

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20738**

(13) **С1**

(46) **2017.02.28**

(51) МПК

**C 07D 307/78** (2006.01)

(54)

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ  
ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНОВ**

(21) Номер заявки: а 20130933

(22) 2013.08.01

(43) 2015.04.30

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

(72) Авторы: Безбородов Владимир Степанович; Михалёнок Сергей Георгиевич; Литвинов Дмитрий Анатольевич; Островерхов Владислав Владимирович (ВУ)

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

(56) PLOTKIN M. et al. Tetrahedron Letters, 2000. - V.41. - Is.14. -P.2269-2273.

ЩУКИН А.Н. Методы селективного восстановления нитроаренов в синтезе карбо- и гетероциклических соединений: Автореф. дис. - М., 2008. - С. 14-15. US 6080782 A, 2000.

YADAV A.K. et al. Tetrahedron Letters. - 2007. - V. 48. - Is. 36. - P. 6628-6632. US 5459161 A, 1995.

SU 1607688 A3, 1990.

RU 2138498 C1, 1999.

WO 2008/040057 A1.

CA 2442265 A1, 2002.

(57)

Способ получения замещенных дигидробензофуранов, при котором осуществляют кипячение реакционной смеси, содержащей соответствующие замещенный винилкетон или соль Манниха, 2-ацетилбутиролактон и гидроокись калия в диоксане при мольном соотношении замещенного винилкетона или соли Манниха и 2-ацетилбутиролактона, равном 1:1,2 или 1:1,3 соответственно.

Изобретение относится к области органической химии и представляет собой способ получения замещенных дигидробензофуранов, 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 дигидробензофуранов из соответствующих орто-аллилзамещенных фенолов, используя нагревание орто-аллилзамещенных фенолов в воде в присутствии йода [1]. Однако, трудоемкий и многостадийный синтез орто-аллилзамещенных фенолов, необходимость проведения дополнительных реакций с целью получения целевых продуктов, ограничивают применение данного метода для получения замещенных дигидробензофуранов.

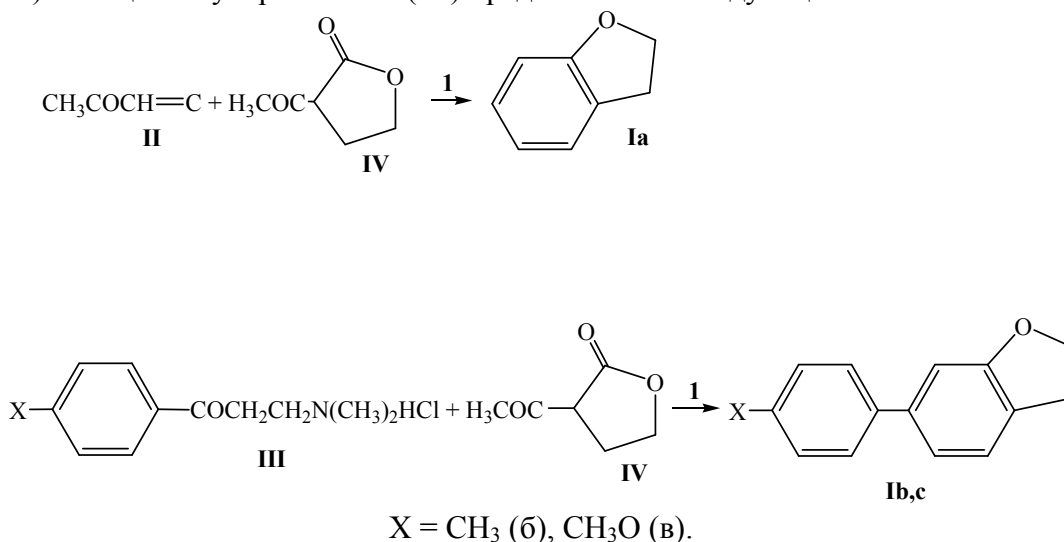
Наиболее близким по технической сущности и достигаемым результатам является способ получения замещенных дигидробензофуранов, заключающийся во внутримолекулярной циклизации 2-галогенэтилариловых эфиров в присутствии бутиллития [2]. Способ

включает получение орто-бромзамещенных фенолов, 2-галогенэтиловых эфиров и затем их внутримолекулярную циклизацию, сопровождающуюся образованием соответствующих замещенных дигидробензофуранов. Недостатками данного метода являются: трудоемкий и многостадийный синтез орто-бромзамещенных фенолов и их 2-галогенэтиловых эфиров, небольшой выход целевых продуктов. Указанные недостатки ограничивают применение данного способа для промышленного производства замещенных дигидробензофуранов.

