

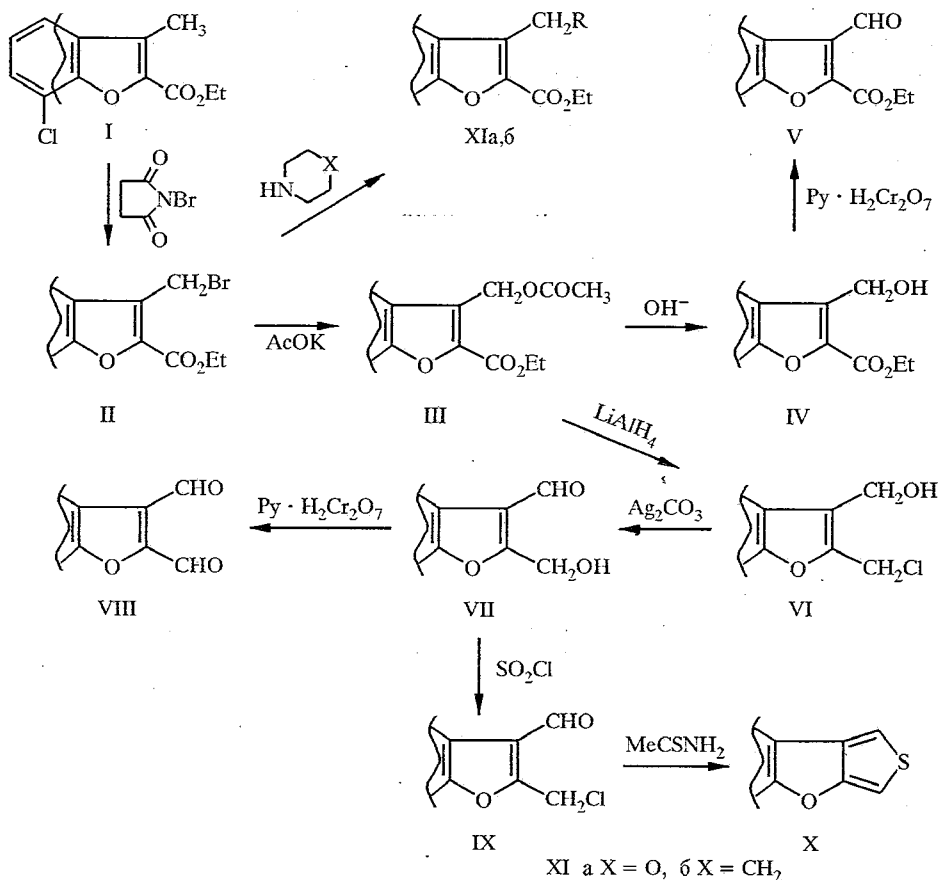
А. Превыш-Квинто

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
2-КАРБЭТОКСИ-3-БРОММЕТИЛ-7-ХЛОРБЕНЗОФУРАНА

Осуществлен синтез и изучены превращения 2-карбэтокси-3-бромметил-7-хлорбензофурана.

Синтез и изучение строения производных бензофурана представляют интерес в связи с их физиологической активностью и применением для получения бензофурана активных соединений [1]. Известно, что производные бензофурана проявляют антиаритмическую, антивирусную и другие виды биологической активности [2, 3]. Продолжая исследования производных бензофурана [4], мы изучили синтез не описанных в литературе производных 2-карбэтоксibenзофурана с атомом хлора при С(7) бензофуранового цикла. Исходный 2-карбэтокси-3-метил-7-хлорбензофуран (I) был получен из *o*-хлорфенола по методу Богеме [5]. Это соединение при бромировании *N*-бромсукцинимидом дало 2-карбэтокси-3-бромметил-7-хлорбензофуран (II), который действием ацетата калия был превращен в

