

Синтез производных пирроло[2,1-*b*]тиазола (микрообзор)

Вячеслав С. Гринёв^{1,2*}, Алевтина Ю. Егорова¹

¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского,
ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия; e-mail: yegorovaAY@mail.ru

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН,
пр. Энтузиастов, 13, Саратов 410049, Россия; e-mail: grinev@ibppm.ru

Поступило 6.02.2020

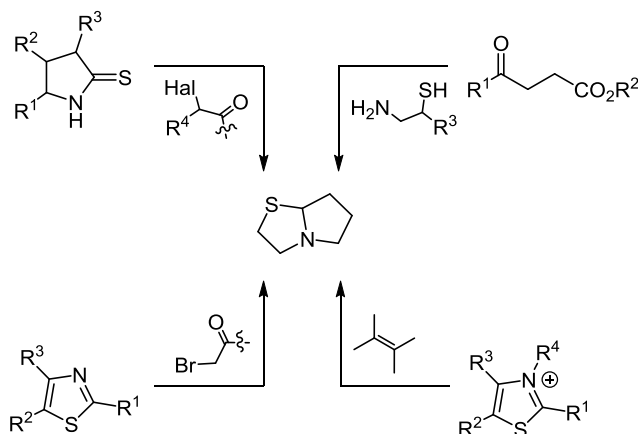
Принято 18.02.2020



В обзоре обобщены работы последних 10 лет, посвященные получению пирроло[2,1-*b*]тиазолов с различной степенью насыщенности и замещенности. Методы синтеза условно разделены на три группы в зависимости от исходных соединений: модификация производных тиазола, модификация производных других гетероциклов, а также синтез из ациклических соединений.

Введение

В последнее десятилетие интерес к соединениям, включающим тиазольный фрагмент, значительно вырос благодаря широкому спектру проявляемой ими биологической активности, включая антимикробное, противогрибковое, антиоксидантное и противовирусное действие.^{1–4} Пирроло[2,1-*b*]тиазолы и их производные также проявляют нейролептическую, антиконвульсантную, противовоспалительную, противоопухолевую и др. активность,^{5,6} в связи с чем разработка методов построения данного гетероциклического скелета является актуальной задачей. Последний обзор, посвященный пирроло[2,1-*b*]тиазолам, насколько нам известно, был опубликован в 2007 г.,⁷ поэтому назрела необходимость обновления данных по синтезу этих бициклических систем. Пирроло[2,1-*b*]тиазолы получали, главным образом, достраивая бициклическую систему к уже имеющемуся пиррольному или тиазольному циклу с помощью реакций алкилирования и диполярного циклоприсоединения либо осуществляли синтез из ациклических синтонов.



В последние годы были предложены новые эффективные способы синтеза замещенных пирроло[2,1-*b*]тиазолов с привлечением различных катализаторов или микроволнового излучения в качестве активатора.



Гринёв Вячеслав Сергеевич защитил кандидатскую диссертацию (2012 г.) в Саратовском национальном исследовательском государственном университете им. Н. Г. Чернышевского (СГУ). В настоящее время доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии СГУ. Область научных интересов включает синтез, свойства и структурные особенности полигетероциклических и природных соединений.



Егорова Алевтина Юрьевна защитила кандидатскую (1992 г.) и докторскую диссертации (2001 г.) в СГУ. В настоящее время профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии СГУ. Круг научных интересов включает синтез и свойства полигетероциклических соединений на основе замещенных 3*H*-фуранонов.

Модификация производных тиазола

Синтезы с применением в качестве субстратов производных тиазола наиболее широко представлены в литературе, так как позволяют получать разнообразные замещенные бициклические пирроло[2,1-*b*]тиазолы в различных условиях.

