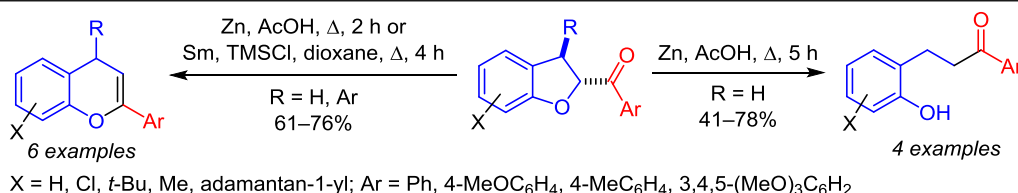


Восстановительная перегруппировка 2-арил-2,3-дигидробензофуранов в 2-гидроксидигидрохалконы и флав-2-ены

Дмитрий В. Осипов¹, Максим Р. Демидов¹,
Виталий А. Осянин^{1*}, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия
e-mail: VOsyarin@mail.ru, osipovdv25@mail.ru

Поступило 2.11.2021
Принято 24.11.2021



Предложен двухстадийный метод синтеза 2-арил- и 2,4-диарилзамещенных 4*H*-хроменов посредством реакции формального [4+1]-циклоприсоединения *o*-хинонметидов и илидов пиридиния с последующей восстановительной перегруппировкой 2-арил-2,3-дигидробензофуранов под действием цинка в уксусной кислоте или самария и триметилхлорсилана в диоксане. Восстановление 3-незамещенных 2-арил-2,3-дигидробензофуранов под действием цинка в уксусной кислоте приводит в основном к 2-гидроксидигидрохалконам.

Ключевые слова: 2-арил-2,3-дигидробензофураны, 2-гидроксидигидрохалконы, самарий, флав-2-ены, *o*-хинонметиды, 4*H*-хромены, цинк, восстановительная перегруппировка.

Фрагмент 4*H*-хромена является ключевым в структуре многих биологически активных соединений. Среди них найдены перспективные препараты с противораковым и антибактериальным действием.¹ В то же время 2-арил-4*H*-хромены (флав-2-ены) являются редкими представителями природных соединений, что связано с их высокой химической активностью, благодаря которой они сами потенциально могут быть синтетическими

предшественниками многих других природных флавоноидов и их производных.² В качестве отдельных примеров 2-арил-4*H*-хроменов растительного происхождения можно привести флавоноиды А–Е (рис. 1).³

Основными способами получения 2-замещенных и 2,4-дизамещенных 4*H*-хроменов в настоящее время являются присоединение нуклеофилов к бензопирилевым солям, восстановление флавонов, реакции

