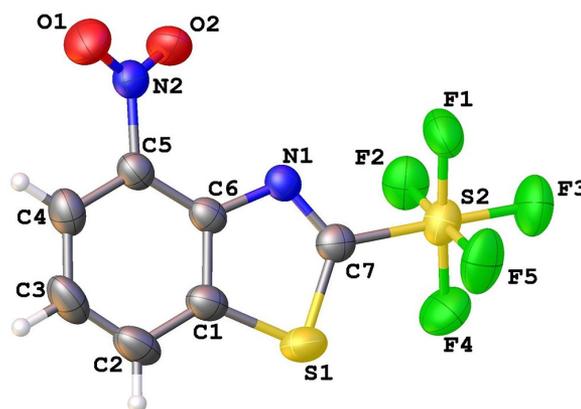


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

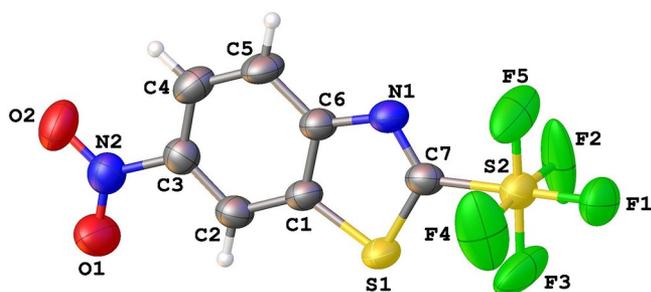


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

30.5(3) π), в то время как в молекуле **4a** нитрогруппа копланарна плоскости бензольного цикла (торсионный угол O(1)–N(2)–C(3)–C(2) –2.6(4) π). Можно предположить, что степень сопряжения нитрогруппы с ароматической системой связана с особенностями ее участия в образовании межмолекулярных взаимодействий. В кристалле молекулы **2a** образуют две слабые межмолекулярные водородные связи, в которых атом O(2) нитрогруппы является акцептором протона, C(4)–H···O(2') (2 – x, –0.5 + y, 0.5 – z; длина связи H···O(2') 2.71 Å; угол C–H···O(2') 158 π) и C(2)–H···O(2') (x, 0.5 – y, 0.5 + z; длина связи H···O(2') 2.56 Å; угол C(2)–H···O(2') 116 π), а атом N(1) не участвует в межмолекулярных взаимодействиях. Молекулы **4a** образуют в кристалле межмолекулярные водородные связи: C(2)–H···O(1') (2 – x, –y, 1 – z; длина связи H···O(1') 2.44 Å; угол C(2)–H···O(1') 143 π) и C(5)–H···N(1') (–x, 1 – y, 1 – z; длина связи H···N(1') 2.68 Å; угол C(5)–H···N(1') 165 π). Пентафторсульфанильная группа в молекуле разупорядочена по двум положениям (A и B) вследствие вращения вокруг связи C(7)–S(2) (заселенность конформеров A:B = 7:3).

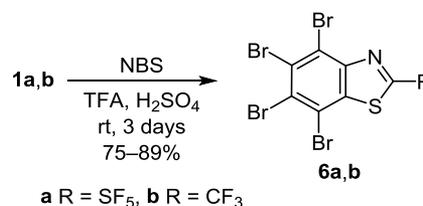
Существующие на сегодняшний день методы галогенирования бензотиазолов разработаны преимущественно для их производных с донорными заместителями в положении 2. В случае наличия σ-акцепторного заместителя при атоме C-2, например 2-хлорбензотиазола, применялись сравнительно более жесткие условия с невысоким выходом целевого продукта или образованием смеси продуктов неселективного замещения.¹¹

Для изучения галогенирования дезактивированных бензотиазолов **1a,b** нами были применены различные условия. Так, при действии Br₂ в CCl₄, независимо от условий (при нагревании или при комнатной температуре, без катализатора или в присутствии катализатора Fe/FeCl₃), соединения **1a,b** оказались инертными. Более эффективной оказалась реакция с *N*-бромсукцинимидом (NBS), но и в этом случае результат в значительной степени зависел от используемого растворителя. Так, при проведении реакции в MeCN из реакционной смеси был выделен исходный бензотиазол **1a**. При использовании AcOH в реакционной смеси наблюдались следы продуктов бромирования только при длительном (8 ч) нагревании. В то же время взаимодействие бензотиазола **1a** с NBS в CHF₂CO₂H или TFA уже при комнатной температуре приводит к образованию

