



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112193** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 307/34 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 02282	(72) Винахідник(и):	Пальчиков Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	06.03.2014	(73) Власник(и):	ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ОЛЕСЯ ГОНЧАРА, пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.08.2016	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	J. Fröhlich, C. Hametner, Synthesis of trisubstituted furans from 2-bromo-5- methylfuran via halogen migrations and their selective preventions, Organische Chemie Und Biochemie, Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly, April 1996, Volume 127, Issue 4, pp 435-443 Prof. Dr. Julio Alvarez-Builla, Dr. Juan Jose Vaquero, Prof. Dr. José Barluenga, Henry N. C. Wong, Xue-Long Hou, Kap-Sun Yeung, Hui Huang, Five-Membered Heterocycles: Furan, 2011, vol.1, p. 533-692 Kim, Guncheol; Jung, Sung-do; Lee, Eun-ju; Kim, Nakjeong, Journal of Organic Chemistry, 2003, vol. 68, # 13 p. 5395 – 5398 Gidron, Ori; Dadvand, Afshin; Sheynin, Yana; Bendikov, Michael; Perepichka, Dmitrii F., Chemical Communications, 2011, vol. 47, # 7 p. 1976 – 1978 UA 92288, U, 11.08.2014, 9 apr.
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.08.2016, Бюл.№ 15		

(54) СПОСІБ БРОМУВАННЯ ФУРАНІВ

(57) Реферат:

Винахід належить до нового способу бромовання фуранів, важливих реагентів, які широко застосовуються у медичній та синтетичній органічній хімії.

Задачею винаходу є розробка ефективного способу бромовання фуранів в α -положення циклу. Поставлена задача вирішується розробленим способом синтезу 2-бром-5-етилфурану, який полягає у бромованні 2-етилфурану і відрізняється тим, що як бромуючий реагент використовують 1 еквівалент н-бутиллітію в абсолютному тетрагідрофурані при -78°C та 1 еквівалент 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в криогенних умовах протягом 6-18 годин.

До значної переваги запропонованого способу бромовання фуранів належить збільшення виходу цільового продукту вдвічі та зменшення вмісту побічних продуктів за рахунок проведення реакції в криогенних умовах. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих α -бромфуранів.

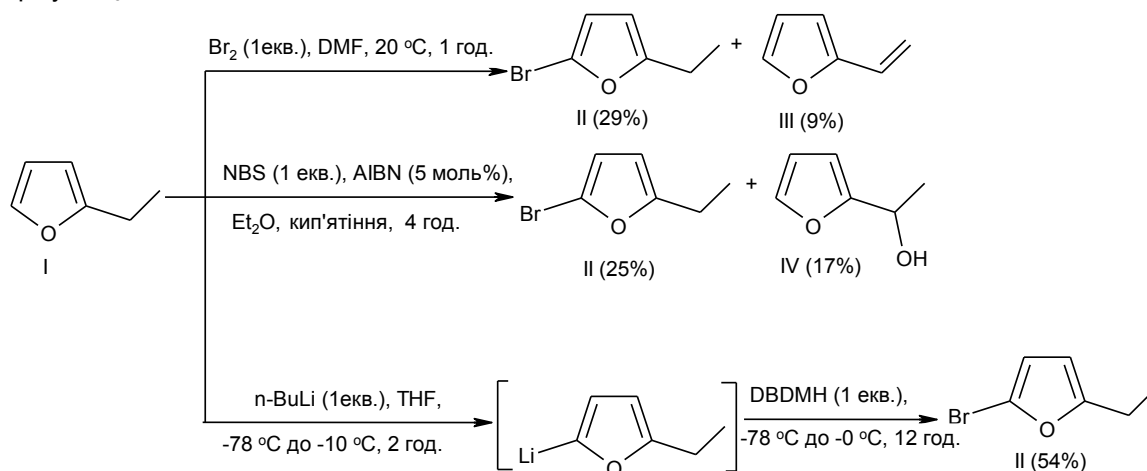
UA 112193 C2

Винахід стосується нового способу бромовання фуранів. Фурани є одними із найбільш важливих класів п'ятичленних гетероциклів, вони є ключовою структурною одиницею багатьох природних сполук та терапевтичних агентів [1]. Оскільки багато галогенованих фуранів є зручними інструментами в дизайні нових ліків (Drug Design), синтетичній органічній хімії, учасниками "Halogen Dance"-реакцій, каталізованого паладієм арилювання (гетеро)ароматичних сполук (реакції Сузукі та Стілла), а також інших реакцій заміщення галогену, розробка методів уведення галогену в фуранове ядро є надзвичайно важливою синтетичною задачею.