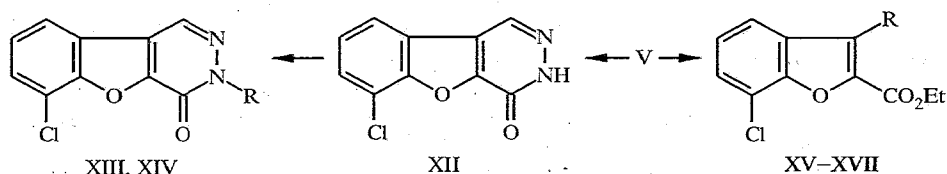
Схема 1



соответствующее 3-ацетоксиметильное производное (III). При гидролизе соединения III был получен 2-карбэтокси-3-гидроксиметил-7-хлорбензофуран (IV), окисление которого с помощью пиридиндихромата [6] дало 2-карбэтокси-3-формил-7-хлорбензофуран (V). Действием алюмогидрида лития на соединение III получен 2,3-дигидроксиметил-7-хлорбензофуран (VI), который затем был окислен с помощью Ag_2CO_3 [7] до 2-гидроксиметил-3-формил-7-хлорбензофурана (VII). Последний окислением пиридиндихроматом [6] был превращен в 2,3-диформил-7-хлорбензофуран (VIII). Реакция соединения VII с хлористым тиоилом привела к 2-хлорметил-3-формил-7-хлорбензофурану (IX), который взаимодействием с тиацетамидом был превращен в 5-хлортиено[3,4-*b*]бензофуран (X). Соединение II в реакции с морфолином и пиперидином дает соответствующие 3-аминометильные производные (XIа,б).

Кроме того, проведена циклизация соединения V с гидразингидратом, приводящая к 3,4-дигидро-6-хлор-4-оксобензофуру [2,3-*d*]пиридазину (XII). Последний обработкой диэтилсульфатом был превращен в 3,4-дигидро-3-этил-6-хлор-4-оксобензофуру [2,3-*d*]пиридазин (XIII), а обработкой бензилхлоридом — N-бензильное производное (XIV). Из соединения V реакцией Кневенагеля [9] с малоновой кислотой получена 2-карбэтокси-7-хлорбензофуру-3-акриловая кислота (XV), а взаимодействием с диэтилмалонатом и диамидом малоновой кислоты — 2-карбэтокси-7-хлор-3-(2-дикарбэтоксивинил)бензофуран (XVI) и 2-карбэтокси-7-хлор-3-(2,2-диаминокарбонилвинил)бензофуран (XVII) соответственно.

Схема 2



XIII R = CH_3 ; XIV R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; XV R = $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$; XVI R = $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$;
XVII R = $-\text{CH}=\text{C}(\text{CONH}_2)_2$

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Gemini 200, внутренний стандарт ГМДС.

Данные элементных анализов на С, Н, Cl, N для впервые полученных соединений соответствуют расчетным.

2-Карбэтокси-3-бромметил-7-хлорбензофуран (II). Смесь 11,9 г (0,05 моль) соединения I, 8,9 г (0,05 моль) N-бромсукцинимид, 0,1 г перекиси бензоила и 100 мл CCl_4 кипятят 4 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, а фильтрат упаривают в вакууме. Остаток (продукт) кристаллизуют из гептана. $T_{\text{пл}}$ 123...124 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,60...7,10 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,85 (2H, с, CH_2); 4,40 (2H, к, CH_2); 1,38 (3H, т, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 14,26 (CH_3); 20,18 (CH_2); 61,94 (CH_2); 128,15; 124,65; 119,80 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 159,19; 150,35; 128,30; 125,50; 117,94, 114,97 (С). Выход 11,1 г (70%).

3-Ацетоксиметил-7-хлор-2-карбэтоксibenзофуран (III, $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_5$). Смесь 9,5 г (0,03 моль) соединения II, 9,8 г (0,11 моль) CH_3COOH и 120 мл уксусной кислоты нагревают 8 ч. Раствор концентрируют и прибавляют к нему 50 мл воды. Продукт экстрагируют хлороформом, промывают 10% Na_2CO_3 водой, сушат над MgSO_4 и фильтруют. Фильтрат упаривают, а остаток кристаллизуют из гептана. $T_{\text{пл}}$ 56...57 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,60...7,10 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 5,40 (2H, к, CH_2); 4,40 (2H, к, CH_2); 2,05 (3H, с, OCH_3); 1,35 (3H, т, CH_3). Выход 8,3 г (84%).

2-Карбэтокси-3-гидроксиметил-7-хлорбензофуран (IV, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$). Смесь 4,5 г (0,15 моль) соединения III, 50 мл абсолютного этанола и 1 мл серной кислоты оставляют на 12 ч

при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, продукт экстрагируют эфиром. Экстракт промывают раствором Na_2CO_3 , водой и сушат над MgSO_4 . Эфир упаривают, остаток кристаллизуют из 70% метанола. $T_{\text{пл}}$ 69...70 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,65...7,15 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 5,00 (2H, к, CH_2); 4,40 (2H, к, CH_2); 2,60 (1H, с, OH); 1,37 (3H, т, CH). Выход 3,7 г (96%).

