

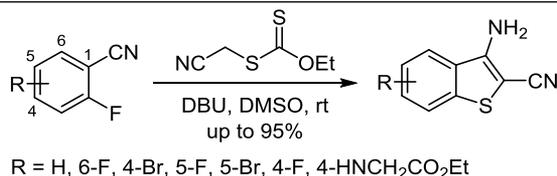
Новый подход к получению 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрилов

Дмитрий С. Иванов^{1*}, Анатолий И. Соколов^{1,2},
Александр Ю. Смирнов^{1,2}, Михаил С. Баранов^{1,2}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва ГСП-7, 117997, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

Поступило 28.11.2023
Принято 12.01.2024



Разработана простая одностадийная методика синтеза 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрилов из коммерчески или синтетически легкодоступных субстратов: *S*-(цианометил)-*O*-этилдитиокарбоната и 2-фторбензонитрилов.

Ключевые слова: 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрилы, 2-фторбензонитрилы, *S*-(цианометил)-*O*-этилдитиокарбонат, *S*-(цианометил)-*O*-этилксантогенат, внутримолекулярная конденсация.

1-Бензотиофеновый скелет является базовым структурным фрагментом ряда антимикробных,^{1,2} противоопухолевых,³ противогрибковых⁴ препаратов, гормональных модуляторов⁵ и антиоксидантов⁶ (рис. 1). Анализ литературных данных⁷ показывает, что достижение биологической активности бензотиофенов происходит преимущественно за счет функционализации по положениям 2 и 3 тиофенового цикла. В связи с этим актуальными становятся новые подходы к получению 2,3-замещенных 1-бензотиофенов, сочетающих функциональные группы различной природы.

Синтез подобных соединений реализуется в основном через тандем реакций нуклеофильное замещение – внутримолекулярная конденсация. В качестве *S*-нуклеофила используют сульфиды,⁸ тиолы⁹ и тиомочевину.¹⁰ Принципиально иным способом является рециклизация 1,2-бензотиазолов под действием карбанионов.¹¹ Однако представленные методы ограничены либо малой доступностью субстратов, либо условиями проведения реакций (микроволновое излучение, низкая толерантность к функциональным группам). В данной работе мы предлагаем простой одностадийный метод получения 3-амино-2-циано-1-бензотиофенов из бензонитрилов и ксантогенатов – коммерчески или синтетически легкодоступных и стабильных на воздухе субстратов.

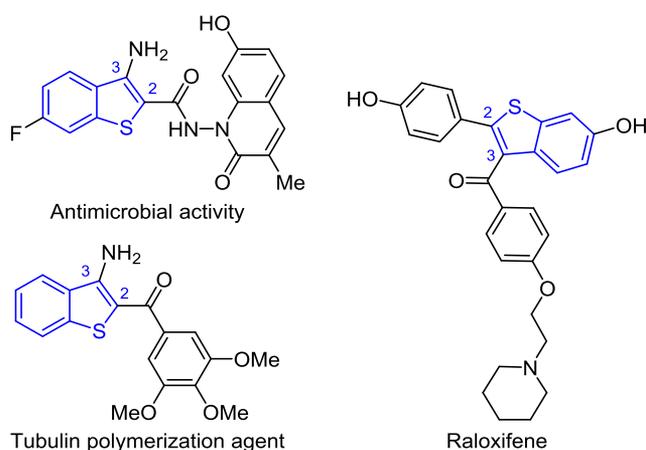
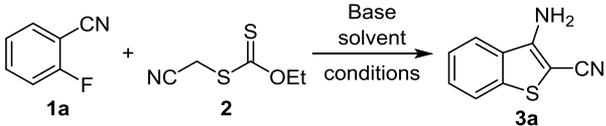


Рисунок 1. Биологически активные производные бензотиофена.

К изучению взаимодействия ксантогенатов с 2-фторбензонитрилами нас побудило образование из 2-хлор-3-цианопиридина аналогов бензотиофена – тиено[2,3-*b*]пиридинов, выявленное нами ранее.¹² Вовлечение более доступных, но менее электронно-дефицитных 2-фторбензонитрилов потребовало более тщательного подбора условий (табл. 1), однако позволило существенно расширить применимость этого подхода.