сложных смесей продуктов моно- и дибромирования, согласно данным спектров ЯМР ¹³C и ¹⁹F. При этом с уменьшением рK_a использованной кислоты в полученных смесях наблюдалось увеличение содержания продуктов полигалогенирования. Однако попытки выделения индивидуальных продуктов из полученных смесей путем препаративной колоночной хроматографии были безуспешными.

Учитывая полученные результаты, мы провели исчерпывающее бромирование соединений **1a,b** в более жестких условиях. Так, при использовании системы TFA–H₂SO₄, 2:1 и пятикратного избытка NBS при комнатной температуре образуются 2-замещенные 4,5,6,7-тетрабром-1,3-бензотиазолы **6a,b** с высокими выходами (схема 2). Строение и состав соединений подтверждены данными ИК и масс-спектров а также спектров ЯМР ¹³C и ¹⁹F.

Схема 2



Следует отметить, что перечень известных на сегодняшний день производных 4,5,6,7-тетрабром-1,3-бензотиазола ограничен только одним примером – 4,5,6,7-тетрабром-2-хлор-1,3-бензотиазолом, полученным с невысоким выходом при действии Br₂ на 2-хлор-1,3-бензотиазол в системе ClSO₃H–SbCl₃–I₂.^{11a} Полигалогенированные и особенно полибромированные гетероароматические соединения являются ключевыми прекурсорами в синтезе новых материалов, в частности для создания различных органических электронных устройств.¹² Производные 4,5,6,7-тетрабромбензозолов также являются ключевыми структурными элементами ряда многоцелевых противоопухолевых агентов.¹³

Ввиду высокой активности соединений **1a,b** в реакциях с NBS нами были проведены реакции с *N*-хлорсукцинимидом и *N*-иодсукцинимидом в тех же условиях (TFA–H₂SO₄, 2:1). Однако, независимо от температурного режима и времени реакций, в реакционных смесях наблюдались только следы (<15%) сложной смеси продуктов галогенирования. Также безуспешными оказались попытки провести иодирование в системе KMnO₄–H₂SO₄–I₂ по методу, который был ранее успешно применен для исчерпывающего иодирования 2-хлор-1,3-бензотиазола.^{11c}

Таким образом, на примере реакций нитрования и бромирования нами изучено электрофильное ароматическое замещение производных бензотиазола с сильными электроноакцепторными заместителями в положении 2. Реакции протекают не селективно и в жестких условиях. При нитровании в смеси HNO₃–H₂SO₄ или NH₄NO₃–TFA образуются смеси продуктов мононитрования в почти равных количествах. Бромирование эффективно протекает при использовании NBS

в присутствии сильной кислоты (TFA–H₂SO₄, 2:1) и приводит к образованию 2-замещенного 4,5,6,7-тетрабром-1,3-бензотиазола.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H (376 МГц), ¹³C (75 или 150 МГц) и ¹⁹F (376 МГц) записаны на спектрометрах Varian VXR-300, Varian VXR-400 и Bruker Avance-500 в CDCl₃, внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C), внешний стандарт – C₆F₆ (–161.2 м. д. для ядер ¹⁹F относительно CFCl₃). Масс-спектры записаны на приборе Hewlett-Packard 5890/5972 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Данные элементного анализа получены методами экспресс-гравиметрии (С, Н), методом сжигания по Шенигеру (S) и методом Дюма–Прегля (N). Температуры плавления определены в пирексовых капиллярах на приборе Тиле и не исправлены.

Исходные 2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазол (**1a**) и 2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (**1b**) получены по известным методикам.^{4,6}

Синтез нитропроизводных 2-замещенных 1,3-бензотиазолов 2–5 a,b (общая методика). Метод I. К интенсивно перемешиваемому раствору 3.45 ммоль 1,3-бензотиазола **1a,b** в 13 мл концентрированной H₂SO₄ при 0°C по каплям добавляют 3.7 мл концентрированной HNO₃ (*d* 1.51 г/см³). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем выливают на 20 г льда и экстрагируют CH₂Cl₂ (4 × 30 мл). Органический слой промывают 60 мл насыщенного раствора NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Смесь разделяют методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент гексан–EtOAc, 3:1).

