

УДК 547.728:547.594.4

С. Г. МИХАЛЁНОК, Д. А. ЛИТВИНОВ, В. С. БЕЗБОРОДОВ

## ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛБЕНЗОФУРАНОВ

Белорусский государственный технологический университет

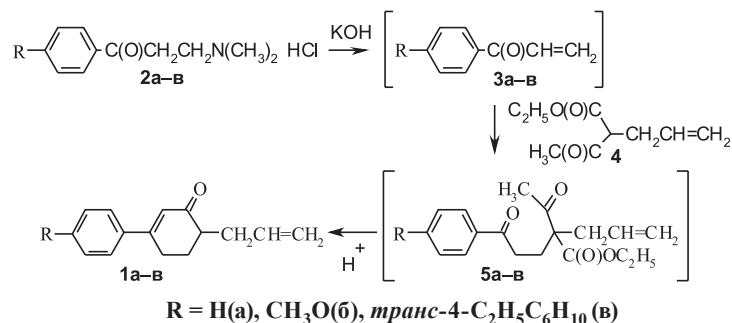
(Поступила в редакцию 25.02.2014)

Замещенные метилбензофураны широко распространены в природе и находят применение в фармацевтической промышленности для получения противоопухолевых, противогрибковых, противовирусных препаратов, других биологически активных антагонистов, лигандов, предназначенных для лечения различных видов заболеваний [1–3].

Как правило, методы синтеза этих соединений включают циклизацию *орто*-аллилзамещенных фенолов, используя различные катализаторы [4] или дегидрогалогенирование замещенных 2-иодметил-2,3-дигидробензофуранов, образующихся при обработке замещенных *орто*-аллилфенолов иодом [5]. К сожалению, трудоемкий и многостадийный синтез *орто*-аллилзамещенных фенолов, использование дорогостоящих катализаторов и необходимость проведения дополнительных реакций, небольшой выход целевых продуктов ограничивают применение данных методов для получения замещенных метилбензофуранов.

Известно, что *орто*-алкилфенолы с высоким выходом могут быть получены ароматизацией соответствующих циклогекс-2-енонов [6]. В развитие данных исследований представляло интерес синтезировать замещенные 6-аллилциклогекс-2-еноны и изучить возможность получения на их основе замещенных метилбензофуранов.

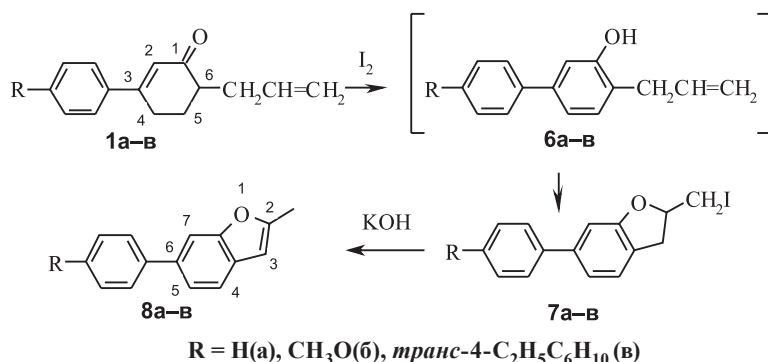
6-Аллил-3-арилциклогекс-2-еноны **1а–в** синтезировали взаимодействием арилвинилкетонов **3а–в**, генерируемых *in situ* из соответствующих солей Манниха **2а–в**, с 2-аллилацетоуксусным эфиром **4** в кипящем диоксане в присутствии оснований. Образующиеся в результате присоединения по Михаэлю 1,5-дикетоны **5а–в** претерпевают внутримолекулярную альдольно-кратоновую конденсацию, приводящую к образованию соответствующих циклогексенонов **1а–в**. Следует отметить, что осуществление данного процесса в присутствии такого основания как гидроокись калия в диоксане позволило получить целевые продукты с выходами 71–83 % без выделения промежуточных веществ, а также без применения различных вспомогательных веществ или межфазных катализаторов.



Ароматизацию 6-аллил-3-арилциклогекс-2-енонов **1а–в** осуществляли под действием иода в кипящем изопропиловом спирте. При этом процесс ароматизации протекал однозначно с образованием промежуточных замещенных *орто*-аллилфенолов **ба–в**, которые *in situ* под действием

иода претерпевали циклизацию, приводящую с выходом более 85 % к замещенным 2-иодметил-2,3-дигидробензофуранам **7a–в**.

