

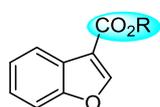
Методы синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот (микрообзор)

Валерия А. Литвинова^{1,2}, Александр С. Тихомиров^{1,2*}

¹ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, 11, Москва 119021, Россия; e-mail: tikhomirov.chem@gmail.com

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия; e-mail: va.litvinova@list.ru

Поступило 16.05.2019
Принято после доработки 8.06.2019



В микрообзоре рассмотрены успехи в разработке методов гетероциклизации, приводящих к производным эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты. Материал охватывает ключевые работы, опубликованные за последние пять лет.

Введение

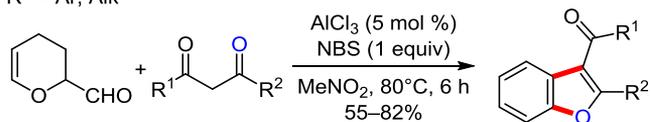
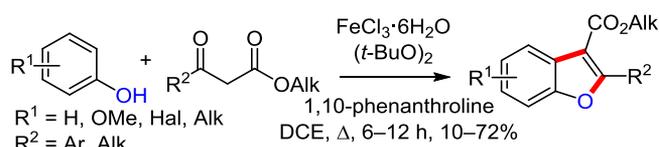
Бензофураны обладают широким спектром биологической активности,¹ что обуславливает высокий интерес к этому классу гетероциклов.² В последние годы в ряду производных бензофуран-3-карбоновой кислоты идентифицированы и запатентованы перспективные соединения-кандидаты, которые в настоящее время находятся на разных стадиях доклинических и клинических исследований.³ Эфиры бензофуран-3-карбоновых

кислот зачастую оказываются ключевыми промежуточными продуктами для последующей трансформации в функциональные производные этих кислот. Анализ достижений в синтезе эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты будет способствовать разработке методов получения этого класса гетероциклов, а также поможет расширить возможности синтеза поликонденсированных аналогов бензофурана.⁴

Методы межмолекулярной гетероциклизации

Конденсация фенолов с производными ацетоуксусного эфира на основе катализируемого Fe окислительного кросс-сочетания является одним из способов получения эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты.⁵ Основным преимуществом метода является доступность исходных соединений, катализатора (соли Fe(III)), окислителя ((*t*-BuO)₂) и лиганда (1,10-фенантролина). Реакция может проходить и без лиганда.

Стратегия построения двух конденсированных циклов из неароматических предшественников является сложной задачей гетероциклической химии. Хуанг и сотр. разработали подобный метод и получили серию 2-замещенных производных эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты из димера акролеина и 1,3-дикарбонильных соединений.⁶ Предложенный механизм реак-

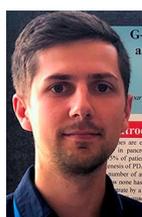


R¹ = OAlk, OAllyl, OPropargyl, γ -O(CH₂)₂OMe
R² = Alk, CH₂CO₂Et, Ar, Heter

ции включает: конденсацию Кнёвенагеля с образованием фурана, последующее аннелирование циклогексана оксо-реакцией Михаэля и ароматизацию полупродукта действием NBS.



Литвинова Валерия Александровна окончила Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева в 2018 г. В настоящее время работает в том же вузе и обучается в аспирантуре НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. Область научных интересов: производные антрацен-9,10-диона.

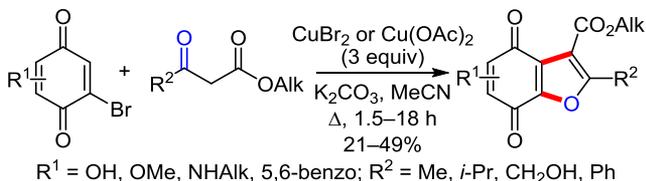


Тихомиров Александр Сергеевич окончил Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева в 2013 г., в 2016 г. защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время является старшим преподавателем в Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева и старшим научным сотрудником НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. Область научных интересов: биологически активные гетероциклические соединения.

