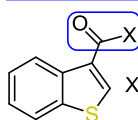


Новые методы синтеза производных 1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты (микрообзор)

Валерия А. Литвинова¹, Александр С. Тихомиров^{1*}

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

Поступило 9.12.2020
Принято 17.01.2021



Микрообзор посвящен новым и модифицированным методам синтеза производных 1-бензотиофен-3-карбоновых кислот, включающим как сборку гетероциклического каркаса, так и функционализацию положения 3 бензотиофена. Обзор охватывает ключевые работы, опубликованные начиная с 2015 г.

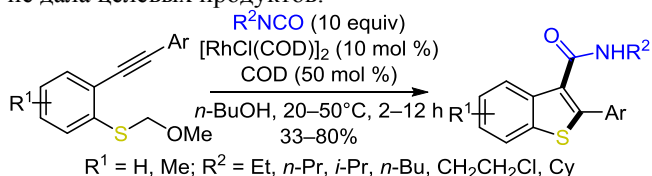
Введение

Производные бензотиофен-3-карбоновых кислот можно по праву считать ценным молекулярным скэффолдом для медицинской химии. Об этом свидетельствует значительное число соединений-кандидатов, отобранных в разное время для доклинических и клинических исследований.¹ Завершая серию сфокусированных обзоров о недавних достижениях в синтезе производных бензаннелированных гетероциклических C(3)-карбо-

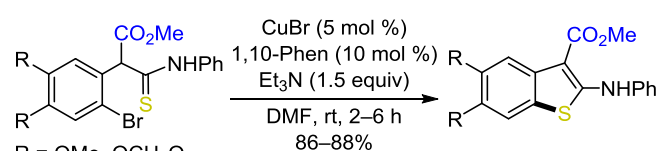
новых кислот с одним гетероатомом,² мы проанализировали последние работы, описывающие как принципиально новые методы, так и модификацию известных способов получения производных 1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты. Возможность адаптации изложенных методов для синтеза других полиароматических систем с биологической активностью³ увеличивает ценность обзора для широкого круга химиков-синтетиков.

Реакции гетероциклизации

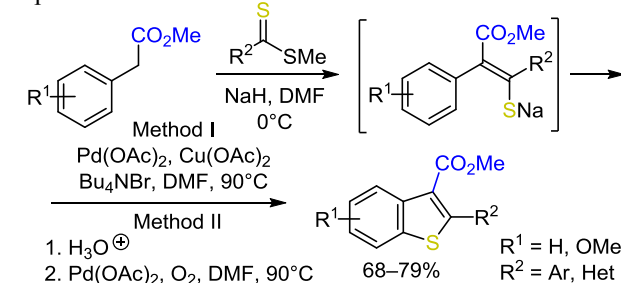
Тандемная катализируемая Rh внутримолекулярная гетероциклизация *o*-алкинил-*S*-(метоксиметил)тиофенолов с последующим присоединением изоцианатов позволяет получить замещенные 1-бензотиофен-3-карбоксамиды.⁴ Предполагается, что именно (тиофен-3-ил)-родиевый интермедиат взаимодействует с изоцианатами, так как контрольная реакция 2-фенилбензотиофена с пропилизотианатом в аналогичных условиях не дала целевых продуктов.



Внутримолекулярное тиоарилрование α -замещенных (*o*-бромарил)тиоацетамидов также является удобным способом получения бензотиофенов. Кросс-сочетанием по Ульману при катализе CuBr/1,10-Phen получен ряд 2-аминобензотиофенов, включая эфиры 3-карбоновых кислот.⁵



Предложен двустадийный метод синтеза эфиров 1-бензотиофен-3-карбоновых кислот из доступных полупродуктов.⁶ Первоначально эфиры арилуксусных кислот конденсируют с метиловыми эфирами дитиокарбоновых кислот.



Валерия Александровна Литвинова окончила Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева в 2018 г. В настоящее время работает и обучается в аспирантуре НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. Область научных интересов: гетероциклические производные антрахинона.