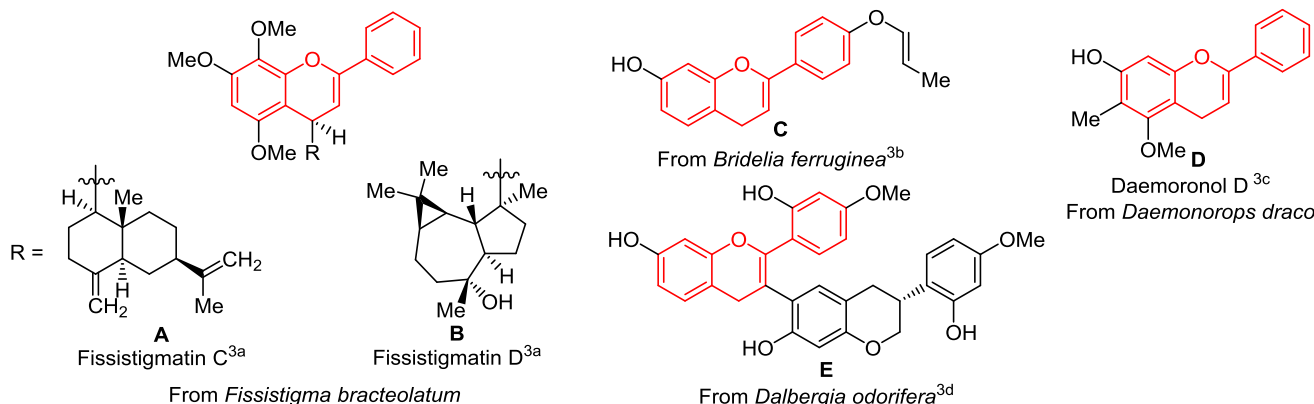


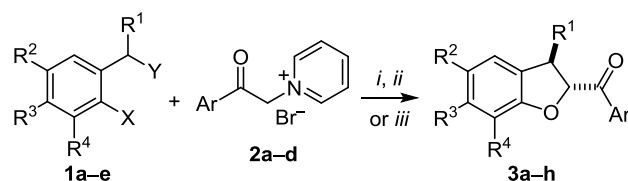
Рисунок 1. Природные 2-арил-4*H*-хромены.

циклизации с участием α,β -енонов, изомеризация 2*H*-хроменов и [4+2]-циклоприсоединение с участием *o*-хинонметидов.⁴

Будучи эфирами енолов, флаво-2-ены легко вступают в реакции присоединения с электрофильными агентами, чувствительны к окислителям, в том числе кислороду воздуха, легко гидролизуются с образованием 2-гидроксидигидрохалконов, а также могут подвергаться диспропорционированию на хромы и бензопирильные соли и изомеризоваться в 2*H*-хромены.⁵ Однако изучение химических свойств и биологической активности флаво-2-енов сдерживается их низким содержанием в природных объектах, малой доступностью биологического материала, трудоемкостью методов выделения и очистки, а также сравнительно небольшим числом методов их синтеза. В связи с этим разработка новых методов получения 2-арил-4*H*-хроменов представляет практический интерес.

Ранее нами был разработан эффективный подход к синтезу 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов и 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов на основе предшественников *o*-хинонметидов⁶ и илидов пиридиния как синтетических эквивалентов ацилкарбенов.⁷ С помощью предложенного метода была получена серия 2-арил-2,3-дигидробензофуранов как новых, так и описанных в литературе, но синтезированных другими способами (схема 1). В качестве прекурсоров *o*-хинонметидов бензольного ряда использовались диацетаты салициловых спиртов и продукты *o*-аминометилирования и кватернизации фенолов **1a–e**. Реакции проводили в инертной атмосфере для предотвращения возможного окисления в бензофураны в кипящем MeCN или в ДМФА в случае менее активного прекурсора *o*-хинонметидов – фенольного основания Манниха (X = OH, Y = NMe₂). Для генерирования илидов пиридиния из *N*-фенацилпиридиниевых солей **2a–d** в качестве оснований использовали DBU или DIPEA. В случае 2,3-дизамещенных дигидробензофуранов **3f–h** реакция протекает диастереоселективно и приводит к *транс*-изомерам, о чем свиде-

Схема 1



- 3a** R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl, Ar = Ph (52%)
b R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = *t*-Bu, Ar = Ph (54%)
c R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Me, Ar = Ph (57%)
d R¹ = R³ = H, R² = *t*-Bu, R⁴ = adamantan-1-yl, Ar = Ph (60%)
e R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl, Ar = 4-MeOC₆H₄ (73%)
f R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = H, Ar = 4-MeC₆H₄ (61%)
g R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = H, Ar = 4-MeOC₆H₄ (67%)
h R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = H, Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (66%)