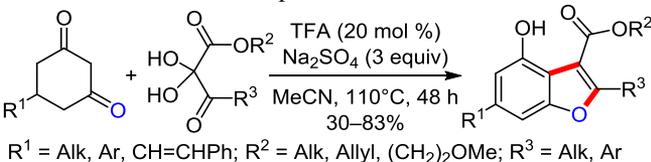
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Методы межмолекулярной гетероциклизации (окончание)

Недавно для синтеза аналогов аннулина А и набабука-сина, обладающих противоопухолевой активностью, было предложено взаимодействие эфиров β -кето кислот с 2-бромхинонами.⁷ Добавление солей Cu(II) приводит к образованию бензофуран-4,7-дионов путем окислительного СН-сочетания с последующей внутримолекулярной циклизацией. Отмечается, что в результате восстановления бензофуранхинонов $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ образуются соответствующие эфиры 4,7-дигидроксибензофуран-3-карбоновой кислоты.



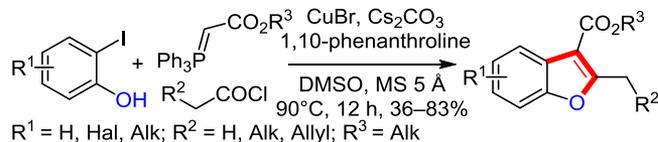
Ша с сотр. разработали катализируемую кислотой каскадную конденсацию 2,3-дикетоэфиров с циклогексан-1,3-дионами, позволившую синтезировать серию эфиров 4-гидроксибензофуран-3-карбоновой кислоты.⁸ Наилучшие выходы продуктов были достигнуты при использовании TFA с добавлением Na_2SO_4 для связывания выделяющейся в реакции воды.



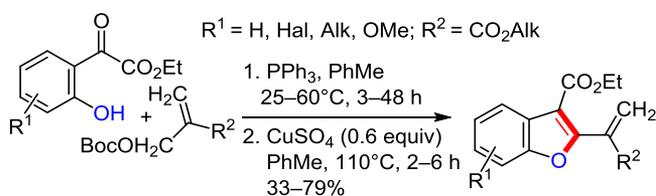
Взаимодействие производных салицилового альдегида с этилдиазоацетатами в среде HBF_4 с последующей обработкой концентрированной H_2SO_4 является эффективным методом синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот.⁹ Сан и сотр. описали аналогичный метод получения бензофуранов, используя те же субстраты, но изменив условия. В основе этого метода лежит тандемная реакция: СН-активация, декарбонилирование, гетероциклизация – при катализе комплексом $[\text{RhCp}\cdot\text{Cl}_2]_2$ и AgNTf_2 в качестве добавки.¹⁰ Замена AgNTf_2 на AcOH приводит к образованию эфиров хромон-3-карбоновой кислоты.



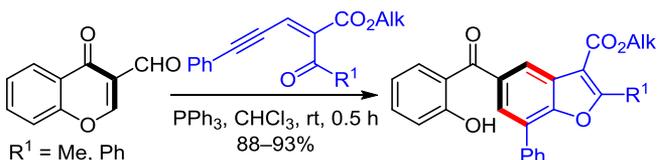
Многокомпонентная катализируемая Cu реакция арилирования алленов легла в основу эффективного способа аннелирования фурана к бензольному циклу. Взаимодействием 2-иодфенолов с эфирами аллен-карбоновой кислоты, которые генерируются *in situ* из реагента Виттига и ацилхлорида, в присутствии CuBr и 1,10-фенантролина получена серия 2-замещенных эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты.¹¹



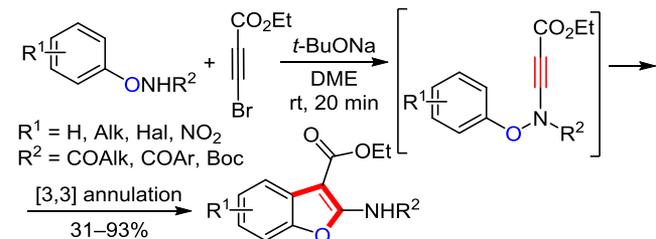
Для синтеза полифункционализированных производных бензофурана разработан мягкий способ катализируемого PPh_3 аннелирования 2-(алкоксикарбонил)аллилкарбонатов к эфирам 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоуксусной кислоты.¹² Реакция начинается с генерации иллада фосфора на основе эфиров метакриловой кислоты, который атакует кетогруппу 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоуксусной кислоты, приводя в итоге к 3-гидрокси-2,3-дигидробензофуранам. Последующая дегидратация кипячением с CuSO_4 , нанесенным на силикагель, приводит к ароматизации гетероцикла.