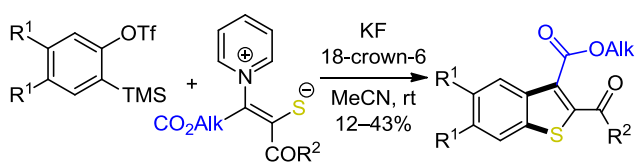


Александр Сергеевич Тихомиров защитил кандидатскую диссертацию в Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева в 2016 г. В настоящее время является старшим научным сотрудником НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. Область научных интересов: биологически активные гетероциклические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

Реакции гетероциклизации (окончание)

Образовавшиеся ентилаты без выделения (метод I) подвергают внутримолекулярной катализируемой Pd CН-функционализации, что приводит к соответствующим бензотиофенам. Большие выходы целевых продуктов наблюдаются при подкислении промежуточной соли и последующей гетероциклизации тиенола (метод II). Способ универсален и позволяет также аннелировать 3-циано- или 3-ацилтиофеновый фрагмент к аренам и гетероаренам.

Действие 1,4-цвиттер-ионных тиолатов пиридиния на прекурсоры аринов Кобаяши (например, *o*-(триметилсилил)фенилтрифлат) сопровождается [3+2]-гетероциклизацией с образованием эфиров 1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты.⁷ Невысокий выход бензотиофенов объясняется конкурирующей реакцией [5+2]-присоединения с формированием тиазепинового цикла, образование которого можно избежать введением метильных групп в положения 2, 6 пиридина.



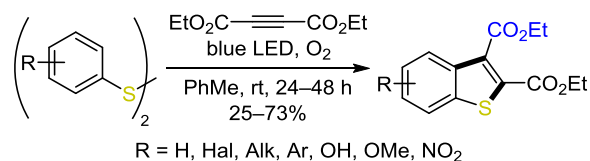
R¹ = H, F, Me, (CH₂)₃, OCH₂O, (CH₂)₄; R² = OAlk, Ar

Распространенным методом синтеза эфиров тиофен-3-карбоновой кислоты остается взаимодействие тиофенолов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты. Найдены новые условия и реагенты для эффективной гетероциклизации: в присутствии окислителей I₂/t-Bu₂O₂,⁸ O₂ при нагревании в диоксане,⁹ а также при облучении с фоторедокс-катализатором Mes-Acr-Me⁺.¹⁰



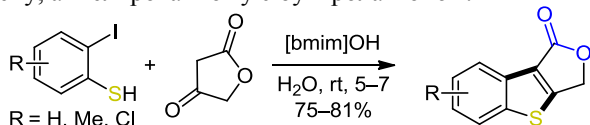
R = H, Alk, Ar, OMe, OH, CO₂Me Hal, CF₃

Тиофенолы могут быть заменены на симметричные арилдисульфиды, а гетероциклизация протекает под действием голубого света (450 нм) и O₂.¹¹ Метод не подходит для гетероциклизации 3-замещенных эфиров пропаргиловой кислоты, однако сложноэфирная группа в положении 2 эфиров 1-бензотиофен-2,3-дикарбоновых кислот может быть селективно гидролизована и декарбоксилирована, а также трансформирована в арильную группу с помощью катализируемой Pd или Rh CН-функционализации.¹²



R = H, Hal, Alk, Ar, OH, OMe, NO₂

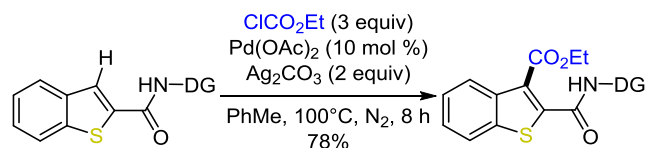
Применение ионных жидкостей стало популярным "зеленым" синтетическим инструментом, пригодным для формирования новых связей C–C, C–S и C–O.¹³ Взаимодействие *o*-иодтиофенолов с тетроновой кислотой в присутствии гидроксида 1-бутил-3-метил-имидазолия ([bmim]OH) в H₂O приводит к бензотиофену, аннелированному с бутиролактоном.



R = H, Me, Cl

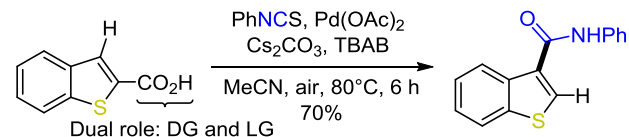
Функционализация положения 3 бензотиофенов

Осуществлено катализируемое Pd CН-этоксикарбонилирование ароматических соединений хлоругольным эфиром, контролируемое направляющей группой (directing group, DG = хинолин-8-ил) в субстрате.¹⁴ Реакция 1-бензотиофен-2-карбоксамидов с этилхлорформиатом в присутствии Pd(OAc)₂ и Ag₂CO₃ приводит к этиловому эфиру 1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты. В работе рассмотрено несколько вариантов удаления направляющей группы, однако все они затрагивают и сложноэфирную группу.



