

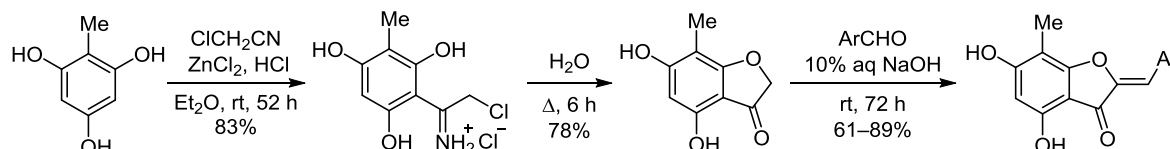
## Синтез производных аурунов на основе 2,4,6-тригидрокситолуола

Дмитрий А. Шубин<sup>1</sup>, Дмитрий Н. Кузнецов<sup>1\*</sup>, Константин И. Кобраков<sup>1</sup>,  
Алексей М. Старосотников<sup>2</sup>, Наталья Л. Меркулова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство),  
ул. Малая Калужская, 1, Москва 119991, Россия; e-mail: osccd@mail.ru

<sup>2</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: alexey41@list.ru

Поступило 15.06.2019  
Принято 8.07.2019



На основе 2,4,6-тригидрокситолуола (метилфлороглюцина) впервые синтезирован ряд (*Z*)-2-арилиден-4,6-дигидрокси-7-метилауруонов, в том числе синтетический аналог природного 7-метилауреусидина, выделяемого в последнее время из экстракта осоки головчатой (*Cyperus capitatus*). Показано, что реакция 2,4,6-тригидрокситолуола с хлорацетонитрилом протекает региоселективно с образованием 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она, взаимодействие которого с замещенными бензальдегидами приводит к целевым соединениям с высокими выходами.

**Ключевые слова:** (*Z*)-2-арилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-оны, ауруны, бензофуран-3(2*H*)-он, метилауреусидин, метилфлороглюцин, 2,4,6-тригидрокситолуол.

2,4,6-Тригидрокситолуол (метилфлороглюцин, МФГ) является перспективным и доступным реагентом в органическом синтезе, благодаря разработке эффективного метода его получения на основе 2,4,6-тринитротолуола.<sup>1</sup> В рамках изучения синтетического потенциала МФГ нами ранее был синтезирован ряд дигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов и изучены их химические и прикладные свойства.<sup>2–4</sup> В настоящей работе мы сообщаем о синтезе серии замещенных 2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов (аурунов) с использованием МФГ в качестве субстрата.

Ауруны, являясь малоизученными вторичными метаболитами природных соединений, относятся к классу флавоноидов и чаще всего встречаются в различных овощах, фруктах и цветах, где выполняют роль цветообразующих пигментов.<sup>5,6</sup> Ауруны обладают широким спектром биологической активности.<sup>7</sup> В частности, 4,6-дигидроксипроизводные аурунов и их метоксилированные аналоги проявляют противоопухолевую активность как ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDKs), тирозинкиназ, а также теломераз, ответственных за контроль клеточного цикла.<sup>8</sup> Некоторые ауруны эффективны против инфекций, вызванных лейшманиями.<sup>9</sup> Было обнару-