Задачей данного изобретения является разработка способа получения замещенных дигидробензофуранов, характеризующегося меньшим числом стадий и использованием доступного сырья.

Поставленная задача решается тем, что способ получения замещенных дигидробензофуранов включает внутримолекулярную циклизацию веществ и отличается тем, что в качестве исходного сырья используют замещенные винилкетоны или соответствующие соли Манниха и 2-ацетилбутиролактон с последующим их кипячением в диоксане в присутствии гидроксида калия при мольных соотношениях реагентов и катализатора 1:1,2-1,4 и 1:3-4 соответственно.

Синтез замещенных дигидробензофуранов (Ia-c) из винилкетонов (II) или солей Манниха (III) и 2-ацетилбутиролактона (IV) представлен на следующей схеме:



1. KOH, диоксан.

**Пример 1.**

2,3-дигидробензофуран (Ia).

Реакционную смесь, состоящую из 9,0 г (0,15 моль) метилвинилкетона, 23,0 г (0,18 моль) 2-ацетилбутиролактона, 21 г (0,45 моль) гидроксида калия в 200 мл диоксана кипятили в течение 11 ч, охлаждали, подкисляли 15 % раствором серной кислоты до слабокислой среды. Выделившийся продукт экстрагировали этил ацетатом, промывали водой, сушили безводным сульфатом магния. Остаток, полученный после отгонки растворителя, перегоняли. Т. кип. 185-187 °С.  $n_D^{20} = 1,5491$ , выход 13 г (0,11 моль) 73 %. Масс-спектр (EI)  $m/z$  120. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) 6,91-7,17 (мм, 4H, Ar), 4,59 (т, J = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,21 (т, J = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Пример 2.**

5-(4-Метилфенил)-2,3-дигидробензофуран (Iб).

Реакционную смесь, состоящую из 23,0 г (0,1 моль) гидрохлорида 4-метил  $\beta$ -N,N-диметилпропиофенона (соль Манниха), 17,0 г (0,13 моль) 2-ацетилбутиролактона, 19 г (0,41 моль) гидроксида калия в 250 мл диоксана кипятили в течение 7 ч, охлаждали, подкисляли 15 % раствором серной кислоты до слабокислой среды. Выделившийся продукт экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили безводным сульфатом магния.

## BY 20738 C1 2017.02.28

Остаток, полученный после отгонки растворителя, перекристаллизовывали из изопропилового спирта, Т. пл. 37 °С, выход 14 г (0,067 моль) 67 %. Масс-спектр (EI)  $m/z$  210.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,75 (д,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar), 7,67 (д,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar), 6,93-7,15 (мм, 3H, Ar), 4,61 (т,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,19 (т,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,37 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Аналогичным образом были получены 5-(4-Метоксифенил)-2,3-дигидробензофуран (Iв), Т. пл. 49 °С выход 65 %, Масс-спектр (EI)  $m/z$  226,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,51 (д,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar), 6,97 (д,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar), 7,03-7,27 (мм, 3H, Ar), 4,61 (т,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,25 (т,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,89 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).

Таким образом, использование в качестве исходного материала легкодоступных замещенных винилкетонных или соответствующих солей Манниха и 2-ацетилбутиролактона, позволяет упростить технологию получения замещенных дигидробензофуранов (сократить число стадий) и получать их из дешевой и доступной сырья с высоким выходом.

Предлагаемый способ получения замещенных дигидробензофуранов может быть использован и внедрен на предприятиях фармацевтической промышленности, в частности на предприятии "Белмедпрепараты"

### Источники информации:

1. Yadav A.K. et al. Tetrahedron Letters. - 2007. - V. 48. - Is. 36. - P. 6628-6632.
2. Plotkin M. et al. Tetrahedron Letters. - 2000. - V. 41. - Is. 14. - P. 2269-2273.