

СИНТЕЗ 2-ЗАМІЩЕНИХ 5-АРИЛ-3-ГІДРОКСИТІОФЕНІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БРОМОАРИЛЮВАННЯ МЕТИЛ 2-ХЛОРОАКРИЛАТУ, ТА ЇХ ПЕРЕТВОРЕННЯ

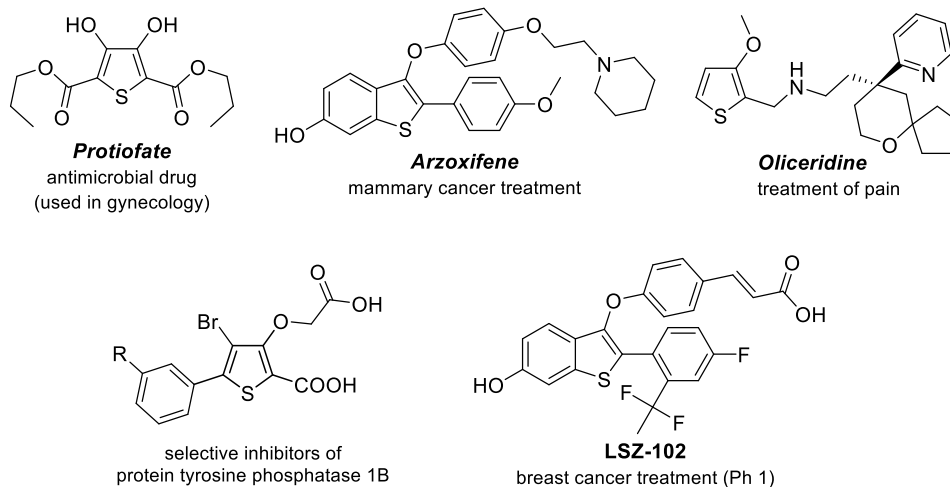
Шегедин М.В., Барабаш О.В., Остап'юк Ю.В.

Львівський національний університет імені Івана Франка,

вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005, Львів, Україна

maksymshehedyn@gmail.com, y.ostapiuk@gmail.com

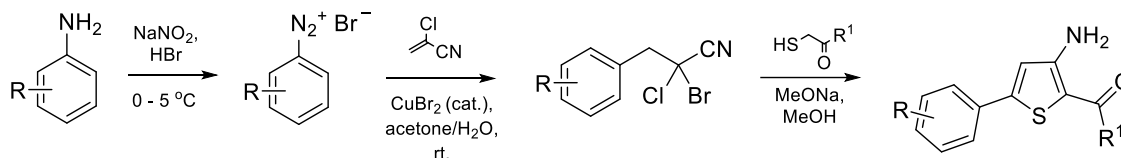
Похідні тіофену є важливим класом гетероциклічних сполук. Багато похідних тіофену знайшли широке застосування [0]. Тіофени володіють широким спектром біологічної активності [0,0], а також вони входять до складу багатьох сучасних функціональних матеріалів [0]. Зокрема, 3-гідрокситіофеновий скафолд міститься в таких препаратах, як протіофат, оліцеридин, арзоксифен.



Деякі заміщені 3-гідрокситіофени знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень або досліджується їх біологічна активність. Зважаючи на це, розробка нових підходів до синтезу похідних 3-гідрокситіофену є актуальним та перспективним напрямом досліджень.

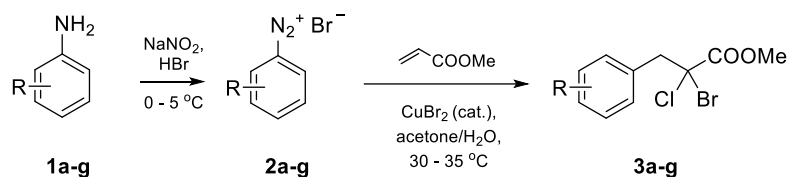
Раніше ми дослідили, що продукти бромоарилювання 2-хлороакрилонітрилу є зручними реагентами для синтезу 2-заміщених 5-арил-3-амінотіофенів [0].