Проведенные далее исследования показали, что 2-иодметил-2,3-дигидробензофураны **7a–в** при нагревании со щелочью в изопропиловом спирте легко дегидроиодируются и превращаются с выходом 88–95 % в соответствующие замещенные 2-метилбензофураны **8a–в**.



Строение всех синтезированных соединений **1a–в**, **7a–в**, **8a–в** подтверждено данными <sup>1</sup>H ЯМР спектров. Так, в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах 6-аллил-3-арилциклогекс-2-енонов **1a–в** в области 6.42 м. д. наблюдается синглетный сигнал протона (H-2) в α-положении к карбонильной группе. В областях 2.90–2.68 и 1.94–1.84 м.д. и при 2.40 м. д. проявляются сигналы протонов циклогекс-2-енонового фрагмента в виде группы мультиплетов. В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах 2-иодметил-2,3-дигидробензофуранов **7a–в** отличительные сигналы проявляются в областях 7.18–7.00 и 3.50–3.06 м.д. и при 4.62 м.д. Сигналы протонов замещенных 2-метилбензофуранов **8a–в** в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах проявляются при 7.61, 7.47, 7.40 и 6.38 м. д.

Таким образом, как следует из результатов проведенных исследований, использование замещенных 6-аллилциклогекс-2-енонов **1a–в** и аналогичных им соединений позволяет значительно упростить синтетическую схему получения замещенных метилбензофуранов и получать их с высоким выходом из доступного сырья.

Несомненно, что данный эффективный метод получения замещенных метилбензофуранов может быть использован для получения разнообразных фармакологических, биологически активных препаратов, предназначенных для лечения различных видов заболеваний.

**Экспериментальная часть.** Чистоту и структуру синтезированных соединений подтверждали данными элементного анализа. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР растворов веществ в CDCl<sub>3</sub> записывали на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан.

**6-Аллил-3-[4-(транс-4-этилциклогексил)фенил]циклогекс-2-енон 1в.** Смесь 0,1 моль гидрохлорида 3-(*N,N*-диметиламино)-1-[4-(транс-4-этилциклогексил)фенил]пропан-1-она **3**, 0,11 моль 2-аллилацетоуксусного эфира **4** и 0,25 моль едкого кали нагревали в 100 мл диоксана в колбе с обратным холодильником в течение 2,5 ч при температуре 94 °С. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли 5%-ным раствором серной кислоты до pH 5–6. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, кристаллизовали из этилацетата. Выход 80 %. Т.пл. 76,4–77,9 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (2H, д, *J*=7.9 Гц, H<sub>фенил-орто к енону</sub>); 7.25 (2H, д, *J*=7.9 Гц, H<sub>фенил-орто к циклогексилу</sub>); 6.42 (1H, с, H<sub>енон-2</sub>); 5.82 (1H, м, CH=CH<sub>2</sub>); 5.13–5.05 (2H, м, CH<sub>2</sub>=CH); 2.90–2.68 (2H, м, H<sub>енон-4</sub>); 2.50 (1H, т, *J*=12.3 Гц, H<sub>Су-1</sub>); 2.40 (1H, м, H<sub>енон-6</sub>); 2.28–2.12 (2H, м, CH<sub>2аллил</sub>); 1.94–1.82 (6H, м, H<sub>енон-5</sub>, H<sub>Су-2,6</sub>); 1.52–1.06 (7H, м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, H<sub>Су-3,4,5</sub>); 0.91 (3H, т, *J*=7.2 Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

Найдено, %: С 85.37; Н 9.21. С<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O. Вычислено, %: С 85.66; Н 9.38.

Аналогично получали следующие вещества.