2-Арилметилен-5-ароил-3-оксо-2,3-дигидропирроло-[2,1-*b*]тиазолы были получены из арилиденовых производных пиразолонов действием двукратного избытка комплекса ДМФА·POCl₃. Реакция протекала стереоселективно, приводя к образованию единственного (*Z*)-стереоизомера с выходом 51–78%.⁸

Действием трехкратного избытка комплекса ДМФА·POCl₃ на *N*-фенацитиазолидиноны впервые получены сульфоны пирроло[2,1-*b*]тиазольного ряда с экзоциклической сульфонной группой.⁹

Описан пример катализируемой AuBr₃ каскадной циклоизомеризации пропаргильного производного тиазола в целевой пирроло[2,1-*b*]тиазол, протекающей при непродолжительном нагревании в PhMe.¹⁰

Кватернизация 2-(метилсульфанил)тиазолов действием TfOCH₂TMS в среде MeCN приводит к образованию солей тиазолия, способных в присутствии CsF генерировать илиды тиазолия и вступать в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты с образованием пирроло[2,1-*b*]тиазолов с выходами 10–72% в зависимости от строения заместителей.¹¹

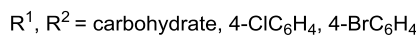
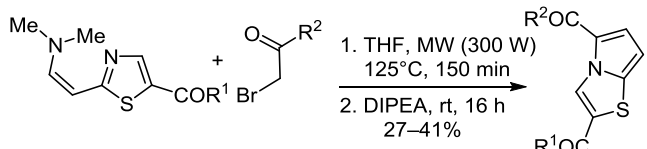
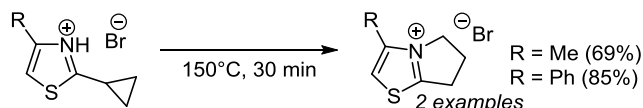
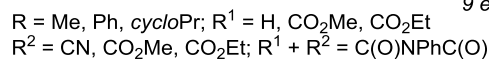
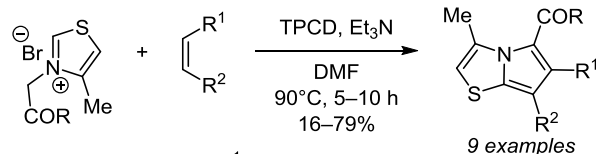
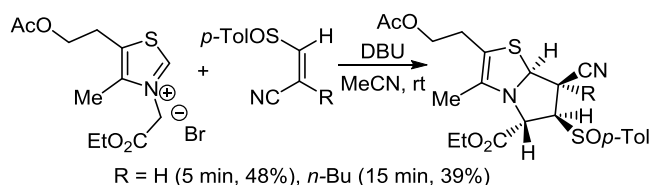
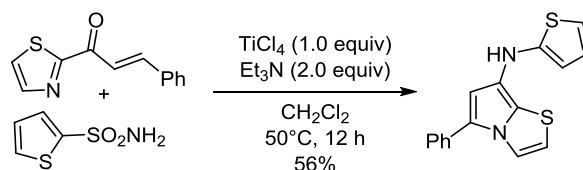
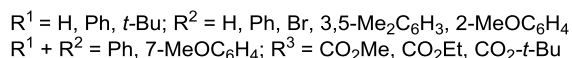
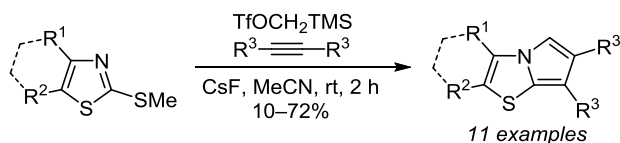
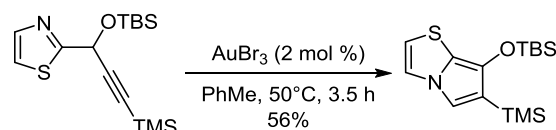
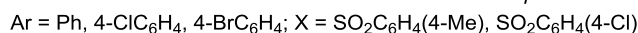
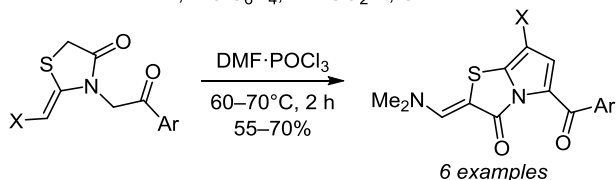
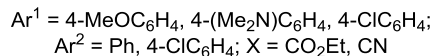
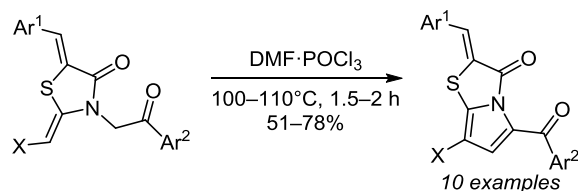
(*E*)-3-Фенил-1-(тиазол-2-ил)проп-2-ен-1-он в присутствии 1 экв. TiCl₄ и 2 экв. Et₃N взаимодействует с тиофен-2-сульфонамидом в среде CH₂Cl₂ с образованием продукта циклоизомеризации с выходом 56%.¹²