Таблица 1. Оптимизация синтеза 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрилов


Опыт	Растворитель	Основание (экв.)	Ксантогенат 2, экв.	Время, ч	Выход, * %
1	MeOH	Cs ₂ CO ₃ (1.5)	1.3	1.5	Следы**
2	MeCN	DBU (1.7)	1.5	1.5	20
3	MeCN	Et ₃ N (1.7)	1.5	1.5	Следы**
4	MeCN	DIPEA (1.7)	1.5	1.5	Следы**
5	DMФА	DBU (1.7)	1.5	1.5	–
6	DMФА	Et ₃ N (1.7)	1.5	1.5	–
7	DMФА	DIPEA (1.7)	1.5	1.5	–
8	DMCO	DBU (1.7)	1.5	1.5	38
9	DMCO	Et ₃ N (1.7)	1.5	1.5	22
10	DMCO	DIPEA (1.7)	1.5	1.5	21
11	DMCO	DBU (1.2)	2.5	1.5	13
12	DMCO	DBU (2.7)	2.5	1.5	54
13	DMCO	DBU (4.2)	4	1.5	66
14	DMCO	DBU (4.2)	1+1+1***	6	72
15	DMCO	DBU (4.2)	1+1+1+1***	8	81

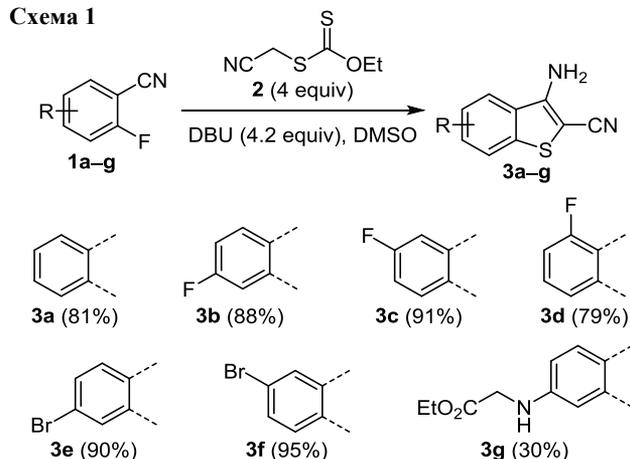
* Выход по данным спектроскопии ЯМР ¹H.

** Выход менее 5%.

*** Дополнительный 1 экв. ксантогената 2 добавляли каждые 2 ч, указано общее время реакции.

В результате оптимизации условий на примере 2-фторбензонитрила (**1a**) мы установили, что реакция не протекает в предложенных ранее условиях,¹² то есть при действии Cs₂CO₃ в MeOH. Получить целевой продукт удалось в полярном апротонном растворителе – DMCO, в присутствии DBU – сильного нуклеофильного основания. Было установлено, что в данных условиях параллельно с образованием целевого продукта наблюдается достаточно быстрое разложение исходного ксантогената **2**, который не обнаруживается методом ТСХ в реакционной смеси уже через 2 ч. Попытки увеличения исходного количества ксантогената **2** приводили к незначительному увеличению выхода, в то время как в смеси сохранялся исходный 2-фторбензонитрил (**1a**). В противовес этому постепенное добавление избытка ксантогената **2** в реакционную смесь позволило достичь полной конверсии нитрила и выхода бензотиофена **3a** 81%. Таким образом, оптимальным оказалось постепенное добавление избытка ксантогената **2** (4 экв. по 1 экв. каждые 2 ч) в реакционную смесь, исходно содержащую избыток основания (4.2 экв. DBU).

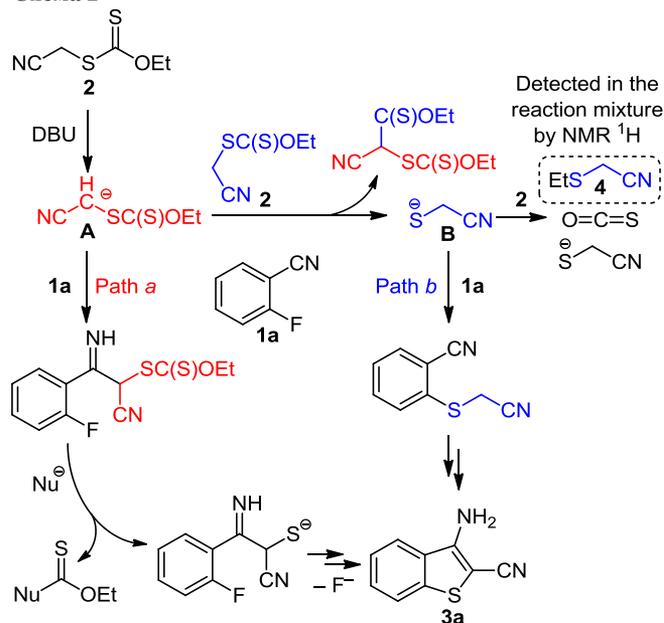
Распространение этой методики на ряд 2-фторбензонитрилов **1a–g** позволило получить бензотиофены **3a–g** с выходами до 95% (схема 1). Исключением стало содержащее донорный заместитель производное **3g**, выход которого составил лишь 30%. Однако выделение непрореагировавшего субстрата показало, что в данном случае наблюдается неполная конверсия, а потому более высокий выход в перспективе может быть