**6-Аллил-3-фенилциклогекс-2-енон 1а.** Выход 73 %. Т.пл. 66,3–67,9 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (2H, д, *J*=7.9 Гц, H<sub>фенил-орто к енону</sub>); 7.38 (3H, м, H<sub>фенил-мета, пара к енону</sub>); 6.42 (1H, с, H<sub>енон-2</sub>); 5.82 (1H, м, CH=CH<sub>2</sub>); 5.13–5.05 (2H, м, CH<sub>2</sub>=CH); 2.90–2.68 (2H, м, H<sub>енон-4</sub>); 2.40 (1H, м, H<sub>енон-6</sub>); 2.28–2.12 (2H, м, CH<sub>2аллил</sub>); 1.94–1.84 (2H, м, H<sub>енон-5</sub>).

Найдено, %: С 84.68; Н 7.53. С<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O. Вычислено, %: С 84.87; Н 7.60.

**6-Аллил-3-(4-метоксифенил)циклогекс-2-енон 1б.** Выход 71 %. Т.пл. 72,5–73,7 °С.

<sup>1</sup>Н ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к енону); 6.93 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к CH<sub>3</sub>O); 6.42 (1H, с, H<sub>енон</sub>-2); 5.82 (1H, м, CH=CH<sub>2</sub>); 5.13–5.05 (2H, м, CH<sub>2</sub>=CH); 3.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 2.90–2.68 (2H, м, H<sub>енон</sub>-4); 2.40 (1H, м, H<sub>енон</sub>-6); 2.28–2.12 (2H, м, CH<sub>2</sub>аллил.); 1.94–1.84 (2H, м, H<sub>енон</sub>-5).

Найдено, %: С 79.02; Н 7.36. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.31; Н 7.49.

**2-(Иодметил)-6-[4-(транс-4-этилциклогексил)фенил]-2,3-дигидробензофуран 7в.** 2 г 6-Аллилциклогекс-2-енона **1в**, 1,7 г иода в 10 мл изопропилового спирта кипятили с обратным холодильником 2 ч, охлаждали, разбавляли 100 мл воды. Продукт отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 90 %. Разлагается при плавлении.

<sup>1</sup>Н ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (2H, д, J=7.7 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к 2,3-дигидробензофурану); 7.25 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к циклогексилу); 7.18 (1H, д, J=7.4 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-5); 7.09 (1H, д, J=7.4 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-4); 7.00 (1H, с, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-7); 4.92 (1H, квинт., J=5.1 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-2); 3.30–3.50 (3H, м, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-3, CH<sub>2</sub>I); 3.06 (1H, дд, J=9.7 Гц, J=6.1 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-3); 2.50 (1H, т, J=12.3 Гц, H<sub>Сy</sub>-1); 1.94–1.82 (4H, м, H<sub>Сy</sub>-2,6); 1.52–1.06 (7H, м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, H<sub>Сy</sub>-3,4,5); 0.91 (3H, т, J=7.2 Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

Найдено, %: С 62.12; Н 6.15. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>IO. Вычислено, %: С 61.89; Н 6.10.

Аналогично получали следующее.

**2-(Иодметил)-6-фенил-2,3-дигидробензофуран 7а.** Выход 85 %. Разлагается при плавлении.

<sup>1</sup>Н ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (2H, д, J=7.7 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к 2,3-дигидробензофурану); 7.38 (3H, м, H<sub>фенил</sub>-мета, пара к 2,3-дигидробензофурану); 7.18 (1H, д, J=7.4 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-5); 7.09 (1H, д, J=7.4 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-4); 7.00 (1H, с, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-7); 4.92 (1H, квинт., J=5.1 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-2); 3.30–3.50 (3H, м, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-3, CH<sub>2</sub>I); 3.06 (1H, дд, J=9.7 Гц, J=6.1 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-3).

Найдено, %: С 53.81; Н 3.94. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IO. Вычислено, %: С 53.59; Н 3.90.

**2-(Иодметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дигидробензофуран 7б.** Выход 85 %. Разлагается при плавлении.

<sup>1</sup>Н ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к 2,3-дигидробензофурану); 7.18 (1H, д, J=7.4 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-5); 7.09 (1H, д, J=7.4 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-4); 7.00 (1H, с, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-7); 6.93 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к CH<sub>3</sub>O); 4.92 (1H, квинт., J=5.1 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-2); 3.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.30–3.50 (3H, м, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-3, CH<sub>2</sub>I); 3.06 (1H, дд, J=9.7 Гц, J=6.1 Гц, H<sub>2,3-дигидробензофуран</sub>-3).