2-Карбэтокси-3-формил-7-хлорбензофуран (V, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClO}_4$). Смесь 2,55 г (0,01 моль) соединения IV, 4,5 г (0,012 моль) пиридиндихромата в 25 мл хлористого метилена перемешивают 6 ч при комнатной температуре, после чего реакционную смесь разбавляют 50 мл эфира и фильтруют. Фильтрат пропускают через колонку с силикагелем и концентрируют. Остаток кристаллизуют из гептана. $T_{\text{пл}}$ 57...58 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 10,55 (1H, с, CHO); 7,60...7,15 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,40 (2H, к, CH_2); 1,35 (3H, т, CH). Выход 2 г (82%).

Семикарбазон, $T_{\text{пл}}$ 263...265 °С.

2,3-Дигидрокси-метил-7-хлорбензофуран (VI, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_3$). К раствору 1,1 г (0,03 моль) LiAlH_4 в 100 мл эфира прибавляют 3,5 г (0,011 моль) соединения III в 30 мл эфира. Смесь перемешивают 3 ч. Избыток LiAlH_4 разлагают водой, продукт экстрагируют эфиром. Растворитель упаривают и остаток кристаллизуют из хлороформа. $T_{\text{пл}}$ 143...144 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,60...7,15 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,78 (2H, с, CH_2); 4,70 (2H, с, CH_2). Выход 2 г (85%).

2-Гидрокси-метил-3-формил-7-хлорбензофуран (VII, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_3$). Перемешивают 24 ч при кипении смесь 1,8 г (8 ммоль) соединения VI, 30 г Ag_2CO_3 [7] и 100 мл этилацетата. После охлаждения осадок отфильтровывают, растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют из хлороформа. $T_{\text{пл}}$ 123...124 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 10,40 (1H, с, CHO); 7,15...7,70 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,80 (2H, с, CH_2). Выход 1,6 г (88%).

Семикарбазон, $T_{\text{пл}}$ 235...237 °С.

2,3-Диформил-7-хлорбензофуран (VIII, $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClO}_3$). Смесь 1,3 г (6 ммоль) соединения VII и 2,9 г (7 ммоль) пиридиндихромата в 20 мл дихлорэтана перемешивают 10 ч при комнатной температуре, а затем прибавляют 30 мл эфира и фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют из хлороформа. $T_{\text{пл}}$ 112...113 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 10,35 (1H, с, CHO); 10,45 (1H, с, CHO); 7,70...7,10 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$). Выход 0,9 г (70%).

2-Хлорметил-3-формил-7-хлорбензофуран (IX, $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$). К раствору 0,75 г (3 ммоль) соединения VII в 40 мл эфира прибавляют 1 мл хлористого тионила. Смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из петролейного эфира. $T_{\text{пл}}$ 70...71 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 10,40 (1H, с, CHO); 7,15...7,70 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,75 (2H, с, CH_2). Выход 0,65 г (79%).

5-Хлортиено[3,4-*b*]бензофуран (X, $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClOS}$). Раствор 0,5 г (2,2 ммоль) соединения IX и 0,2 г (3 ммоль) тиоацетамида в 25 мл этанола кипятят 3 ч. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из петролейного эфира. $T_{\text{пл}}$ 243...245 °С. Выход 0,2 г (62%).

2-Карбэтокси-3-морфолино-метил-7-хлорбензофуран (XIa, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}_4$). К раствору 1,6 г (5 ммоль) соединения II в 25 мл бензола прибавляют 0,9 г (10 ммоль) морфолина. Реакционную смесь кипятят 1 ч. После охлаждения выпавший осадок бромгидрата морфолина отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме. Продукт кристаллизуют из пропанола. $T_{\text{пл}}$ 117...119 °С. Выход 1,2 г (72%).

Аналогично из 1,6 г соединения II и 0,7 г пиперидина получен 2-карбэтокси-3-пиперидино-метил-7-хлорбензофуран (XIб, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$). $T_{\text{пл}}$ 107...109 °С. Выход 1,1 г (70%).

3,4-Дигидро-6-хлор-4-оксобензофурано[2,3-*d*]пиридазин (XII, $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$). Раствор 2,5 г (0,01 моль) соединения V, 8 г гидразингидрата в 50 мл абсолютного этанола кипятят 3 ч. Растворитель упаривают, к остатку прибавляют 25 мл 10% раствора NaOH . Полученную смесь фильтруют и нейтрализуют конц. HCl . Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из пропанола. $T_{\text{пл}}$ 267...269 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): 11,25 (1H, с, NH); 8,40...7,40 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 2,85 (2H, к, CH_2); 1,37 (3H, т, CH_3). Выход 1,2 г (40%).