Схема 1

достигнут добавлением дополнительных количеств ксантогената **2**. Отсутствие побочных продуктов указывает на высокую толерантность условий реакции к наличию сложноэфирной и анилиновой функциональных групп, что имеет большое значение для синтеза биологически активных соединений.

Предполагаемый механизм реакции (схема 2) включает образование двух анионных интермедиатов из ксантогената **2**. Карбанион **A** образуется непосредственно из ксантогената **2** под действием сильного основания. Его действие на другую молекулу ксантогената **2** приводит к тиолату **B**, который, помимо основной реакции, способен участвовать в побочном процессе деградации ксантогената **2**. Это косвенно подтверждается обнаружением тиоэфира **4** в реакционной смеси методами спектроскопии ЯМР ¹H. Для интермедиатов **A** и **B** возможны два пути протекания реакции, приводящие к образованию целевого продукта **3a**.

Первый путь образования бензотиофена (путь *a*) начинается с нуклеофильной атаки карбаниона **A** на

Схема 2

нитрильную группу субстрата **1a**. Аналогичные процессы с участием интермедиата **A** на примере карбонильных соединений описаны в литературе.¹³ Образующийся интермедиат **A** содержит дитиокарбонатную группу, которая под действием нуклеофила элиминирует тиолат-ион. Роль нуклеофила могут выполнять интермедиаты **A**, **B** или другие анионы, присутствующие в реакционной смеси. Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное замещение приводит к продукту **3a**.

Второй путь (путь *b*) реализуется через нуклеофильное замещение с участием интермедиата **A** и последующую внутримолекулярную циклизацию по Торпу–Циглеру с образованием целевого бензотиофена **3a**. Таким образом, два возможных пути реакции отличаются последовательностью образования связей C–C и C–S тиофенового цикла. Предположение об участии ксантогената **2** в нескольких процессах позволяет объяснить, почему постепенное добавление ксантогената **2** обеспечивает больший выход, чем его однократное введение. При однократном добавлении ксантогената **2** большая его часть деградирует до продукта **4** или других побочных веществ и не приводит к образованию бензотиофена **3a**.

Таким образом, нами разработана простая методика получения 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрилов из легкодоступных реагентов. Предложенный синтетический подход не требует особых условий реакции и демонстрирует толерантность к ряду функциональных групп, а потому может быть использован для получения разнообразных сложнозамещенных биологически активных соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборах Bruker Avance III 800 (800 и 201 МГц соответственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃, внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C; CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе TripleTOF 5600+. AV Sciex, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегранные растворители. *S*-(цианометил)-*O*-этилксантогенат (**2**) получен по литературной методике.¹⁴

S-(Цианометил)-*O*-этилксантогенат (2). В 100 мл Me₂CO растворяют 6.50 г (40.6 моль) *O*-этилксантогената калия. Раствор охлаждают до 0°C (на ледяной бане) и при интенсивном перемешивании в течение 3 мин прикапывают 2.55 г (2.1 мл, 33.8 моль) хлор-ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем упаривают на роторном испарителе. Остаток растворяют в 100 мл EtOAc, обрабатывают 100 мл H₂O, затем насы-

щенным раствором NaCl (3 × 50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Раствор упаривают, продукт очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 9:1). Выход 5.05 г (76%), прозрачное бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (800 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.72 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 3.89 (2H, с, CH₂); 1.47 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃). Спектральные данные совпадают с литературными.¹⁵