For **3a,e–h** X = Y = OAc

i: DBU (2 equiv), argon, MeCN, Δ , 8 h

For **3b,c** X = OH, Y = N⁺Me₃I[–]

ii: DBU (1 equiv), argon, MeCN, Δ , 12 h

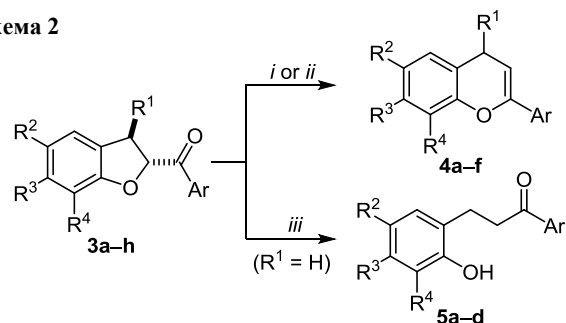
For **3d** X = OH, Y = NMe₂

iii: DIPEA (1.2 equiv), argon, DMF, Δ , 12 h

тельствуют данные спектроскопии ЯМР ¹H. Метинные протоны дигидрофуранового цикла проявляются в виде дублетов в интервалах 4.87–5.00 (3-CH) и 5.77–5.84 (2-CH) м. д. с ³J = 6.4–6.7 Гц, что характерно для *транс*-изомеров.

При действии на 2-арил-2,3-дигидробензофураны **3a–h** цинка в AcOH оказалось, что 3-фенилзамещенные производные **3f–h**, а также соединения **3d** перегруппировываются в 2-арил-4*H*-хромены **4a–d** с выходами 62–76%, однако в случае незамещенных по положению C-3 субстратов **3a–c,e** основными продуктами являются 3-(2-гидроксиарил)пропан-1-оны **5a–d** (схема 2).

Схема 2



- 4a** R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = H, Ar = 4-MeC₆H₄ (76%)
b R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = H, Ar = 4-MeOC₆H₄ (72%)
c R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = H, Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (69%)
d R¹ = R³ = H, R² = *t*-Bu, R⁴ = adamantan-1-yl, Ar = Ph (62%)
e R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = *t*-Bu, Ar = Ph (72%)
f R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Me, Ar = Ph (61%)
5a R² = Cl, R³ = R⁴ = H, Ar = Ph (59%)
b R² = *t*-Bu, R³ = R⁴ = H, Ar = Ph (41%)
c R² = R³ = Me, R⁴ = H, Ar = Ph (63%)
d R² = Cl, R³ = R⁴ = H, Ar = 4-MeOC₆H₄ (78%)

For **4a–d** *i*: Zn (5 equiv), argon, AcOH, Δ , 2 h

For **4e,f** *ii*: Sm (4 equiv), TMSCl (4 equiv), argon, dioxane, Δ , 4 h

For **5a–d** *iii*: Zn (5 equiv), argon, AcOH, Δ , 5 h

Реакции проводили в кипящей AcOH при энергичном перемешивании в течение 2–5 ч с использованием избытка цинковой пыли. Увеличение скорости перемешивания и количества Zn до 5 экв. сокращает время процесса и повышает выход продукта. Использование стехиометрических количеств металла не приводит к полной конверсии дигидробензофуранов **3a–h** даже при длительном кипячении реакционной смеси, что, по-видимому, связано с параллельно протекающим растворением Zn в AcOH с образованием Zn(OAc)₂ и H₂. Склонность 2-арил-4*H*-хроменов к окислению приводит к необходимости применения инертной атмосферы для достижения приемлемых выходов. Полученные 3-(2-гидроксиарил)пропан-1-оны **5a–d** также могут представлять определенный интерес из-за широкого спектра биологической активности дигидрохалконов, представителями которых они являются.⁸

Успешный синтез 2-фенил-4*H*-хроменов **4e,f** из соответствующих 3-незамещенных 2-бензоил-2,3-дигидробензофуранов **3b,c** был осуществлен при замене восстановительной системы на основе Zn в AcOH на комбинацию Sm с TMSCl в диоксане, что позволило избежать образования 2-гидроксидигидрохалконов **5b,c** (схема 2). Хромены **4e,f** были получены с выходами 72