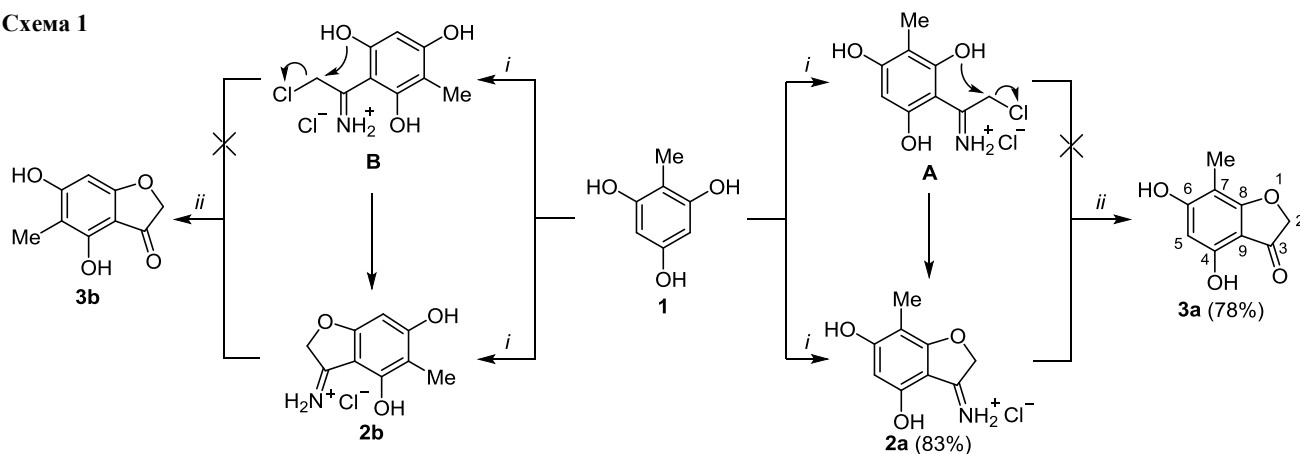
жено, что природный ауреусидин (4,6,3',4'-тетрагидрокси-аурун) проявляет антигормональную активность за счет мощного ингибирования иодотирониндеиодиназы в микросомальной мембране печени.<sup>10</sup> Изучено гербицидное действие серии 4,6-дизамещенных и 4,5,6-тризамещенных аурунов на *Brassica campestris* L. и *Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv.<sup>11</sup>

Наибольшее число аурунов выделено из различных видов многолетних травянистых растений семейства *Cyperaceae*. Так, из экстракта осоки головчатой (*Cyperus capitatus*) получены 5- и 7-метилауреусидины, структурные формулы и спектральные характеристики которых описаны в работе.<sup>12</sup>

Для синтеза целевых соединений использовали ранее описанный подход к получению аурунов на основе флороглюцина.<sup>11,13–15</sup> На первой стадии ацилирование МФГ (**1**) хлорацетонитрилом в присутствии безводного ZnCl<sub>2</sub> в кислой среде при комнатной температуре приводит к образованию кетимина **2a**, последующий гидролиз которого дает 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он **3a** (схема 1).

Взаимодействие МФГ (**1**) с хлорацетонитрилом возможно по двум направлениям с образованием соединений **3a** и/или **3b**. Установлено, что реакция

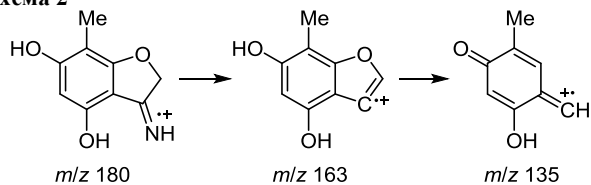
Схема 1



i: 1.  $\text{ClCH}_2\text{CN}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 4 h. 2. rt, 48 h. ii:  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ , 6 h

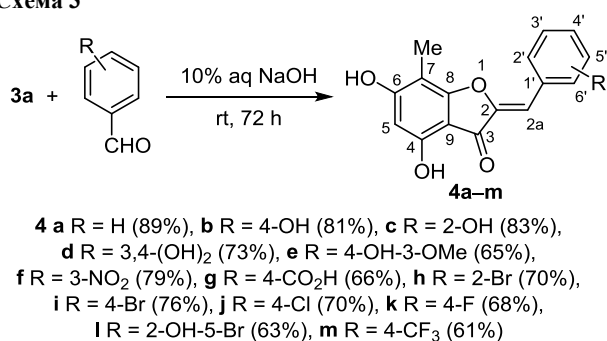
получения соединения **3a** протекает через образование промежуточного интермедиата **2a**, в масс-спектре которого присутствует пик молекулярного иона  $[\text{M}]^+$  с  $m/z$  180 ( $I_{\text{отн}}$  100%), а также пики фрагментных ионов  $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$ ,  $[\text{M}-\text{NH}_3-\text{CO}]^+$ , что отвечает процессу распада, представленному на схеме 2.