previous work



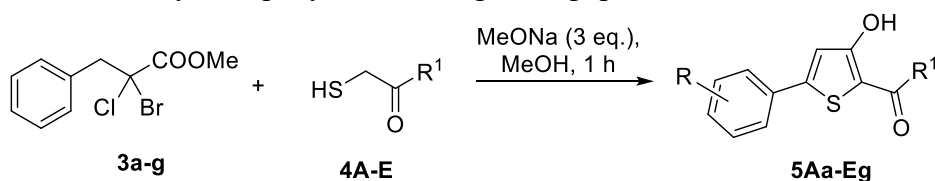
Нам вдалося розробити аналогічний підхід для отримання похідних 5-арил-3-гідрокситіофену. Ми реалізували бромоарилювання метил 2-хлороакрилату та отримали естери 3-арил-2,2-дигалогенопропанових кислот. Арендіазонієві солі ми отримували в умовах класичної реакції діазотування, при взаємодії гідроброміду відповідного аніліну з натрій нітритом за температури 0-5 °С. Було встановлено, що з найвищими виходами продукти бромоарилювання утворюються при взаємодії метил 2-хлороакрилату з арендіазонієвими солями в середовищі ацетон/вода (1.5:1) за присутності каталізатора CuBr_2 (0.5 моль %) при температурі 30–35 °С. Так ми отримали серію метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонатів **3a-g**. Слід зазначити, що при

використанні анілінів з електроноакцепторними замісниками цільові продукти отримано з суттєво вищими виходами. Вагомою перевагою такого підходу є доступність вихідних анілінів, вибір яких забезпечує широку варіативність замісника в арильному фрагменті.



	a	b	c	d	e	f	g
R	H	3-CH ₃	4-CH ₃	4-OCF ₃	4-F	3-CF ₃	3-Ac
Yield	41	56	55	82	67	75	80

Ми розробили підхід до синтезу 2-заміщених 5-арил-3-гідрокситіофенів на основі метил 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонатів **3a-g**. Взаємодія метил 3-арил-2-бromo-2-хлоропропіонатів **3a-g** з функціоналізованими меркаптанами протікає в середовищі метанолу, за присутності метилату натрію, як основи. В результаті реакції отримано низку 2-заміщених 5-арил-3-гідрокситіофенів **5Aa-Eg**. Відомо, що 3-гідрокситіофенам властива кето-енольна таутомерія, однак дані ЯМР ¹H спектроскопії показали, що отримані нами сполуки перебувають в гідрокси формі [0].



R \ R ¹ =		A	B	C	D	E
		OMe	-Me	-NHPH		
a	H	80 %	79 %	89 %	74 %	63 %
b	3-Me	71 %	75 %	78 %	68 %	50 %
c	4-Me	76 %	70 %	77 %	74 %	62 %
d	4-OCF ₃	89 %	86 %	94 %	85 %	82 %
e	4-F	86 %	89 %	92 %	75 %	75 %
f	3-CF ₃	80 %	83 %	88 %	91 %	68 %
g	3-Ac	89 %	89 %	90 %	83 %	75 %

Таким чином, ми розробили зручний і доступний метод синтезу похідних 3-гідрокситіофену на основі продуктів бромоарилування метил 2-хлороакрилату. Показано можливість отримання 3-гідрокситіофенів з різноманітними замісниками у 2-му та 5-му положеннях тіофенового циклу. Така варіативність визначається використаними вихідними анілінами та тіолами. Наявність гідроксильної групи в 3 положенні тіофенового циклу та функційних груп в положенні 2, відкрило широкі можливості для модифікації сполук **5**, та використання їх як будівельних блоків для тіофенвісних сполук. Отримані нами речовини є перспективними для біоскринінгу, та їх важко або навіть неможливо синтезувати іншими методами.

Література:

1. Joule J.A. Five-membered ring systems: thiophenes and selenium/tellurium analogs and benzo analogs // *Adv. Heterocycl. Chem. Elsevier.* – 2020. – Vol. 31. – P. 177-222.
2. Shah R. Therapeutic importance of synthetic thiophene // *Chem. Cent. J.* – 2018. –Vol. 12, №. 1. – P. 1-22.
3. Mishra R. A review on anticancer activities of thiophene and its analogs // *Mini. Rev. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 20, №. 19. – P. 1944-1965.
4. Barbarella G. Synthesis and applications of thiophene derivatives as organic materials // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 123. – P. 105-167.
5. Batsyts S. 2-Bromo-2-chloro-3-arylpropanenitriles as C-3 Synthons for the Synthesis of Functionalized 3-Aminothiophenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. –Vol. 2019, №. 48. – P. 7842-7856.
6. Ostapiuk Y.V. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes // *Synthesis.* – 2022. – Vol. 54, №. 03. – P. 732-740.