

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 1 2015
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

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

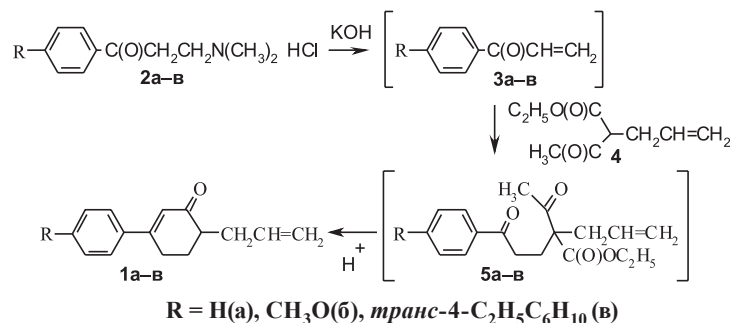
(Поступила в редакцию 25.02.2014)

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.

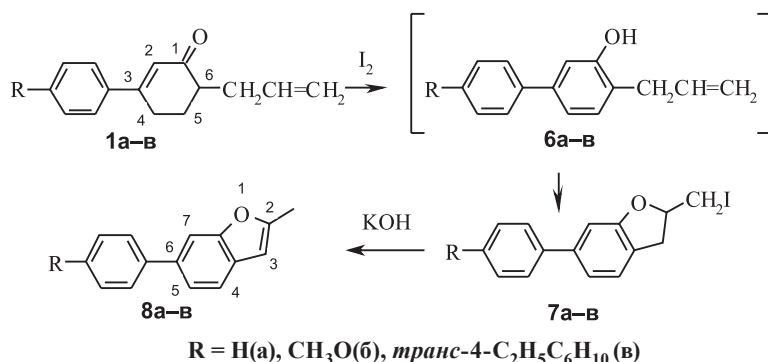
6-Аллил-3-арилциклогекс-2-еноны **1а–в** синтезировали взаимодействием арилвинилкетонов **3а–в**, генерируемых *in situ* из соответствующих солей Манниха **2а–в**, с 2-аллилацетоуксусным эфиром **4** в кипящем диоксане в присутствии оснований. Образующиеся в результате присоединения по Михаэлю 1,5-дикетоны **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 **6а–в**, которые *in situ* под действием

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

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



Строение всех синтезированных соединений **1а–в**, **7а–в**, **8а–в** подтверждено данными ¹H ЯМР спектров. Так, в ¹H ЯМР спектрах 6-аллил-3-арилциклогекс-2-енонов **1а–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 ¹H ЯМР спектрах 2-иодметил-2,3-дигидробензофуранов **7а–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 **8а–в** в ¹H 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 **1а–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 ¹H ЯМР растворов веществ в CDCl₃ 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.

¹H ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.47 (2H, д, *J*=7.9 Гц, H_{фенил-орто к енону}); 7.25 (2H, д, *J*=7.9 Гц, H_{фенил-орто к циклогексилу}); 6.42 (1H, с, H_{енон-2}); 5.82 (1H, м, CH=CH₂); 5.13–5.05 (2H, м, CH₂=CH); 2.90–2.68 (2H, м, H_{енон-4}); 2.50 (1H, т, *J*=12.3 Гц, H_{Су-1}); 2.40 (1H, м, H_{енон-6}); 2.28–2.12 (2H, м, CH_{2аллил}); 1.94–1.82 (6H, м, H_{енон-5}, H_{Су-2,6}); 1.52–1.06 (7H, м, CH₃CH₂, H_{Су-3,4,5}); 0.91 (3H, т, *J*=7.2 Гц, CH₃CH₂).

Найдено, %: С 85.37; Н 9.21. С₂₃H₃₀O. 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.

¹H ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.53 (2H, д, *J*=7.9 Гц, H_{фенил-орто к енону}); 7.38 (3H, м, H_{фенил-мета, пара к енону}); 6.42 (1H, с, H_{енон-2}); 5.82 (1H, м, CH=CH₂); 5.13–5.05 (2H, м, CH₂=CH); 2.90–2.68 (2H, м, H_{енон-4}); 2.40 (1H, м, H_{енон-6}); 2.28–2.12 (2H, м, CH_{2аллил}); 1.94–1.84 (2H, м, H_{енон-5}).

Найдено, %: С 84.68; Н 7.53. С₁₅H₁₆O. 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.

¹Н ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.43 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к енону); 6.93 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к CH₃O); 6.42 (1H, с, H_{енон}-2); 5.82 (1H, м, CH=CH₂); 5.13–5.05 (2H, м, CH₂=CH); 3.84 (3H, с, CH₃O); 2.90–2.68 (2H, м, H_{енон}-4); 2.40 (1H, м, H_{енон}-6); 2.28–2.12 (2H, м, CH₂аллил.); 1.94–1.84 (2H, м, H_{енон}-5).