Схема 2



Целевые ауруны **4a–m** были получены основнокатализируемой кротоновой конденсацией соединения **3a** с рядом замещенных бензальдегидов (схема 3), причем соединение **4d** является синтетическим аналогом природного 7-метилауреусидина, выделенного из экстракта осоки головчатой (*Cyperus capitatus*).<sup>12</sup>

Схема 3



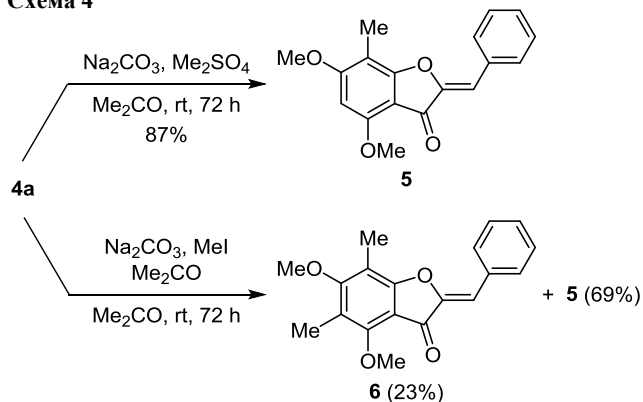
Строение соединений **4a–m** подтверждено данными спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Известно, что ауруны могут существовать в виде *E*- и *Z*-изомеров, причем *Z*-изомер – термодинамически более устойчивая форма.<sup>16</sup> В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4a–m** химические сдвиги сигналов олефиновых протонов находятся в интервале 6.27–6.97 м. д., что, в соответствии с литературными

данными (6.48–6.77 м. д. для *Z*-изомера и >7.0 м. д. для *E*-изомера),<sup>13,16–18</sup> можно приписать *Z*-изомеру.

Более информативными для определения конфигурации аурунов являются спектры ЯМР <sup>13</sup>C. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединений **4a–m** химический сдвиг сигнала атома C-2a наблюдается в области 105.1–110.7 м. д., что, в соответствии с литературными данными (108–112 м. д. для *Z*-изомера и 120–122 м. д. для *E*-изомера),<sup>15</sup> можно приписать *Z*-изомеру.

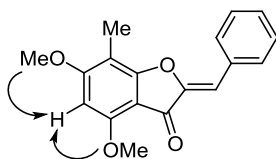
Для доказательства наличия метильной группы в положении 7 ароматического цикла соединения **3a** нами было проведено *O*-метилирование соединения **4a** диметилсульфатом до диметоксипроизводного **5** (схема 4). Интересно отметить, что взаимодействие соединения **4a** с иодистым метилом при комнатной температуре приводит также к *C*-метилированию и дает смесь продуктов **5** и **6** в соотношении 1:3.

Схема 4



Структура соединения **5** была доказана с помощью спектроскопии ЯМР (эксперимент NOESY). Так, в спектре NOESY соединения **5** присутствует кросс-пик, соответствующий взаимодействию протонов H-5 и двух метоксигрупп (рис. 1).

Для объяснения региоселективности протекания реакции образования соединения **3a** из МФГ (**1**) были рассчитаны относительные энтальпии ( $\Delta H$ ) и энергии Гиббса ( $\Delta G$ ) всех реагентов в рамках теории функцио-



**Рисунок 1.** Избранные корреляции в спектре NOESY соединения **5**.

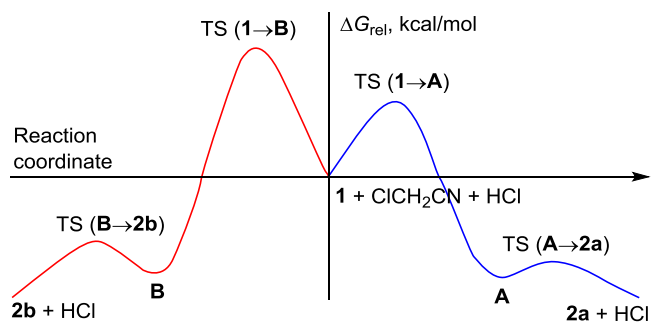
нала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G(d) для газовой фазы. Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрица Гессе). За начало отсчета принята сумма полных энергий бесконечно разделенных реагентов.