Найдено, %: С 52.76; Н 4.20. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.48; Н 4.13.

**2-Метил-6-[4-(транс-4-этилциклогексил)фенил]бензофуран 8в.** 1,5 г 2-(иодметил)-2,3-дигидробензофурана, 1 г КОН в 10 мл изопропилового спирта кипятили с обратным холодильником в течение часа, охлаждали, разбавляли 50 мл воды. Продукт отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 95 %. Т.пл. 113,8–115,8 °С.

<sup>1</sup>Н ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.61 (1H, с, H<sub>бензофуран</sub>-7); 7.54 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к бензофурану); 7.47 (1H, д, J=7.9 Гц, H<sub>бензофуран</sub>-4); 7.41 (1H, д, J=7.9 Гц, H<sub>бензофуран</sub>-5); 7.28 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к циклогексилу); 6.38 (1H, с, H<sub>бензофуран</sub>-3); 2.51 (1H, т, J=12.3 Гц, H<sub>Сy</sub>-1); 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>-бензофуран); 1.94–1.82 (4H, м, H<sub>Сy</sub>-2,6); 1.52–1.06 (7H, м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, H<sub>Сy</sub>-3,4,5); 0.91 (3H, т, J=7.2 Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

Найдено, %: С 86.52; Н 8.17. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O. Вычислено, %: С 86.75; Н 8.23.

Аналогично получали:

**2-Метил-6-фенилбензофуран 8а.** Выход 89 %. Т.пл. 52,1–54,1 °С.

<sup>1</sup>Н ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.61 (1H, с, H<sub>бензофуран</sub>-7); 7.57 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к бензофурану); 7.47 (1H, д, J=7.9 Гц, H<sub>бензофуран</sub>-4); 7.41 (1H, д, J=7.9 Гц, H<sub>бензофуран</sub>-5); 7.42 (3H, м, H<sub>фенил</sub>-мета, пара к бензофурану); 6.38 (1H, с, H<sub>бензофуран</sub>-3); 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>-бензофуран).

Найдено, %: С 86.75; Н 5.73. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O. Вычислено, %: С 86.51; Н 5.81.

**2-Метил-6-(4-метоксифенил)бензофуран 8б.** Выход 88 %. Т.пл. 63,2–65,2 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР спектр (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.61 (1H, с, H<sub>бензофуран</sub>-7); 7.43 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к бензофурану); 7.47 (1H, д, J=7.9 Гц, H<sub>бензофуран</sub>-4); 7.39 (1H, д, J=7.9 Гц, H<sub>бензофуран</sub>-5); 6.98 (2H, д, J=7.9 Гц, H<sub>фенил</sub>-орто к CH<sub>3</sub>O); 6.38 (1H, с, H<sub>бензофуран</sub>-3); 3.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>-бензофуран).  
Найдено, %: С 80.46; Н 5.85. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 80.65; Н 5.92.

### Литература

1. Teo C. C., Kon O. L., Sim K. Y., Ng S. C. // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35, N8. P. 1330–1339.
2. Gfesser G. A., Faghih R., Bennani Y. L., Curtis M. P., Esbenshade T. A., Hancock A. A., Cowart M. D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15, N 10. P. 2559–2563.
3. Hocke C., Prante O., Lober S., Hubener H., Gmeiner P., Kuwert T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14, N 15. P. 3963–3966.
4. Zhang Y. J., Wang Y. G. // Appl. Organometal. Chem. 2012. Vol. 26, N 5. P. 212–216.
5. Yadav A. K., Singh B. K., Singh N., Tripathi R. P. // Tetrahedron Letters. 2007. Vol. 48, N 38. P. 6628–6632.
6. Downes A. M., Gill N. S., Lions F. // J. Am. Chem. Soc. 1950. Vol. 72, N 8. P. 3464–3467.

S. G. MIKHALYONOK, D. A. LITVINAU, V. S. BEZBORODOV

### AN EFFICIENT METHOD OF THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-METHYLBENZOFURANS

#### Summary

The efficient method for synthesis of substituted 2-methylbenzofurans based on aromatization of 3-substituted-6-allylcyclohex-2-enones in the presence of iodine with subsequent potassium hydroxide treatment of 2-iodomethyl-2,3-dihydro-benzofuran intermediates, has been described.