Найдено, %: С 79.02; Н 7.36. C₁₆H₁₈O₂. 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.

¹Н ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.47 (2H, д, J=7.7 Гц, H_{фенил}-орто к 2,3-дигидробензофурану); 7.25 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к циклогексилу); 7.18 (1H, д, J=7.4 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-5); 7.09 (1H, д, J=7.4 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-4); 7.00 (1H, с, H_{2,3-дигидробензофуран}-7); 4.92 (1H, квинт., J=5.1 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-2); 3.30–3.50 (3H, м, H_{2,3-дигидробензофуран}-3, CH₂I); 3.06 (1H, дд, J=9.7 Гц, J=6.1 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-3); 2.50 (1H, т, J=12.3 Гц, H_{С_γ}-1); 1.94–1.82 (4H, м, H_{С_γ}-2,6); 1.52–1.06 (7H, м, CH₃CH₂, H_{С_γ}-3,4,5); 0.91 (3H, т, J=7.2 Гц, CH₃CH₂).

Найдено, %: С 62.12; Н 6.15. C₂₃H₂₇IO. Вычислено, %: С 61.89; Н 6.10.

Аналогично получали следующее.

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

¹Н ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.53 (2H, д, J=7.7 Гц, H_{фенил}-орто к 2,3-дигидробензофурану); 7.38 (3H, м, H_{фенил}-мета, пара к 2,3-дигидробензофурану); 7.18 (1H, д, J=7.4 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-5); 7.09 (1H, д, J=7.4 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-4); 7.00 (1H, с, H_{2,3-дигидробензофуран}-7); 4.92 (1H, квинт., J=5.1 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-2); 3.30–3.50 (3H, м, H_{2,3-дигидробензофуран}-3, CH₂I); 3.06 (1H, дд, J=9.7 Гц, J=6.1 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-3).

Найдено, %: С 53.81; Н 3.94. C₁₅H₁₃IO. Вычислено, %: С 53.59; Н 3.90.

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

¹Н ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.43 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к 2,3-дигидробензофурану); 7.18 (1H, д, J=7.4 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-5); 7.09 (1H, д, J=7.4 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-4); 7.00 (1H, с, H_{2,3-дигидробензофуран}-7); 6.93 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к CH₃O); 4.92 (1H, квинт., J=5.1 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-2); 3.84 (3H, с, CH₃O); 3.30–3.50 (3H, м, H_{2,3-дигидробензофуран}-3, CH₂I); 3.06 (1H, дд, J=9.7 Гц, J=6.1 Гц, H_{2,3-дигидробензофуран}-3).

Найдено, %: С 52.76; Н 4.20. C₁₆H₁₅IO₂. 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.

¹Н ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.61 (1H, с, H_{бензофуран}-7); 7.54 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к бензофурану); 7.47 (1H, д, J=7.9 Гц, H_{бензофуран}-4); 7.41 (1H, д, J=7.9 Гц, H_{бензофуран}-5); 7.28 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к циклогексилу); 6.38 (1H, с, H_{бензофуран}-3); 2.51 (1H, т, J=12.3 Гц, H_{С_γ}-1); 2.46 (3H, с, CH₃-бензофуран); 1.94–1.82 (4H, м, H_{С_γ}-2,6); 1.52–1.06 (7H, м, CH₃CH₂, H_{С_γ}-3,4,5); 0.91 (3H, т, J=7.2 Гц, CH₃CH₂).

Найдено, %: С 86.52; Н 8.17. C₂₃H₂₆O. Вычислено, %: С 86.75; Н 8.23.

Аналогично получали:

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

¹Н ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.61 (1H, с, H_{бензофуран}-7); 7.57 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к бензофурану); 7.47 (1H, д, J=7.9 Гц, H_{бензофуран}-4); 7.41 (1H, д, J=7.9 Гц, H_{бензофуран}-5); 7.42 (3H, м, H_{фенил}-мета, пара к бензофурану); 6.38 (1H, с, H_{бензофуран}-3); 2.46 (3H, с, CH₃-бензофуран).

Найдено, %: С 86.75; Н 5.73. C₁₅H₁₂O. Вычислено, %: С 86.51; Н 5.81.

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

¹H ЯМР спектр (δ, CDCl₃): 7.61 (1H, с, H_{бензофуран}-7); 7.43 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к бензофурану); 7.47 (1H, д, J=7.9 Гц, H_{бензофуран}-4); 7.39 (1H, д, J=7.9 Гц, H_{бензофуран}-5); 6.98 (2H, д, J=7.9 Гц, H_{фенил}-орто к CH₃O); 6.38 (1H, с, H_{бензофуран}-3); 3.84 (3H, с, CH₃O); 2.46 (3H, с, CH₃-бензофуран).
Найдено, %: С 80.46; Н 5.85. С₁₆Н₁₄О₂. 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.