Зафиксированы локальные минимумы и переходные состояния для структур интермедиатов **A** и **B** (схема 1), различающихся ориентацией группы  $\text{CH}_2\text{Cl}$  по отношению к нуклеофильной гидроксигруппе. Расчеты показывают, что при образовании соединения **B** необходимо преодолеть активационный барьер в 38 ккал/моль (табл. 1, рис. 2), что существенно выше, чем в случае образования соединения **A** (22.1 ккал/моль). Следовательно, согласно квантово-химическим расчетам, несмотря на одинаковую устойчивость продуктов **2a** и **2b**, протекание реакции с образованием кетимина **2a** оказывается энергетически более выгодным, что подтверждается экспериментальными данными.

Таким образом, нами впервые синтезированы (*Z*)-4,6-дигидрокси-7-метилауруны, в том числе синтетический аналог природного 7-метилауреусидина. Показано, что реакция 2,4,6-тригидрокситолуола с хлорацетонитрилом протекает региоселективно с образованием 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она через стадию образования соответствующего кетимин-

**Таблица 1.** Относительная свободная энергия Гиббса ( $\Delta G_{\text{отн}}$ , ккал/моль) кетиминных **2a, b** и переходных состояний (TS) при взаимодействии МФГ (**1**) с хлорацетонитрилом, рассчитанная методом B3LYP 6-311+G(d)

Исходные компоненты смеси	<b>2b</b>	<b>2a</b>	TS (1→A)	TS (1→B)	TS (B→2b)	TS (A→2a)	
	0.0	-35.6	-35.2	22.1	38.0	-19.1	-24.0



**Рисунок 2.** Относительная свободная энергия Гиббса стационарных точек на кривой потенциальной энергии реакции МФГ (**1**) с хлорацетонитрилом.

ного интермедиата. Метилирование незамещенного (*Z*)-4,6-дигидрокси-7-метилауруна диметилсульфатом приводит к диметоксипроизводному, в то время как использование метилиодида приводит к образованию продуктов как *O*-, так и *C*-алкилирования.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **4a, d-f, h, l** зарегистрированы на спектрометре Bruker AM300 (300 и 75 МГц соответственно), спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  остальных соединений и спектры NOESY (время смешения 0.6 с) – на спектрометре Bruker AV600 (600 и 150 МГц соответственно) в  $\text{DMCO}-d_6$  или  $\text{CDCl}_3$  (для соединения **5**) при 22–24 °С. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Waters SQD (химическая ионизация при атмосферном давлении), колонка Acquity BEH C18 2.1 × 50 мм, растворитель для образца  $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ , подвижная фаза: А – 0.1% водный раствор муравьиной кислоты, В – 0.1%  $\text{MeCN}$ , температура колонки 25 °С, скорость подвижной фазы 0.4 мл/мин. Градиентный профиль – от 0 до 100%  $\text{MeCN}$  (элюент В) за 4 мин. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Thermo Fisher Scientific Q Exactive, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на микроблоке Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом хромато-масс-спектрометрии.

**Синтез 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он (**3a**).** Через охлажденный до 0 °С раствор 5.0 г (36 ммоль) 2,4,6-тригидрокситолуола (**1**), 4.7 г (63 ммоль)  $\text{ClCH}_2\text{CN}$  и 2.7 г (19.8 ммоль) безводного  $\text{ZnCl}_2$  в 170 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , при перемешивании пропускают сухой газобразный  $\text{HCl}$  в течение 4 ч, после чего смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок соединения **2a** отфильтровывают и промывают  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 30 мл). Выход 6.4 г (83%). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 180 [ $\text{M}$ ] $^+$  (100), 163 [ $\text{M}-\text{NH}_3$ ] $^+$  (36), 135 [ $\text{M}-\text{NH}_3-\text{CO}$ ] $^+$  (5).

