

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20573**

(13) **С1**

(46) **2016.12.30**

(51) МПК

C 07D 307/79 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ
2-МЕТИЛБЕНЗОФУРАНОВ**

(21) Номер заявки: а 20130706

(22) 2013.06.05

(43) 2015.02.28

(71) Заявитель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Безбородов Владимир Степанович; Михаленок Сергей Георгиевич; Литвинов Дмитрий Анатольевич (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(56) YADAV A.K. et al. Tetrahedron Letters. - 2007. - V. 48. - Is. 38. - P. 6628-6632.
ZHANG Y. J. et al. Appl. Organometal. Chem. - 2012. - V. 26. - Is. 5. - P. 212-216.
МЕРЗЛОВ С.В. и др. Вестник Челябинского университета: Серия 4. - 2001. - № 1. - С. 46-57.
EP 0338782 A1, 1989.
US 5919955 A, 1999.
US 5087638 A, 1992.
SU 203696, 1967.

(57)

Способ получения 6-замещенных 2-метилбензофуранов, включающий синтез 6-замещенных 2-йодметил-2,3-дигидробензофуранов, **отличающийся** тем, что в качестве исходного сырья используют 3-замещенные 6-аллилциклогекс-2-еноны, которые кипятят в спиртовой среде или в воде в присутствии йода, а полученные 6-замещенные 2-йодметил-2,3-дигидробензофураны дегидрогалогенируют под действием оснований.

Изобретение относится к области органической химии и представляет собой способ получения 6-замещенных 2-метилбензофуранов, которые распространены в природе и находят широкое применение в фармацевтической промышленности для получения противоопухолевых, противогрибковых, противовирусных препаратов, других биологически активных антагонистов, лигандов, предназначенных для лечения различных видов заболеваний.

Известен способ получения замещенных метилбензофуранов из соответствующих орто-аллилзамещенных фенолов, используя селенсодержащие полимеры [1]. Однако трудоемкий и многостадийный синтез орто-аллилзамещенных фенолов, использование дорогостоящих селенсодержащих полимеров и необходимость проведения дополнительных реакций с целью получения целевых продуктов, ограничивают применение данного метода для получения замещенных метилбензофуранов.

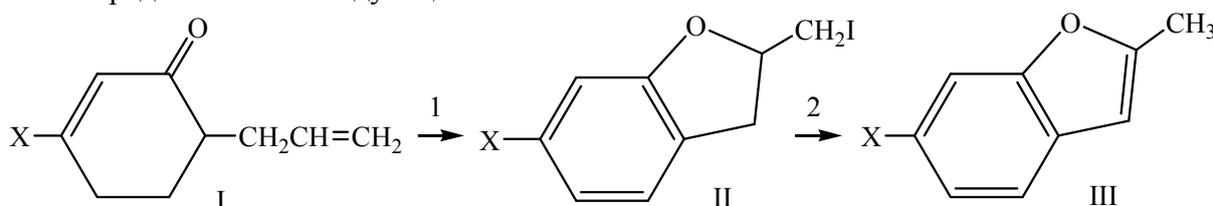
Наиболее близким по технической сущности и достигаемым результатам является способ получения замещенных метилбензофуранов, заключающийся в нагревании орто-

аллилзамещенных фенолов в воде в присутствии йода [2]. Способ включает получение орто-аллилзамещенных фенолов, замещенных 2-йодметил-2,3-дигидробензофуранов и затем их дегидрогалогенирование в присутствии 1,8-диазацикло[5,4,0]ундец-7-ен (ДБУ), сопровождающееся образованием соответствующих 2-метилбензофуранов. Недостатками данного метода являются: трудоемкий и многостадийный синтез орто-аллилзамещенных фенолов, небольшой выход целевых продуктов. Указанные недостатки ограничивают применение данного способа для промышленного производства замещенных метилбензофуранов.

Задачей данного изобретения является разработка способа получения замещенных метилбензофуранов, характеризующегося меньшим числом стадий (двухстадийный способ) и использованием доступного сырья.