Другим примером стратегии каскадного построения бензофуранового цикла из неароматических исходных соединений является катализируемое PPh_3 взаимодействие ениновых кетонов с 3-формилхромонном.¹³ Метод позволяет в мягких условиях и с высокими выходами получать производные 2,5,7-тризамещенных бензофуранов, содержащих в положении 3 ряд заместителей, в том числе и сложноэфирную группу.

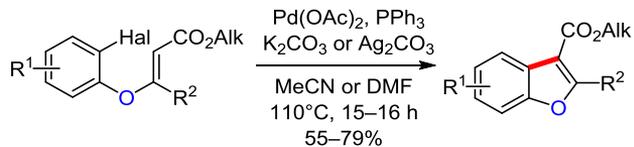


[3,3]-Сигматропные перегруппировки играют важную роль в синтезе гетероциклов и продолжают интенсивно изучаться. Ян и сотр. провели расчеты в рамках DFT и предположили, что введение фрагмента с *sp*-гибридным атомом углерода к атому азота амидной группы упростит перегруппировку.¹⁴ Предположение было подтверждено получением таких *O*-гетероциклов, как бензофураны и бензооксазолы. В частности, при конденсации *O*-фенилгидроксамовых кислот с этиловым эфиром 3-бромпропаргиловой кислоты мягко протекает гетероциклизация с образованием эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты.

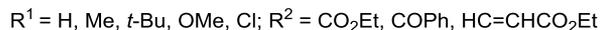
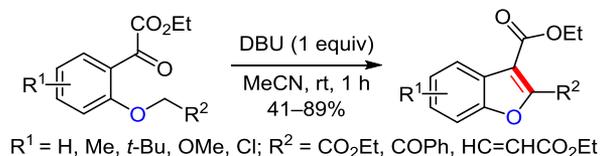


Методы внутримолекулярной гетероциклизации

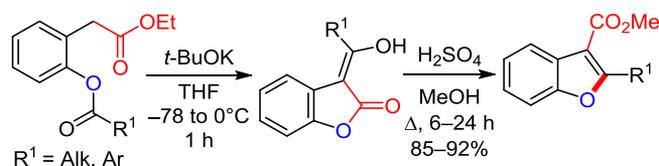
В ряде последних работ для получения биологически активных бензофуранов была использована реакция Хека.¹⁵ В частности, внутримолекулярная циклизация эфиров 3-(2-галогенфенокси)акриловой кислоты при катализе Pd(OAc)₂-PPh₃ дает серию 2-замещенных эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты.



Внутримолекулярная циклодегидратация производных 2-(2-алкоксифенил)-2-оксоуксусной кислоты является хорошо известным способом получения производных бензофуранов. В недавней работе внутримолекулярная циклизация 2-(2-алкоксифенил)-2-оксоацетатов была адаптирована для синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты.¹⁶ Реакция протекала под действием DBU при комнатной температуре. Исходные вещества были получены последовательным ацилированием фенола этил-2-оксо-2-хлорацетатом и дальнейшим *O*-алкилированием 2-бромуксусным эфиром или аналогами.



Канг и сотр. разработали удобный способ синтеза замещенных эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты из 2-(2-ацилоксифенил)ацетатов без катализа переходными металлами и без очистки продуктов методом колоночной хроматографии.¹⁷ При действии *t*-BuOK на этил-2-(2-ацилоксифенил)ацетат получены производные 3-[гидроксил(алкил)метилен]бензофуран-2(3*H*)-она, дальнейший метанолиз которых при катализе H₂SO₄ сопровождается рециклизацией и приводит к образованию 2-замещенных эфиров бензофуран-3-карбоновой кислоты с высокими выходами.