Полученный на первой стадии осадок растворяют в 100 мл горячей  $\text{H}_2\text{O}$  и кипятят в течение 6 ч. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывают и промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (3 × 30 мл). Полученный продукт используют в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход 5.3 г (78%), красные кристаллы, т. пл. 213–215 °С (т. пл. 140–145 °С<sup>19</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.88 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 4.55 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.01 (1H, с, H-5); 10.27 (1H, с, OH); 10.47 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.8 (7- $\text{CH}_3$ ); 74.9 (C-2); 95.8 (C-5); 98.0; 102.3; 154.8; 165.0; 173.1; 194.5 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 181.0494 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 181.0495.

**Синтез (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов **4a-m**** (общая методика). К раствору 0.54 г (3 ммоль) соединения **3a** и 3.6 ммоль соответствующего ароматического альдегида добавляют 6 мл 10% водного раствора  $\text{NaOH}$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее смесь подкисляют 1 М раствором  $\text{HCl}$  до pH 3 и перемешивают при комнатной температуре еще в течение 36 ч. Выпавший осадок

отфильтровывают, промывают 10 мл ледяной  $H_2O$ , сушат и кристаллизуют из  $EtOH$ .

**(Z)-2-Бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4a).** Выход 0.66 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 232–234 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.21 (1H, с, Н-5); 6.61 (1H, с, 2a-CH); 7.38–7.52 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.91 (2H, д,  $J = 7.2$ , Н-2',6'); 10.72 (1H, с, OH); 10.88 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.2 (7- $CH_3$ ); 97.3; 98.7; 102.1; 107.7 (C-2a); 128.9; 129.0; 130.6; 132.6; 148.0; 156.0; 165.2; 165.3; 179.5 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 269.0813  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{13}O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 269.0808.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(4-гидроксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4b).** Выход 0.64 г (81%), темно-красные кристаллы, т. пл. 272–274 °С (т. пл. 160 °С<sup>19</sup>). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.09 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.18 (1H, с, Н-5); 6.54 (1H, с, 2a-CH); 6.87 (2H, д,  $J = 8.5$ , Н-3',5'); 7.82 (2H, д,  $J = 8.5$ , Н-2',6'); 10.05 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 10.75 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.2 (7- $CH_3$ ); 97.1; 98.5; 102.5; 108.7 (C-2a); 115.9; 123.5; 132.8; 146.3; 154.7; 155.6; 158.6; 164.7; 179.6 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 285.0764  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{13}O_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 285.0757.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(2-гидроксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4c).** Выход 0.71 г (83%), темно-красные кристаллы, т. пл. 269–271 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.07 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.18 (1H, с, Н-5); 6.90 (1H, с, 2a-CH); 6.89–6.93 (2H, м, Н-4',5'); 7.20–7.22 (1H, м, Н-3'); 8.07 (1H, д,  $J = 6.8$ , Н-6'); 10.20 (1H, с, OH); 10.63 (1H, с, OH); 10.80 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.2 (7- $CH_3$ ); 97.2; 98.5; 102.3; 103.1; 115.6; 117.2; 119.5; 129.2; 130.6; 136.4; 147.5; 155.8; 156.7; 165.1; 179.6 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 285.0763  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{13}O_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 285.0757.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(3,4-дигидроксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4d).** Выход 0.61 г (73%), бурые кристаллы, т. пл. 280–281 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.12 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.18 (1H, с, Н-5); 6.44 (1H, с, 2a-CH); 6.81 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н-5'); 7.16 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н-6'); 7.45 (1H, с, Н-2'); 9.28 (1H, с, OH); 9.50 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 10.73 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.0 (7- $CH_3$ ); 93.3; 98.1; 105.5; 110.7 (C-2a); 116.1; 117.8; 123.6; 124.3; 145.5 (C-2); 145.6; 147.8; 156.9; 165.1; 165.6; 178.8 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 301.0709  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{13}O_6$ . Вычислено,  $m/z$ : 301.0707.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4e).** Выход 0.57 г (65%), красные кристаллы, т. пл. 237–239 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.11 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 3.88 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.18 (1H, с, Н-5); 6.55 (1H, с, 2a-CH); 6.85 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н-5'); 7.34 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н-6'); 7.65 (1H, с, Н-2'); 9.65 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 10.78 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.03 (7- $CH_3$ ); 55.3 ( $OCH_3$ ); 97.2; 98.0; 102.5; 109.1 (C-2a); 113.9; 115.4; 123.9; 125.1; 146.3; 147.7; 148.2; 155.6; 164.7; 164.9; 179.5 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 315.0862  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{15}O_6$ . Вычислено,  $m/z$ : 315.0863.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(3-нитробензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (4f).** Выход 0.69 г (79%), корич-