Як базову речовину для бромовання вибрано комерційно доступний 2-етилфуран (I). Випробовано декілька наступних відомих методів. Бромовання фурану (I) молекулярним бромом в умовах [2] призвело до цільового продукту (II) з виходом 29 % та 2-вінілфурану (III) як побічного продукту. Використання N-бромсукциніміду (NBS) в присутності азобісізообутиронітрилу (AIBN) за відомим методом [3] також призвело до суміші продуктів (II, вихід 25 %) та (IV, вихід 17 %). Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип), є відомий спосіб бромовання фуранів під дією NBS в середовищі абсолютного діетилового етеру [3]. Значним недоліком цього способу синтезу є невисокий вихід продукту (до 25 %) та наявність побічних процесів, а саме утворення значної кількості 1-(фуран-2-іл)етанолу (IV), що створює проблему розділення суміші продуктів.

В основу цього винаходу поставлено задачу розробки ефективного способу бромовання фуранів в α -положення циклу.

Поставлена задача вирішується розробленим новим способом синтезу 2-бром-5-етилфурану (II), який полягає у бромованні 2-етилфурану (I) 1 еквівалентом н-бутиллітію в абсолютному тетрагідрофурані при -78°C та 1 еквівалентом 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в криогенних умовах протягом 6-18 годин. Структуру фурану (II) надійно доведено спектрами ЯМР, про що свідчать Фіг. 1, 2. Як видно з Фіг. 1, 2 наявність триплету та квартету в області 1,22 та 2,63 м. ч. підтверджує присутність у молекулі етильного фрагменту, а пара сигналів при 5,96 та 6,18 м. ч. відноситься до резонансу ароматичних протонів $\text{H}^{3,4}$ фуранового циклу. Спектр ЯМР ^{13}C включає шість сигналів вуглецевих ядер, що повністю відповідає формулі $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}$.



Приклад синтезу 2-Бром-5-етилфуран (II). Синтез проводили у атмосфері сухого аргону. До перемішаного розчину 2-етилфурану (2,269 г, 2,5 мл, 23,6 ммоль) в 20 мл абсолютного тетрагідрофурану добавляли розчин н-бутиллітію (2.5М в гексані, 9,4 мл, 23,6 ммоль) при -78°C по краплях протягом 20 хвилин (використовували баню із суміші диметилкетону та сухого льоду). Реакційну масу нагріли до -10°C за 2-х годинний період та знову охолодили до -78°C . До реакційної маси добавляли попередньо охолоджений до 0°C розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH, 6,750 г, 23,6 ммоль) в 35 мл абсолютного тетрагідрофурану (5 хв.). Отриману гетерогенну реакційну суміш залишили перемішуватись на 12 год., далі розбавили 100 мл насиченого водного розчину хлориду натрію та екстрагували продукт петролейним етером (т. кип. $30-40^{\circ}\text{C}$) (3×150 мл). Органічний шар висушили сульфатом натрію та сконцентрували у вакуумі (25°C , 70 мм рт. ст.). Очистка отриманого продукту флеш-хроматографією (елюент петролейний етер) на силікагелі дає цільовий продукт (II) у вигляді прозорої безбарвної рідини (2,217 г, 54 %). R_f 0.76 (петролейний етер). $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 2975, 1598, 1510, 1202, 1128, 1006, 972, 932, 776. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1.22 (3H, т, J 7.6 Гц, CH_3), 2.63 (2H, кв.д, J 7.6, 1.0 Гц, CH_2), 5.96 (1H, д.т, J 3.2, 1.0 Гц, H^{Ar}), 6.18 (1H, д, J 3.2 Гц, H^{Ar}). δ_{C} (100 МГц, CDCl_3): 12.1 (CH_3), 21.7 (CH_2), 106.9 (C^4), 111.7 (C^3), 119.1 (C^2), 160.0 (C^5). Мас-спектр

високої розподільної здатності (m/z): знайдено 173.9678, 175.9661; C_6H_7BrO (M^+) обчислено 173.9680, 175.9660. Продукт нестабільний і повинен зберігатись не довше 3-4 тижнів без доступу дії світла при температурі $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Проведення реакції на протязі 6 годин призводить до значної втрати продукту (вихід 30 %), а продовження бромовання 18 годин і більше створює

5

умови для руйнування отриманого продукту, що також знижує практичний вихід. Спектри ЯМР ^1H реєстрували на радіоспектрометрі Bruker AVN 400 (робоча частота генератора 400 МГц для ядер ^1H та 100 МГц для ядер ^{13}C) для розчинів сполук в дейтерохлороформі. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в суміші етилацетат/гексан, 1:10, проявник - розчин марганцевокислого калію.