1,3-Диполярное циклоприсоединение илидов тиазолия, генерируемых *in situ* из соответствующих солей, к сульфонилакрилонитрилам в присутствии DBU в среде MeCN при комнатной температуре приводит к функционализированным пирроло[2,1-*b*]тиазолам с выходами 39 и 48% в зависимости от стерического объема заместителя R.¹³

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием генерируемых *in situ* илидов тиазолия и замещенных олефинов в присутствии окислителя дихромата тетракиспиридинкобальта(II) (TPCD) в среде ДМФА и Et₃N приводит к пирроло[2,1-*b*]тиазолам с выходами 16–79%.¹⁴

Гидробромиды 2-циклопропилтиазолия при 150 °C в течение 30 мин претерпевают перегруппировку и образуют бромиды пирроло[2,1-*b*]тиазол-4-ия с выходами 69% (R = Me) и 85% (R = Ph).¹⁵

Исходя из замещенных тиазолов в две стадии были получены диацетилзамещенные пирроло[2,1-*b*]тиазолы, в том числе с углеводными фрагментами в боковой цепи.¹⁶ Первоначально на реакционную смесь воздействовали микроволнами в среде ТГФ, после чего добавляли DIPEA и выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч.

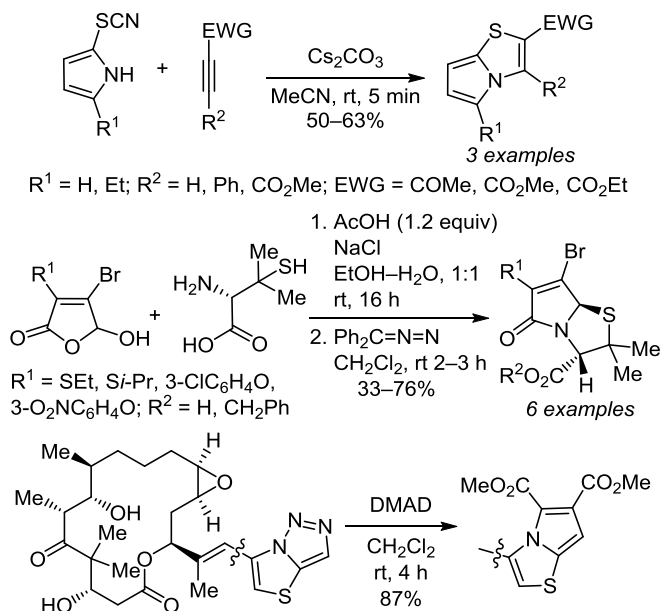


Модификация производных других гетероциклов

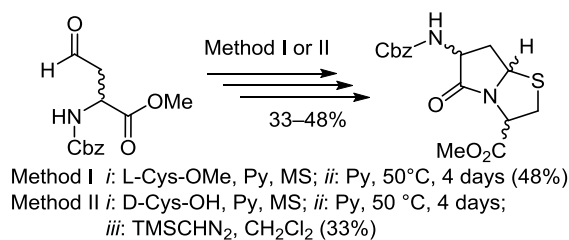
Синтезы пирроло[2,1-*b*]тиазолов, в которых в качестве исходных соединений используются производные пиррола или фуранона, представлены в литературе единичными примерами. Взаимодействие 2-тиацианато-1*H*-пирролов с 20-кратным избытком алкинов, содержащих электрооакцепторные группы, в присутствии Cs₂CO₃ в MeCN в течение 5 мин при комнатной температуре приводит к замещенным пирроло[2,1-*b*]тиазолам с выходами 50–63%.¹⁷