невые кристаллы, т. пл. 198–200 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.12 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.22 (1H, с, Н-5); 6.78 (1H, с, 2a-CH); 7.46–7.99 (1H, т,  $J = 8.0$ , Н-5'); 8.21 (1H, д,  $J = 7.5$ , Н-4'); 8.26 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н-6'); 8.87 (1H, с, Н-2'); 10.84 (1H, с, OH); 11.00 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.1 (7- $CH_3$ ); 97.5; 98.9; 101.9; 105.2 (C-2a); 123.7; 124.4; 130.4; 134.4; 136.7; 148.2; 149.3; 156.3; 165.1; 165.7; 179.2 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 314.0660  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{12}NO_6$ . Вычислено,  $m/z$ : 314.0659.

**(Z)-4-[(4,6-Дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-илиден)метил]бензойная кислота (4g).** Выход 0.61 г (66%), зеленые кристаллы, т. пл. 231 °С (с разл.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.03 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 5.96 (1H, с, Н-5); 6.46 (1H, с, 2a-CH); 7.83 (2H, д,  $J = 6.0$ , Н-3',5'); 7.93 (2H, д,  $J = 6.0$ , Н-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.5 (7- $CH_3$ ); 97.6; 98.4; 101.5; 105.6 (C-2a); 129.5; 134.6; 137.0; 149.5; 159.0; 164.8; 168.6 (COOH); 178.6 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 313.0706  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{13}O_6$ . Вычислено,  $m/z$ : 313.0707.

**(Z)-2-(2-Бромбензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4h).** Выход 0.74 г (70%), темно-зеленые кристаллы, т. пл. 179–181 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.09 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.25 (1H, с, Н-5); 6.60 (1H, с, 2a-CH); 7.65–7.75 (2H, м, Н-4',5'); 7.85–7.88 (2H, м, Н-3',6'); 10.80 (1H, с, OH); 10.97 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.2 (7- $CH_3$ ); 97.8; 98.7; 102.0; 106.4 (C-2a); 122.3; 126.8; 131.3; 131.7; 132.0; 132.4; 148.4; 156.1; 165.1; 165.5; 179.4 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 346.9912  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{12}BrO_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 346.9913.