Оптимизация синтеза 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрила (3a) (табл. 1). В 1 мл соответствующего растворителя растворяют 10 мг (83 мкмоль, 1 экв.) 2-фторбензонитрила **1a**, добавляют указанные количества ксантогената **2** и основания, реакционную смесь перемешивают в течение указанного времени. В опытах 14 и 15 (табл. 1) ксантогенат **2** добавляют к реакционной смеси порционно: по 1 экв. три и четыре раза соответственно с интервалами в 2 ч. Ход реакции контролируют по исчезновению ксантогената **2** в реакционной смеси методом ТСХ (элюент гексан–EtOAc, 9:1, *R*_f 0.22). После указанного промежутка времени реакционную смесь разбавляют 50 мл насыщенного раствора NaCl, экстрагируют 50 мл EtOAc. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, полностью упаривают на роторном испарителе и анализируют методами спектроскопии ЯМР ¹H. Выход продукта определяют, принимая сумму интегральных интенсивностей 2-фторбензонитрила **1a** и продукта **3a** в области 7.89–8.15 м. д. за 100%. В опытах 8–15 в спектрах ЯМР ¹H обнаруживается тиоэфир **4**. Спектр ЯМР ¹H для реакционной смеси опыта 12 приведен в файле сопроводительных материалов.

2-(Этилсульфанил)ацетонитрил (4). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.74 (2H, с, CH₂); 2.69 (2H, к, *J* = 7.4, CH₂); 1.24 (3H, т, *J* = 7.4, CH₃). Спектральные данные совпадают с литературными данными.¹⁶

Получение 3-амино-1-бензотиофен-2-карбонитрилов 3a–g (общая методика). В 2 мл ДМСО растворяют 0.83 ммоль (1 экв.) соответствующего 2-фторбензонитрила **1a–g**, к смеси добавляют раствор 133 мг (0.83 ммоль, 1 экв.) ксантогената **2** в 1 мл ДМСО и 529 мг (3.47 ммоль, 4.2 экв.) DBU. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, каждые 2 ч добавляя дополнительную порцию (133 мг, 0.83 ммоль, 1 экв.) ксантогената **2**. Общее количество добавленного ксантогената **2** составляет 4 экв., а время реакции – 8 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 50 мл EtOAc, обрабатывают насыщенным раствором KCl (5 × 50 мл) для удаления ДМСО и водорастворимых примесей, сушат над Na₂SO₄. Раствор упаривают, продукт очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 9:1 для бензотиофенов **3a–f** и 3:1 для бензотиофена **3g**).

3-Амино-1-бензотиофен-2-карбонитрил (3a). Выход 144 мг (81%), серый порошок, т. пл. 157–159°C. Спектр ЯМР ¹H (800 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.10 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.87 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.56–7.52 (1H, м, H Ar); 7.47–7.41 (1H, м, H Ar); 7.11 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (201 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.:

152.2; 138.9; 130.2; 128.6; 124.5; 123.1; 122.8; 116.2; 72.4. Найдено, m/z : 175.0325 $[M+H]^+$. $C_9H_7N_2S$. Вычислено, m/z : 175.0324. Спектральные характеристики и температура плавления совпадают с литературными данными.¹⁰

3-Амино-6-фтор-1-бензотиафен-2-карбонитрил (3b).

Выход 140 мг (88%), желтый порошок, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.14 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 5.2$, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 2.4$, H Ar); 7.35 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 9.0$, $J = 2.4$, H Ar); 7.16 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 162.5 (д, $J = 246.6$); 151.7; 140.4 (д, $J = 11.3$); 127.1; 124.7 (д, $J = 9.7$); 115.9; 113.5 (д, $J = 24.5$); 109.4 (д, $J = 26.3$); 72.4. Найдено, m/z : 193.0231 $[M+H]^+$. $C_9H_6FN_2S$. Вычислено, m/z : 193.0230.

3-Амино-5-фтор-1-бензотиафен-2-карбонитрил (3c).

Выход 144 мг (91%), желтый порошок, т. пл. 179–181°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, д, д, $J = 9.8$, $J = 2.6$, H Ar); 7.94 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 4.8$, H Ar); 7.45 (1H, д, д, д, $J = 8.9$, $J = 8.9$, $J = 2.6$, H Ar); 7.11 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 160.1 (д, $J = 240.9$); 151.6 (д, $J = 4.1$); 134.5; 131.3 (д, $J = 9.4$); 125.1 (д, $J = 8.9$); 117.2 (д, $J = 25.1$); 115.7; 108.5 (д, $J = 24.2$); 74.7. Найдено, m/z : 193.0230 $[M+H]^+$. $C_9H_6FN_2S$. Вычислено, m/z : 193.0230.

3-Амино-4-фтор-1-бензотиафен-2-карбонитрил (3d).