10

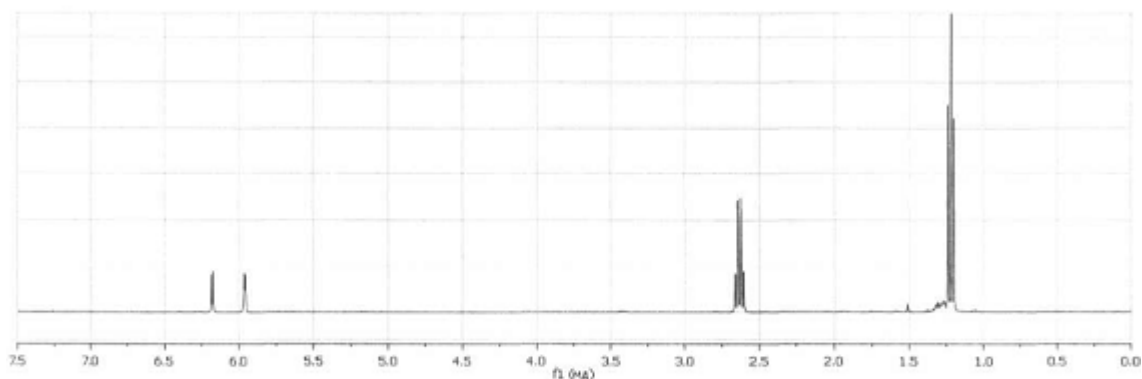
До значної переваги запропонованого способу бромовання фуранів у порівнянні з прототипом відноситься збільшення виходу цільового продукту вдвічі та зменшення вмісту побічних продуктів за рахунок проведення реакції в кріогенних умовах. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих α -бромфуранів.

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

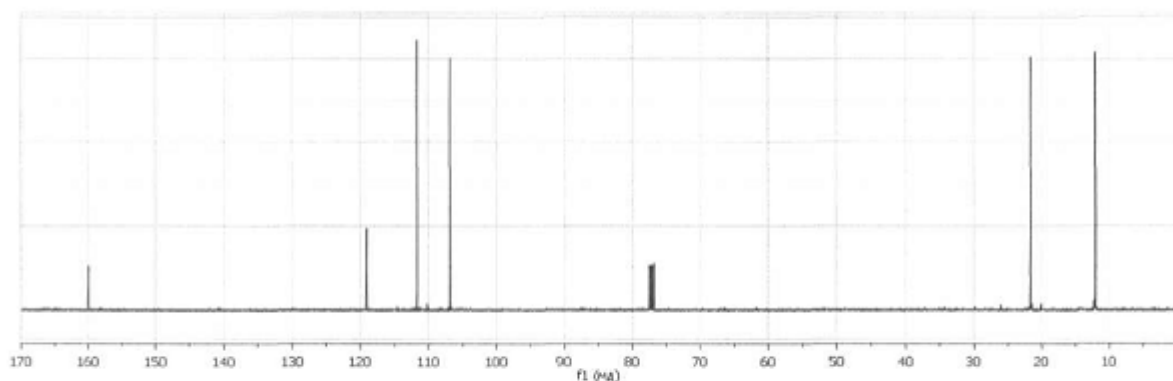
Спосіб бромовання фуранів в α -положення циклу, який **відрізняється** тим, що як бромуючий реагент використовують 1 еквівалент n -бутиллітію в абсолютному тетрагідрофурані при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ та 1 еквівалент 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в кріогенних умовах протягом 6-18 годин.

20



Фіг. 1

Спектр ЯМР ^1H 2-бром-5-етилфурану (II) у дейтерохлороформі (400 МГц, δ , м.ч.).



Фіг. 2

Спектр ЯМР ^{13}C 2-бром-5-етилфурану (II) у дейтерохлороформі (100 МГц, δ , м.ч.).

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601