Метод II. К раствору 3.45 ммоль 1,3-бензотиазола **1a,b** в 8 мл TFAA добавляют 0.55 г (6.9 ммоль) NH₄NO₃. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, выливают на 10 г льда и экстрагируют CH₂Cl₂ (4 × 20 мл). Органический слой промывают 40 мл насыщенного раствора NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Смесь разделяют методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент гексан–EtOAc, 3:1).

4-Нитро-2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазол (2a). Выход 0.22 г (21%, метод I), 0.16 г (15%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 106–107°C, R_f 0.17 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3082, 1522 (NO₂ ac.), 1486, 1354 (NO₂ c.), 1056 (C–S), 859, 812, 744, 673, 610. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.76 (1H, т, ³J = 8.0, H-6); 8.26 (1H, д, д, ³J = 8.0, ⁴J = 1.2, H-7); 8.33 (1H, д, д, ³J = 8.0, ⁴J = 1.2, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 124.0; 127.6; 128.0; 138.2; 141.0; 144.0; 173.3 (кв, ²J_{CF} = 28.9, C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): 62.7 (4F, д, ²J_{FF} = 152.2, SF экв.); 72.3 (1F, кв, ²J_{FF} = 152.2, SF акс.). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M]⁺ (28), 276 (13), 133 (75), 89 (35). Найдено, %: С 27.31; Н 0.78;

Н 9.01; S 21.05. C₇H₃F₅N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 27.46; Н 0.99; N 9.15; S 20.94.

4-Нитро-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (2b). Выход 0.15 г (18%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 87°C, R_f 0.21 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3082, 1530 (NO₂ ac.), 1349 (NO₂ c.), 1292, 1161, 1024, 893, 810, 746. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.75 (1H, т, ³J = 8.0, H-6); 8.32 (1H, т, ³J = 8.0, H-7); 8.33 (1H, т, ³J = 8.0, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 119.4 (к, ¹J_{CF} = 274.2, CF₃); 123.9; 127.4; 128.0; 138.2; 143.9; 144.2; 159.7 (к, ²J_{CF} = 41.2, C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –61.55 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 248 [M]⁺ (58), 217 (75), 133 (63), 63 (75). Найдено, %: С 38.53; Н 1.07; N 11.15; S 13.02. C₈H₃F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 38.72; Н 1.22; N 11.29; S 12.92.

6-Нитро-2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазол (4a). Выход 0.23 г (22%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 100°C, R_f 0.54 (гексан–EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3112, 1602, 1571 (NO₂ ac.), 1347 (NO₂ c.), 1329, 1033 (C–S), 902, 848, 813, 605. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.33 (1H, д, ³J = 9.0, H-4); 8.50 (1H, д, д, ³J = 9.0, ⁴J = 2.4, H-5); 8.92 (1H, д, ⁴J = 2.4, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 118.7; 122.9; 126.3; 135.7; 147.0; 152.4; 174.7 (кв, ²J_{CF} = 28.4, C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): 62.3 (4F, д, ²J_{FF} = 153.4, SF экв.); 72.4 (1F, кв, ²J_{FF} = 153.4, SF акс.). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M]⁺ (35), 168 (13), 133 (75), 69 (25). Найдено, %: С 27.39; Н 0.81; N 8.95; S 21.16. C₇H₃F₅N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 27.46; Н 0.99; N 9.15; S 20.94.

6-Нитро-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (4b). Выход 0.17 г (20%, метод II), т. пл. 98°C (т. пл. 97.9°C^{10a}), R_f 0.58 (гексан–EtOAc, 3:1).

Синтез 2-замещенных 4,5,6,7-тетрабром-1,3-бензотиазолов 6a,b (общая методика). В смеси 6 мл TFA и 3 мл концентрированной H₂SO₄ растворяют 0.77 ммоль бензотиазола **1a,b**. К смеси при энергичном перемешивании порциями добавляют 0.69 г (3.85 ммоль) NBS и выдерживают при комнатной температуре в течение 3 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из AcOH.