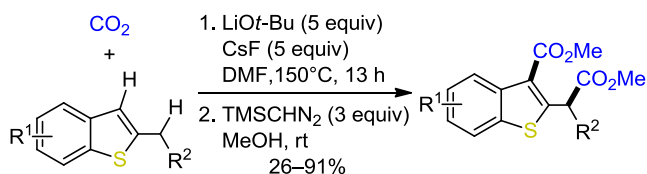
Другим примером использования направляющей группы является катализируемое Pd *o*-карбоксамидирование ароматических- и гетероароматических кислот.¹⁵ Обработка 1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты фенилизотиоцианатом в присутствии Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃ и ТВАВ приводит к 1-бензотиофен-3-карбоксамиду. Карбоксыл-

ная группа играет сразу две важные роли: направляет окислительное палладирование в *ortho*-положение и выступает в качестве уходящей группы (leaving group, LG), элиминируясь сразу после *o*-карбоксамидирования.



Dual role: DG and LG

Разработан эффективный метод двойного CН-карбокислирования углекислым газом производных 2-метилбензотиофена с использованием оснований LiOt-Bu и CsF.¹⁶

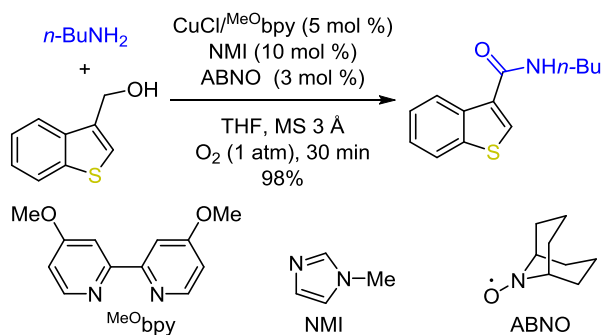


R¹ = H, Me, Hal, OMe, CN, CO₂t-Bu; R² = H, Me, Et

Функционализация положения 3 бензотиофенов (окончание)

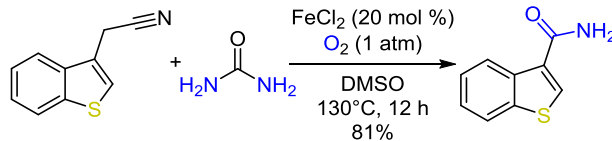
Реакция позволяет проводить модификацию не только 2-метилбензотиофена, но и других 2-метилгетероаренов. Считается, что процесс протекает через карбоксилирование бензильного положения и сопровождается повторным депротонированием группы CH_2 и карбоксилированием тиофена в положении 3, так как реакция 2-изопропилбензотиофена в аналогичных условиях останавливается с образованием 2-(бензотиофен-2-ил)-2,2-диметилуксусной кислоты. Обработка полученных кислот триметилсилилдиазометаном в однократном режиме приводит к соответствующим метиловым эфирам.

Прямое окислительное сочетание спиртов и аминов является перспективной методологией формирования карбоксамидной группы. Аэробное окислительное сочетание 3-(гидроксиметил)бензотиофена с *n*-бутиламином в присутствии многокомпонентной окислительной системы $\text{CuCl}/\text{MeO}^{\text{bpy}}\text{-NMI-ABNO}$ приводит к образованию *N*-бутиламида 1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты с количественным выходом.¹⁷

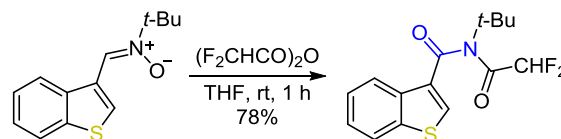


Разработан метод аэробного катализируемого Fe амидирования связи C-CN .¹⁸ 1-Бензотиофен-3-илацето-

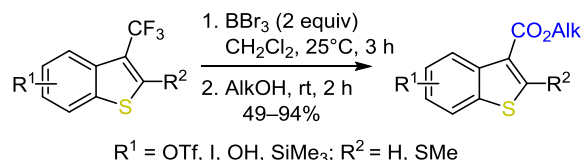
нитрил при нагревании с мочевиной и FeCl_2 в атмосфере O_2 эффективно трансформируется в 1-бензотиофен-3-карбоксамид. Механизм реакции еще предстоит установить, однако с помощью меченого кислорода доказано, что источником атома кислорода карбонильной группы является молекула кислорода.