Выход 125 мг (79%), желтый порошок, т. пл. 122–124°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.71 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.54 (1H, д, д, д, $J = 8.1$, $J = 7.9$, $J = 4.9$, H Ar); 7.21 (1H, д, д, $J = 11.8$, $J = 7.9$, H Ar); 6.77 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 158.2 (д, $J = 252.7$); 150.1 (д, $J = 3.6$); 141.3 (д, $J = 4.9$); 130.0 (д, $J = 7.9$); 119.7 (д, $J = 3.9$); 118.5 (д, $J = 14.6$); 115.3; 110.4 (д, $J = 19.2$); 73.7. Найдено, m/z : 193.0232 $[M+H]^+$. $C_9H_6FN_2S$. Вычислено, m/z : 193.0230.

3-Амино-6-бром-1-бензотиафен-2-карбонитрил (3e).

Выход 188 мг (90%), желтый порошок, т. пл. 221–223°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, д, $J = 1.8$, H Ar); 8.03 (1H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.62 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, H Ar); 7.17 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 151.7; 140.5; 129.3; 127.7; 125.6; 124.4; 122.1; 115.8; 73.2. Найдено, m/z : 252.9427 $[M+H]^+$. $C_9H_6BrN_2S$. Вычислено, m/z : 252.9430.

3-Амино-5-бром-1-бензотиафен-2-карбонитрил (3f).

Выход 199 мг (95%), желтый порошок, т. пл. 184–186°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.40 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.69 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.9$, H Ar); 7.16 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 151.1; 137.8; 131.9; 131.1; 125.4; 125.1; 117.8; 115.6; 74.2. Найдено, m/z : 252.9423 $[M+H]^+$. $C_9H_6BrN_2S$. Вычислено, m/z : 252.9430.

Этил(3-амино-2-циано-1-бензотиафен-6-ил)глицинат (3g). Выход 68 мг (30%), коричневатый порошок, т. пл. 135–137°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.76 (1H, д, $J = 8.8$, H Ar); 6.91–6.68 (4H, м, H Ar, NH₂); 6.56 (1H, уш. с, NH); 4.13 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 3.98 (2H, уш. с, CH₂); 1.20 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО), δ , м. д.: 170.7; 152.6; 149.4; 141.4; 123.2; 120.4; 117.1; 112.8; 102.1; 67.8; 60.4; 44.4; 14.1. Найдено, m/z : 276.0810 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{14}N_3O_2S$. Вычислено, m/z : 276.0801.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР 1H , ^{13}C и масс-спектры высокого разрешения синтезированных соединений, а также спектр ЯМР 1H реакционной смеси опыта 12 (табл. 1) оптимизации синтеза 3-амино-1-бензотиафен-2-карбонитрила (3a), доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 20-73-10195.

Список литературы

- Nagesh, H.; Padmashali, B.; Sandeep, C.; Yuvaraj, T. C. M.; Siddesh, M. B.; Mallikarjuna, S. M. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2014**, 28(2), 6.
- Naganagowda, G.; Padmashali, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, 185, 1691.
- Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Preti, D.; Fruttarolo, F.; Pavani, M. G.; Tabrizi, M. A.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Di Cristina, A.; Balzarini, J.; Hadfield, J. A.; Brancale, A.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2273.
- Pinto, E.; Queiroz, M.-J. R. P.; Vale-Silva, L. A.; Oliveira, J. F.; Begouin, A.; Begouin, J.-M.; Kirsch, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8172.
- Khovidhunkit, W.; Shoback, D. M. *Ann. Intern. Med.* **1999**, 130, 431.
- Saravanan, G.; Alagarsamy, V.; Chinnasamy, A.; Prakash, R. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2010**, 2, 8386.
- Keri, R. S.; Chand, K.; Budagumpi, S.; Balappa Somappa, S.; Patil, S. A.; Nagaraja, B. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 1002.
- Beck, J. R.; Yahner, J. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3440.
- Loidreau, Y.; Dubouilh-Benard, C.; Marchand, P.; Nourrisson, M.-R.; Duflos, M.; Buquet, C.; Corbière, C.; Besson, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 1187.
- Loidreau, Y.; Marchand, P.; Dubouilh-Benard, C.; Nourrisson, M.-R.; Duflos, M.; Lozach, O.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 171.
- Carrington, D. E. L.; Clarke, K.; Scrowston, R. M. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3903.
- Sokolov, A. I.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4350.
- Tanaka, K.; Ono, N.; Kubo, Y.; Kaji, A. *Synthesis* **1979**, 890.
- Abdellaoui, H.; Chen, X.; Xu, J. *Synthesis* **2017**, 49, 2250.
- Huang, Z.; Xu, J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 15114.
- <https://scifinder-n.cas.org/searchDetail/substance/655e066225b43e48fc8741ae/substanceSpectra>