4,5,6,7-Тетрабром-2-(пентафторсульфанил)-1,3-бензотиазол (6a). Выход 0.33 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 180°C (с разл.). ИК спектр, ν, см^{–1}: 1415, 1097, 1049 (C–S), 896, 852 (C–Br), 813, 604. Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 115.6; 122.5; 128.3; 128.5; 138.5; 146.1; 171.4 (кв, ²J_{CF} = 28.4, C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): 62.7 (4F, д, ²J_{FF} = 151.7, SF экв.); 72.2 (1F, кв, ²J_{FF} = 151.7, SF акс.). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 578 [M+2]⁺ (40), 576 [M]⁺ (51), 574 [M–2]⁺ (36), 370 (34), 210 (36), 130 (75), 86 (65). Найдено, %: С 14.39; N 2.35; S 11.16. C₇Br₄F₅NS₂. Вычислено, %: С 14.58; N 2.43; S 11.12.

4,5,6,7-Тетрабром-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (6b). Выход 0.36 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145°C. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1552, 1368, 1299, 1152, 1024, 749 (C–Br). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 116.1; 119.2 (к, ¹J_{CF} = 274.7, CF₃); 122.1; 127.9; 128.4; 138.5; 149.2; 157.9 (к, ²J_{CF} = 42.2, C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F,

δ , м. д.: –61.8 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 520 [M+2]⁺ (53), 518 [M]⁺ (76), 516 [M–2]⁺ (50), 370 (29), 182 (29), 130 (25), 104 (45), 69 (41). Найдено, %: С 18.47; N 2.65; S 6.26. C₈Br₄F₃NS. Вычислено, %: С 18.52; N 2.70; S 6.18.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2a и 4a проведено при 293°С на дифрактометре Bruker APEX II (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, метод ω -сканирования, $2\theta_{\text{макс}}$ 50°). Структуры расшифрованы прямым методом, используя комплекс программ SHELXTL.¹⁴ Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = 1.2U_{\text{эвк}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным.

Соединение 2a. Кристаллы моноклинные; C₇H₃F₅N₂O₂S₂; a 14.9727(5), b 4.9772(2), c 14.1219(5) Å; β 96.657(2)°; V 1045.30(7) Å³; M_r 306.23; Z 4; пространственная группа $P2_1/c$; $d_{\text{выч}}$ 1.946 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.577 мм^{–1}; $F(000)$ 608. Всего собрано 13919 отражений (1836 независимых, R_{int} 0.020). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.084 по 1836 отражениям (R_1 0.033 по 1607 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.049).

Соединение 4a. Кристаллы триклинные; C₇H₃F₅N₂O₂S₂; a 5.7923(10), b 8.5403(15), c 11.2327(18) Å; α 70.350(9), β 85.713(10), γ 84.538(11)°; V 520.38(16) Å³; M_r 306.23; Z 2; пространственная группа $P\bar{1}$; $d_{\text{выч}}$ 1.954 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.580 мм^{–1}; $F(000)$ 304. Всего собрано 7045 отражений (1831 независимое, R_{int} 0.054). При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей S–F в разупорядоченном фрагменте (1.56 Å). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.120 по 1831 отражению (R_1 0.042 по 1364 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.062).

Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2232199 (соединение 2a) и CCDC 2232198 (соединение 4a)).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F, а также масс-спектры соединений 2a,b, 4a и 6a,b, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Seth, S. *Anti-Inflamm. Anti-Allergy Agents Med. Chem.* **2015**, *14*, 98. (b) Gupta, K.; Sirbaiya, A. K.; Kumar, V.; Rahman, M. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2022**, *22*, 1895. (c) Sharma, P. C.; Sinhar, A.; Sharma, A.; Rajak, H.; Pathak, D. P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 240. (d) Pathak, N.; Rath, E.; Kumar, N.; Kini, S. G.; Rao, C. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2020**, *20*, 12. (e) Singh, M.; Singh, S. K. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2014**, *14*, 127.
- (a) Welch, J. T. In *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. From Biophysical Aspects to Clinical Applications*; Gouverneur, V.; Müller, K., Eds.; Imperial College Press: London, 2012, p. 175. (b) René, O.; Souverneva, A.; Magnuson, S. R.; Fauber, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 201. (c) Savoie, P. R.; Welch, J. T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1130.
- (a) Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 527. (b) Sowaileh, M. F.; Hazlitt, R. A.; Colby, D. A. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1481.
- Guzyr, O. I.; Kozel, V. N.; Rusanov, E. B.; Rozhenko, A. B.; Fetyukhin, V. N.; Shermolovich, Yu. G. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *239*, 109635.
- Schmid, J. R.; Pröhm, P.; Voßnacker, P.; Thiele, G.; Ellwanger, M.; Steinhauer, S.; Riedel, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 4497.
- René, O.; Souverneva, A.; Magnuson, S. R.; Fauber, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 201.
- (a) Yagupol'skii, L. M.; Gruz, B. F. *J. Gen. Chem. USSR* **1967**, *37*, 2350. (b) Pavlenko, N. V.; Zavatskii, V. N.; Semeni, V. Ya.; Matyushecheva, G. I.; Yagupol'skii, L. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1989**, *59*, 474.
- (a) Zhu, J.; Chen, Z.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2434. (b) Yuan, Y.; Dong, W.; Gao, X.; Xie, X.; Zhang Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 469. (c) Zhu, J.; Xie, H.; Li, S.; Chen, Z.; Wu, Y. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 306. (d) Li, C.-L.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7037.
- (a) Gryshuk, A. L.; Perkins, J.; LaTour, J. V. US Patent 2011/224442. (b) Mizuno, Y.; Adachi, K.; Nakamura, K. *Yakugaku Zasshi* **1952**, *72*, 1266; *Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 12357. (c) Yagupol'skii, L. M.; Gruz, B. E.; Katerinenko, L. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1968**, *38*, 1688. (d) Todesco, P. E.; Vivarelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, *94*, 435. (e) Yoshida, M.; Hayakawa, I.; Hayashi, N.; Agatsuma, T.; Oda, Y.; Tanzawa, F.; Iwasaki, S.; Koyama, K.; Furukawa, H.; Kurakata, S.; Sugano, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3328. (f) Garzón, M.; Arce, E. M.; Reddy, R. J.; Davies, P. W. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1837. (g) Connolly, P. J.; Emanuel, S. L.; Huang, S.; Turchi, I. J. WO Patent 2007/121154. (h) Sondag, D.; Merx, J.; Rossing, E.; Boltje, T. J.; Löwik, D. W. P. M.; Nelissen, F. H. T.; van Geffen, M.; van't Veer, C.; van Heerde, W. L.; Rutjes, F. P. J. T. *ChemBioChem* **2022**, *23*, e202200190.
- (a) Zhu, J.; Chen, Z.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2434. (b) Li, C.-L.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7037.
- (a) Wessling, D.; Leister, H.; Degener, E. US Patent 3899504; *Chem. Abstr.* **1975**, *77*, 141492. (b) Willems, A. G. M.; Tempel, A.; Hamminga, D.; Stork, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, *90*, 97. (c) Nociarová, J.; Osuský, P.; Rakovský, E.; Georgiou, D.; Polyzos, I.; Fakis, M.; Hrobárik, P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3460. (d) Enders, E.; Degener, E. DE Patent 1168911; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 3073c.
- (a) Wang, X.-Y.; Yao, X.; Narita, A.; Müllen, K. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2491. (b) Wang, Z.; Peng, Z.; Huang, K.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 6706.
- (a) Chojnacki, K.; Wińska, P.; Karatsai, O.; Koronkiewicz, M.; Milner-Krawczyk, M.; Wielechowska, M.; Rędownicz, M. J.; Bretner, M.; Borowiecki, P. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6261. (b) Martínez, R.; Geronimo, B. D.; Pastor, M.; Zapico, J. M.; Coderch, C.; Panchuk, R.; Skorokhyd, N.; Maslyk, M.; Ramos, A.; de Pascual-Teresa, B. *Molecules* **2020**, *25*, 1497.
- (a) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3. (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2015**, *C71*, 3.