Материал подготовлен при частичной поддержке Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-2474.2018.3).

Список литературы

- Shamsuzzaman, H. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483.
- Omelchuk, O. A.; Tikhomirov, A. S.; Shchekotikhin, A. E. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 817. [*Успехи химии* **2016**, *85*, 817.]
- (a) Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 266. (b) Chong, P. Y.; Shotwell, J. B.; Miller, J.; Price, D. J.; Maynard, A.; Voitenleitner, C.; Mathis, A.; Williams, S.; Pouliot, J. J.; Creech, K.; Wang, F.; Fang, J.; Zhang, H.; Tai, V. W.-F.; Turner, E.; Kahler, K. M.; Crosby, R.; Peat, A. J. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3254. (c) Shirley, M. *Drugs* **2018**, *78*, 1757.
- (a) Tikhomirov, A. S.; Lin, C.-Y.; Volodina, Y. L.; Dezhenkova, L. G.; Tatarskiy, V. V.; Schols, D.; Shtil, A. A.; Kaur, P.; Chueh, P. J.; Shchekotikhin, A. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *148*, 128. (b) Shchekotikhin, A. E.; Dezhenkova, L. G.; Tsvetkov, V. B.; Luzikov, Y. N.; Volodina, Y. L.; Tatarskiy, V. V., Jr.; Kalinina, A. A.; Treshalin, M. I.; Treshalina, H. M.; Romanenko, V. I.; Kaluzhny, D. N.; Kubbutat, M.; Schols, D.; Pommier, Y.; Shtil, A. A.; Preobrazhenskaya, M. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 114. (c) Andreeva, D. V.; Sinkevich, Y. B.; Tikhomirov, A. S.; Luzikov, Y. N.; Korolev, A. M.; Shchekotikhin, A. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 612. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, *54*, 612.]
- (a) Lu, X.; Tang, J.; Liu, Z.; Li, M.; Zhang, T.; Zhang, X.; Ding, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5916. (b) He, S.; Li, P.; Dai, X.; McComas, C. C.; Du, C.; Wang, P.; Lai, Z.; Liu, H.; Yin, J.; Bulger, P. G.; Dang, Q.; Xiao, D.; Zorn, N.; Peng, X.; Nargund, R. P.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2212. (c) Zheng, Y.; Song, W.; Zhu, Y.; Wei, B.; Xuan, L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5950.
- Huang, W.; Xu, J.; Liu, C.; Chen, Z.; Gu, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2941.
- Carvalho, C.; Siegel, D.; Inman, M.; Xiong, R.; Ross, D.; Moody, C. *J. Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2663.
- Sha, Q.; Liu, H.; Li, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1627.
- (a) Qin, L.; Vo, D.-D.; Nakhai, A.; Andersson, C. D.; Eloffson, M. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 370. (b) Rahaman, M.; Hossain, M. M. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 98.
- Sun, P.; Gao, S.; Yang, C.; Guo, S.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6464.
- (a) Liu, Y.; Wang, H.; Wan, J.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10599. (b) Wan, J.-P.; Wang, H.; Liu, Y.; Ding, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5160.
- Qin, Z.; Liu, W.; Wang, D.; He, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4690.
- Liang, L.; Dong, X.; Huang, Y. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 7882.
- Yan, D.; Jiang, H.; Sun, W.; Wei, W.; Zhao, J.; Zhang, X.; Wu, Y.-D. *Org. Process Res. Dev.* **2019**. DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00002.
- (a) Khandapu, B. M. K.; Bhavanam, L. R.; Polam, N.; Bollikolla, H. B. *Org. Commun.* **2018**, *11*, 62. (b) Jian, J.; Fan, J.; Yang, H.; Lan, P.; Li, M.; Liu, P.; Gao, H.; Sun, P. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 371. (c) Onyango, E. O.; Fu, L.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4636.
- Liu, R.; Han, L.; Liu, J.; Fan, B.; Li, R.; Qiao, Y.; Zhou, R. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 3079.
- Kang, B.; Lee, M. H.; Kim, M.; Hwang, J.; Kim, H. B.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8254.