Поставленная задача решается тем, что способ получения 6-замещенных 2-метилбензофуранов включает синтез замещенных 2-йодметил-2,3-дигидробензофуранов отличающийся тем, что в качестве исходного сырья используют замещенные 6-аллилциклогекс-2-еноны (I) с последующим их кипячением в спиртовой среде или в воде в присутствии йода и затем дегидрогалогенированием замещенных 2-йодметил-2,3-дигидробензофуранов (II) под действием оснований.

Синтез 6-замещенных 2-метилбензофуранов из замещенных 6-аллилциклогекс-2-енонов представлен на следующей схеме:



X=CH₃(а), C₆H₅(б), транс-4-Н₅С₂С₆Н₁₀С₆Н₄(в).

1. I₂, изопропиловый спирт; 2. КОН или алкоголяты калия, натрия, триэтиламин.

Пример 1.

2-Йодметил-6-фенил-2,3-дигидробензофуран (II б).

Реакционную смесь, состоящую из 3,0 г (0,014 моль) 6-аллил-3-фенилциклогекс-2-енона, 3,8 г (0,015 моль) йода в 50 мл изопропилового спирта кипятили в течение 7 ч, охлаждали, разбавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором бисульфита натрия, водой, сушили безводным сульфатом магния. Остаток, полученный после отгонки растворителя, очищали хроматографически на колонке с силикагелем (элюент - гексан: этилацетат - 15:1). Масляный продукт, выход 3 г (0,009 моль) 64 %, использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

Пример 2а.

2-Метил-6-фенилбензофуран (III б).

Смесь 3 г (0,009 моль) 2-йодметил-6-фенил-2,3-дигидробензофурана (II б), 2,1 г (2,9 мл) (0,02 моль) триэтиламина в 50 мл изопропилового спирта и 3 мл воды кипятили в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли разбавленным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Остаток, полученный после отгонки растворителя, очищали хроматографически на колонке с силикагелем (элюент - гексан: этилацетат - 25:1). Выход продукта (бесцветное масло) 1,35 г (0,0065 моль), 72,2 %.

Пример 2б.

2-Метил-6-фенилбензофуран (III б).

Смесь 3 г (0,009 моль) 2-йодметил-6-фенил-2,3-дигидробензофурана (II б), 0,7 г (0,0125 моль) КОН в 50 мл изопропилового спирта и 3 мл воды кипятили в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли разбавленным раствором соляной кислоты и

BY 20573 C1 2016.12.30

экстрагировали этилацетатом. Остаток, полученный после отгонки растворителя, очищали хроматографически на колонке с силикагелем (элюент - гексан: этилацетат - 25:1). Выход продукта (бесцветное масло) 1,45 г (0,007 моль), 77,8 %. Масс-спектр (EI) m/z 208. ^1H ЯМР(δ , CDCl_3) 7,64-7,62 (м, 3H, Ar), 7,50 (д, J 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,47-7,43 (м, 3H, Ar), 7,36-7,33 (м, 1H, Ar), 6,39 (с, 1H, 3-H), 2,47 (с., 3H, CH_3).

Аналогичным образом были получены: 2,6-диметилбензофуран (III а), масляный продукт, выход 71 % (метод 2а), 67 % (метод 2б) и 2-метил-6-[4-(транс-4-этилциклогексил)фенил]бензофуран (III в), т. пл. 55 °С, выход 69 % (метод 2а), 65 % (метод 2б).

Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами анализа (^1H ЯМР, масс-спектрометрией). Данные анализа соответствовали литературным данным [2].

Таким образом, использование в качестве исходного материала легкодоступных замещенных 6-аллилциклогекс-2-енонов (I), позволяет упростить технологию получения замещенных метилбензофуранов (сократить число стадий) и получать их из дешевого и доступного сырья с высоким выходом.

Предлагаемый способ получения 6-замещенных 2-метилбензофуранов может быть использован и внедрен на предприятиях фармацевтической промышленности, в частности на предприятии "Белмедпрепараты".

Источники информации:

1. Zhang Y.J. and Wang Y.G. An efficient solid-phase synthesis of substituted benzofuran using selenium-bond resin. *Appl. Organometal. Chem.* - 2012. - V. 26. - P. 212-216.
2. Yadav A.K., Singh B.K., Singh N., and Tripathi R.P. An elegant and unprecedented approach to 2-methylbenzofurans. *Tetrahedron Letters.* - 2007. - V. 48. - P. 6628-6632 (прототип).