**(Z)-2-(4-Бромбензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4i).** Выход 0.70 г (76%), темно-зеленые кристаллы, т. пл. 203–205 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.94 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 5.55 (1H, с, Н-5); 6.27 (1H, с, 2a-CH); 7.62 (2H, д,  $J = 6.0$ , Н-3',5'); 7.77 (2H, д,  $J = 6.0$ , Н-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.9 (7- $CH_3$ ); 97.5; 99.6; 102.3; 103.2 (C-2a); 121.1; 128.5; 131.7; 131.8; 132.8; 142.6; 150.6; 164.2; 178.3 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 346.9914  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{12}BrO_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 346.9913.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(4-хлорбензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (4j).** Выход 0.63 г (70%), темно-желтые кристаллы, т. пл. 252–254 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.95 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 5.57 (1H, с, Н-5); 6.30 (1H, с, 2a-CH); 7.49 (2H, д,  $J = 8.3$ , Н-3',5'); 7.85 (2H, д,  $J = 8.3$ , Н-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.7 (7- $CH_3$ ); 97.1; 99.8; 102.5; 128.8; 131.3; 132.1; 133.0; 150.9; 163.0; 164.1; 178.0 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 303.0417  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{12}ClO_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 303.0419.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(4-фторбензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (4k).** Выход 0.58 г (68%), желтые кристаллы, т. пл. 246–248 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 6.25 (1H, с, Н-5); 6.97 (1H, с, 2a-CH); 7.15 (2H, т,  $J = 8.7$ , Н-3',5'); 7.89 (2H, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 5.4$ , Н-2',6'); 10.70 (1H, с, OH); 10.90 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.6 (7- $CH_3$ ); 89.8; 94.5; 104.4; 106.2 (C-2a); 115.3; 127.0; 130.0; 146.8; 158.9; 161.6; 168.0; 168.7; 180.1 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 287.0719  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{12}FO_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 287.0721.

**(Z)-2-(5-Бром-2-гидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он (4l).** Выход 0.64 г (63%),

коричневые кристаллы, т. пл. 193–194 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.07 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 6.24 (1H, с, Н-5); 6.82 (1H, с, 2а-СН); 6.91 (1H, д,  $J = 8.7$ , Н-3'); 7.36 (1H, д,  $J = 8.7$ , Н-4'); 8.20 (1H, с, Н-6'); 10.60 (1H, с, ОН); 10.75 (1H, с, ОН); 10.95 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.0 (7- $\text{CH}_3$ ); 97.4; 98.6; 100.3; 102.1; 110.5 (С-2а); 117.7; 119.6; 121.7; 130.4; 132.5; 138.5; 148.1; 156.0; 164.9; 179.3 (С=О). Найдено,  $m/z$ : 362.9863  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrO}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 362.9863.

**(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(4-трифторметил-бензилиден)бензофуран-3(2H)-он (4m)**. Выход 0.61 г (61%), зеленые кристаллы, т. пл. 228 °С (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.98 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 5.48 (1H, с, Н-5); 6.32 (1H, с, 2а-СН); 7.76 (2H, д,  $J = 8.2$ , Н-3',5'); 8.01 (2H, д,  $J = 8.2$ , Н-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.8; 100.4; 101.0; 124.3 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 271.3$ ); 125.5; 127.1 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 31.7$ ); 129.9; 130.8; 138.2; 152.9; 163.8; 175.8 (С=О). Найдено,  $m/z$ : 337.0683  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 337.0682.

**(Z)-2-Бензилиден-7-метил-4,6-диметоксибензофуран-3(2H)-он (5)**. Метод I. К смеси, содержащей 0.1 г (0.37 ммоль) соединения **4a**, 0.05 г (0.47 ммоль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и 5 мл  $\text{Me}_2\text{CO}$ , порциями добавляют 0.1 мл (1.11 ммоль)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее реакционную смесь упаривают, сухой остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  мл). Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный после упаривания растворителя продукт подвергают очистке методом колоночной хроматографии ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{MeOH}$ , 95:5). Выход 0.096 г (87%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 171–172 °С (т. пл. 244–245 °С $^{20}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.22 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 3.97 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.02 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.15 (1H, с, Н-5); 6.77 (1H, с, 2а-СН); 7.43–7.48 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.90 (2H, д,  $J = 7.5$ , Н-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.0 (7- $\text{CH}_3$ ); 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 90.9; 101.0; 103.3; 108.6; 128.8; 129.1; 130.6; 132.2; 147.4; 157.5; 164.4; 166.0; 179.3 (С=О). Найдено,  $m/z$ : 297.1127  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 297.1121.