В результате реакции 5*H*-фуран-2-онов с *D*-пеницилламином в среде EtOH–H₂O в присутствии 1.2 экв. AcOH образуются целевые пирроло[2,1-*b*]тиазолы с выходами 33–76%.¹⁸

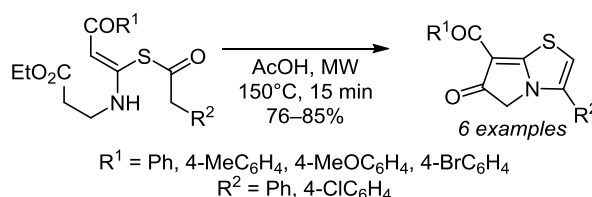
Взаимодействие тиазоло[3,2-*c*][1,2,3]триазола, содержащего объемный циклический алкильный заместитель, с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) при комнатной температуре в CH₂Cl₂ приводит к диметилловому эфиру пирроло[2,1-*b*]тиазолдикарбоновой кислоты с выходом 87%.¹⁹

**Синтезы из ациклических синтонов**

Используя два метода, включающих 2 или 3 стадии, исходя из метилового эфира 2-[(бензилоксикарбонил)амино]-4-оксобутановой кислоты были получены различные диастереомеры пирроло[2,1-*b*]тиазолов с выходами 33–49%.^{20,21}



Эфиры тиловых кислот, содержащие фрагменты эфира *N*-винил-β-аминопропионовой кислоты, в условиях микроволнового излучения при 150 °C в течение 15 мин циклизируются в пирроло[2,1-*b*]тиазолы.²²



Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-00218).

Список литературы

- Arora, P.; Narang, R.; Nayak, S. K.; Singh, S. K.; Judge, V. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1717.
- Reddy, V. G.; Reddy, T. S.; Jada, C.; Reddy, M. S.; Sultana, F.; Akunuri, R.; Bhargava, S. K.; Wlodkovic, D.; Srihari, P.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111609.
- Sharma, P. C.; Bansal, K. K.; Sharma, A.; Sharma, D.; Deep, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 112016.
- Singh, I. P.; Gupta, S.; Kumar, S. *Med. Chem.* **2019**, *15*, 1.
- Soares, M. I. L.; Brito, A. F.; Laranjo, M.; Paixao, J. A.; Botelho, M. F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 254.
- Fascio, M. L.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 666.
- Tverdokhlebov, A. V. *Heterocycles* **2007**, *71*, 761.
- Tverdokhlebov, A. V.; Andrushko, A. P.; Tolmachev, A. A.; Kostyuk, A. N.; Chernega, A. N.; Rusanov, E. B. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 1781.
- Tverdokhlebov, A. V.; Andrushko, A. P.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2006**, 1433.
- Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050.
- Berry, C. R.; Zificsak, C. A.; Gibbs, A. C.; Hlasta D. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4099.
- Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 480.
- Ruano, J. L. G.; Fraile, A.; Martin, M. R.; Gonzalez, G.; Fajardo, C. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 8484.
- Shen, Y.-M.; Lv, P.-C.; Zhang, M.-Z.; Xiao, H.-Q.; Deng, L.-P.; Zhu, H.-L.; Qi, C.-Z. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 521.
- Tomilov, Yu. V.; Salikov, R. F.; Platonov, D. N.; Lipilin, D. L.; Frumkin, A. E. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 22.
- Barradas, J. S.; Errea, M. I.; Sepúlveda, C.; Damonte, E. B.; D'Accorso, N. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 96.
- Pawliczek, M.; Garve, L. K. B.; Werz, D. B. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9165.
- O'Dwyer, E. E.; Mullane, N. S.; Smyth, T. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 286.
- Ranade, A. R.; Higgins, L.; Markowski, T. W.; Glaser, N.; Kashin, D.; Bai, R.; Hong, K. H.; Hamel, E.; Hofle, G.; Georg, G. I. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3499.
- Lawandi, J.; Toumieux, S.; Seyer, V.; Campbell, P.; Thielges, S.; Juillierat-Jeanneret, L.; Moitessier N. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6672.
- Lawandi, J.; Gerber-Lemaire, S.; Juillierat-Jeanneret, L.; Moitessier N. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3423.
- Mathew, P.; Prasadha, M.; Asokan, C. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 430.