3,4-Дигидро-3-этил-6-хлор-4-оксобензофурано[2,3-*d*]пиридазин (XIII, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$). Смесь 1,1 г (5 ммоль) соединения XII, 0,7 г (10 ммоль) этилата натрия в 50 мл абсолютного этанола кипятят 0,5 ч, далее прибавляют 1,2 г (8 ммоль) диэтилсульфата и кипятят 2 ч. Раствор концентрируют, остаток кристаллизуют из ацетона. $T_{\text{пл}}$ 211...213 °С. Спектр ЯМР ^1H (Ацетон- d_6): 8,40...7,40 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 3,95 (2H, к, CH_2); 1,35 (3H, т, CH_3). Выход 0,7 г (63%).

3-Бензил-3,4-дигидро-6-хлор-4-оксобензофурано[2,3-*d*]пиридазин (XIV, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$). Получен аналогично производному XIII исходя из 5 ммоль соединения XII, 6 ммоль этилата натрия и 5 ммоль хлористого бензила. $T_{\text{пл}}$ 233...235 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 8,45...7,40 (9H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 5,10 (2H, с, CH_2). Выход 0,9 г (57%).

2-Карбэтоксн-7-хлорбензофууро-3-акрнловая кислота (XV, C₁₄H₁₁ClO₅). Кнпятят 8 ч 2,5 г (0,01 моль) соединения V, 1,1 г (0,01 моль) малоновой кислоты, 25 мл пнрндна и 0,5 мл пнперндна. Реакцнонную смесь вынвают в 50 мл воды и подкнсляют конц. HCl. Выпавшнй осадок отфнльтровывают, промывают водой и кнсталлнзуют нз пропанола. T_{пл} 143...145 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 8,27 (1H, д, CH); 7,40...7,15 (3H, м, H_{аром}); 6,20 (1H, д, CH); 4,49 (2H, к, CH₂); 1,38 (3H, т, CH₃). Выход 1,8 г (62%).

2-Карбэтоксн-7-хлор-3-(2,2-днкарбэтокснвннл)бензофуран (XVI). Смесь 2,5 г (0,01 моль) соединения V, 1,6 г (0,01 моль) днэтилмалоната, 0,5 мл пнперндна и 100 мл безводного бензола кнпятят с насадкой Днна-Старка до прекращеннн выделения воды. Реакцнонную смесь вынвают в 50 мл воды, подкнсляют конц. HCl до pH 2, органнческий слой промывают водой и сушат. Бензол упарнвают, а остаток кнсталлнзуют нз метанола. T_{пл} 79...80 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 7,40...7,20 (3H, м, H_{аром}); 4,45 (2H, к, CH₂); 4,10 (2H, к, CH₂); 3,60 (1H, д, CH); 1,44 (3H, т, CH₃); 1,14 (3H, т, CH₃). Выход 2,7 г (70%).

2-Карбэтоксн-7-хлор-3-(2,2-днамннокарбоннлвннл)бензофуран (XVII, C₁₅H₁₃ClN₂O₅). Кнпятят смесь 1,2 г (5 ммоль) соединения V, 0,7 г (6,3 ммоль) днамнда малоновой кислоты, 20 мл пнрндна и 0,5 мл пнперндна. К продукту реакцнн прнбавляют 50 мл воды, подкнсляют конц. HCl. Выпавшнй осадок отфнльтровывают и кнсталлнзуют нз гептана. T_{пл} 235...238 °C. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-D₆): 169,32; 165,71; 159,44; 141,15; 133,02; 129,76; 128,72; 125,29 (C); 134,21; 129,23; 122,61 (CH, H_{аром}); 112,17 (CH); 61,01 (CH₂); 14,17 (CH₃). Выход 1,1 г (65%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cagniant P., Cagniant D. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1975. — Vol. 18. — P. 337.
2. Грннев А. Н., Зотова С. А., Гололобова Т. М. // Хнм.-фарм. журн. — 1985. — № 4. — С. 427.
3. Chiarini A., Giovanninetti G., Sinibaldi P. // Farmaco. Ed. Sci. — 1981. — Vol. 36. — P. 33.
4. Превошн-Кешнто А. // ХГС. — 1988. — № 11. — С. 1544.
5. Boheme W. R. // Org. Synth. — 1953. — Vol. 33. — P. 43.
6. Corey E. J., Schmidt G. // Tetrah. Lett. — 1972. — N 5. — P. 399.
7. Fetizon N., Goldfier M. C. // С. г. — 1973. — Vol. C267. — P. 900.
8. Cugnon de Sevracourt M., Robba M. // J. Heterocycl. Chem. — 1977. — Vol. 14. — P. 777.
9. Fatiadi A. J. // Synthesis. — 1978. — N 3. — P. 165.

Факультет хнмнн Уннверснтета
Н.Коперннка, Польша, Торунь 87-100

Поступнло в редакцню 12.04.93