Метод II. К смеси, содержащей 0.1 г (0.37 ммоль) соединения **4a**, 0.05 г (0.47 ммоль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и 5 мл  $\text{Me}_2\text{CO}$ , порциями добавляют 0.7 мл (1.12 ммоль)  $\text{MeI}$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее реакционную смесь упаривают, сухой остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  мл). Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный после упаривания растворителя продукт подвергают очистке методом колоночной хроматографии ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{MeOH}$ , 9:1). Выход соединения **5** 0.076 г (69%), ярко-желтые

кристаллы, т. пл. 171–172 °С. Выход **(Z)-2-бензилиден-5,7-диметил-4,6-диметоксибензофуран-3(2H)-она (6)** 0.027 г (23%), желтые кристаллы, т. пл. 179–180 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.09 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3.78 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.06 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.83 (1H, с, 2а-СН); 7.43–7.53 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.96 (2H, д,  $J = 7.21$ , Н-2',6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.2 (5- $\text{CH}_3$ ); 8.8 (7- $\text{CH}_3$ ); 60.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 61.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 108.8; 109.8; 110.6 (С-2а); 117.9; 129.1; 129.8; 131.1; 132.1; 146.9; 154.7; 163.5; 164.0; 180.4 (С=О). Найдено,  $m/z$ : 311.1281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 311.1278.

### Список литературы

1. Шевелев, С. А.; Шахнес, А. Х.; Воробьев, С. С. Патент РФ 2292329; *Бюл. изобрет.* **2007**, (3).
2. Bobylev, S. S.; Kobrakov, K. I.; Kuznetsov, D. N.; Ruchkina, A. G.; Shevelev, S. A.; Shakhnes, A. Kh.; Fakhruddinov, A. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, *64*, 154. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 154.]
3. Bobylev, S. S.; Kuznetsov, D. N.; Kobrakov, K. I.; Ruchkina, A. G.; Fakhruddinov, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1572. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 1603.]
4. Shubin, D. A.; Bobylev, S. S.; Kuznetsov, D. N.; Ruchkina, A. G.; Kobrakov, K. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 74. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 74.]
5. Boucherle, B.; Peuchmaur, M.; Boumendjel, A.; Haudecoeur, R. *Phytochemistry* **2017**, *142*, 92.
6. Nakayama, T.; Yonekura-Sakakibara, K.; Sato, T.; Kikuchi, S.; Fukui, Y.; Fukuchi-Mizutani, M.; Ueda, T.; Nakao, M.; Tanaka, Y.; Kusumi, T.; Nishino, T. *Science* **2000**, *290*, 1163.
7. Haudecoeur, R.; Boumendjel, A. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2861.
8. Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1.
9. Kayser, O.; Kiderlen, A. F.; Folkens, U.; Kolodziej, H. *Planta Med.* **1999**, *65*, 316.
10. Aufmkolk, M.; Koerhle, J.; Hesch, R. D.; Cody, V. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 11623.
11. Zhang, M.; Xu, X.-H.; Cui, Y.; Xie, L. G.; Kong, C.-H. *Pest Manage. Sci.* **2012**, *68*, 1512.
12. Seabra, R. M.; Silva, A. M. S.; Andrade, P. B.; Moreira, M. M. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1429.
13. Beney, C.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A. *Heterocycles* **2001**, *55*, 967.
14. Nishida, J.; Kawabata, J. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2006**, *70*, 193.
15. Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 832. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, *54*, 832.]
16. Atta-Ur-Rahman; Choudhary, M. I.; Hayat, S.; Kahn, A. M.; Ahmed, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 105.
17. Löser, R.; Chlupacova, M.; Marecek, A.; Opletalova, V.; Gütschow, M. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2597.
18. Seabra, R. M.; Andrade, P. B.; Ferreres, F.; Moreira, M. M. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 839.
19. Mohan, P.; Joshi, T. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1287.
20. Mulholland, T. P. C.; Ward, G. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1642.