Представлен новый способ получения амидов, основанный на конденсации *N*-оксида (1-бензотиофен-3-ил-метилден)-*N*-(*tert*-бутил)амин с ангидридами ди- и трифторуксусных кислот с последующей перегруппировкой.¹⁹ Метод открывает доступ к замещенным ациламидам, в том числе *N*-(*tert*-бутил)-*N*-(2,2-дифторацетил)-1-бензотиофен-3-карбоксамиду.



Трифторметильная группа в положении 3 бензотиофенов может быть эффективно трансформирована в сложноэфирную группу бромированием BBr_3 с последующим алкоголизом различными спиртами.²⁰



Материал подготовлен при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70209.

Список литературы

- (a) Mitsumori, S.; Tsuru, T.; Honma, T.; Hiramatsu, Y.; Okada, T.; Hashizume, H.; Kida, S.; Inagaki, M.; Arimura, A.; Yasui, K.; Asanuma, F.; Kishino, J.; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2446. (b) Gyulavári, P.; Szokol, B.; Szabadkai, I.; Brauswetter, D.; Bánhegyi, P.; Varga, A.; Markó, P.; Boros, S.; Illyés, E.; Szántai-Kis, S.; Kerekó, M.; Czudor, S.; Órfi, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3265. (c) Massari, S.; Corona, A.; Distinto, S.; Desantis, J.; Caredda, A.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Felicetti, T.; Cecchetti, V.; Pannecouque, C.; Maccioni, E.; Tramontano, E.; Tabarrini, O. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 55.
- (a) Litvinova, V. A.; Tikhomirov, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 923. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 923.] (b) Litvinova, V. A.; Tikhomirov, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 689. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 689.]
- (a) Tikhomirov, A. S.; Litvinova, V. A.; Andreeva, D. V.; Tsvetkov, V. B.; Dezhenkova, L. G.; Volodina, Y. L.; Kaluzhny, D. N.; Treshalin, I. D.; Schols, D.; Ramonova, A. A.; Moisenovich, M. M.; Shtil, A. A.; Shechekotikhin, A. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *199*, 112294. (b) 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.; Shechekotikhin, A. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *148*, 128.
- Mizukami, A.; Tsugita, M.; Shimora, M.; Tanaka, S.; Hayama, N.; Kimachi, T.; Inamoto, K. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 468.
- Janni, M.; Thirupathi, A.; Arora, S.; Peruncheralathan, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8439.
- Acharya, A.; Kumar, S. V.; Ila, H. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 17116.
- Cheng, B.; Li, Y.; Wang, T.; Zhang, X.; Li, H.; He, Y.; Li, Y.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6794.
- Yan, K.; Yang, D.; Zhang, M.; Wei, W.; Liu, Y.; Tian, L.; Wang, H. *Synlett* **2015**, 1890.
- Wang, Y.; Wu, R.; Zhao, S.; Quan, Z.; Su, Y.; Huo, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1667.
- Xia, X.-F.; Zhang, G.-W.; Zhu, S.-L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2727.
- Ye, L.-M.; Qian, L.; Chen, Y.-Y.; Zhang, X.-J.; Yan, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 550.
- (a) Liu, K.; Jia, F.; Xi, X.; Li, Y.; Zheng, X.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2026. (b) Weber, P.; Rank, C. K.; Yalcinkaya, E.; Dyga, M.; van Lingen, T.; Schmid, R.; Patureau, F. W.; Gooßen, L. J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3925.
- Waseem, M. A.; Ansari, K.; Ibad, F.; Ibad, A.; Singh, J.; Siddiqui, I. R. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4169.
- Liao, G.; Chen, H.-M.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10859.
- Tulichala, R. P.; Shankar, M.; Swamy, K. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4375.
- Shigeno, M.; Sasaki, K.; Nozawa-Kumada, K.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4515.
- Zultanski, S. L.; Zhao, J.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6416.
- Xu, X.; Li, B.; Zhao, Y.; Song, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 331.
- Wang, J.; Weng, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1330.
- Ikeda, M.; Matsuzawa, T.; Morita, T.; Hosoya, T.; Yoshida, S. *Chem.–Eur. J.* **2020**, *26*, 12333.