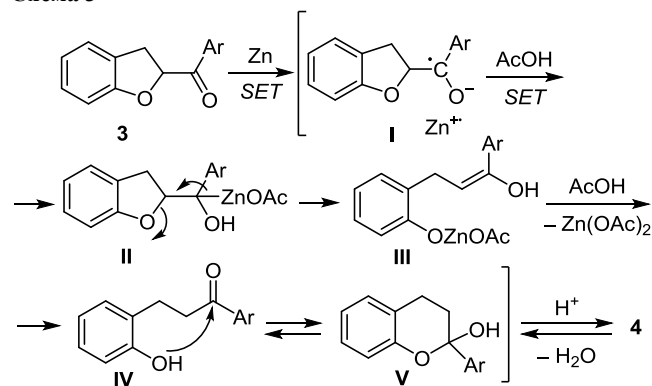
и 61% при использовании избытка мелкодисперсного Sm и TMSCl в кипящем безводном диоксане. Следует отметить, что, хотя металлический Sm в процессах восстановления менее активен, чем широко используемый SmI₂, его применение дает ряд преимуществ. Он гораздо менее чувствителен к кислороду воздуха, устойчив при хранении, удобен в использовании, является более дешевым восстановителем, и активность Sm может быть легко модифицирована добавлением галогенсодержащих реагентов (I₂, TMSCl, RHal, HCl и др.). Эти факторы обуславливают все возрастающую популярность использования металлического Sm в органическом синтезе.⁹

В спектрах ЯМР ¹H 2,4-диарилзамещенных 4H-хроменов 4a–c протоны пиранового цикла проявляются в виде дублетов при 4.83–4.85 (4-CH) и 5.48–5.56 (3-CH) м. д. с ³J = 4.0–4.1 Гц, а связанные с ними атомы углерода в спектрах ЯМР ¹³C обнаруживаются в интервалах 41.2–41.3 (C-4) и 99.3–100.8 (C-3) м. д. В спектрах ЯМР ¹H незамещенных по положению 4 хроменов 4d–f протоны в положениях 4 и 3 проявляются соответственно в виде дублета (при 3.51–3.61 м. д.) и триплета (при 5.48–5.56 м. д.) с ³J = 3.9 Гц, а связанные с ними атомы углерода в спектрах ЯМР ¹³C резонируют в интервалах 24.2–25.6 (C-4) и 96.4–97.0 (C-3) м. д.

В спектрах ЯМР ¹H дигидрохалконов 5a–d протоны метиленовых групп проявляются в виде мультиплетов при 2.95–3.05 и 3.37–3.46 м. д. Карбонильному атому углерода в спектрах ЯМР ¹³C соответствует сигнал при 200.5–202.1 м. д.

Механизм перегруппировки 2-ароил-2,3-дигидробензофуранов 3 под действием Zn в AcOH, по-видимому, включает двукратное одноэлектронное восстановление карбонильной группы через кетил-радикал I с образованием цинкорганического интермедиата II. Раскрытие дигидрофуранового цикла в нем дает фенолят III, протонирование которого с последующей кетализацией 2-гидроксидигидрохалкона IV и дегидратацией хроманола V приводит к хромену 4 (схема 3).

Схема 3



Отсутствие дигидрохалконов при восстановлении металлическим Sm можно объяснить изменением механизма реакции, который, по-видимому, включает интермедиаты карбеноидного типа, как это ранее было описано для восстановительной перегруппировки аннелированных дигидрофуранов.¹⁰

Таким образом, нами предложено две восстановительные системы (Zn в AcOH и Sm + TMSCl в диоксане) для трансформации 2-ароил-2,3-дигидробензофуранов в 2-арил-4H-хромены.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1, оснащеном приставкой Specac Diamond ATR GS 10800-B. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT-135 зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в CDCl₃, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄, проявление в УФ свете и парах I₂. Для колоночной хроматографии использован Merck Silica gel 60, фракция 0.04–0.063 мм.

Получение 2-ароил-2,3-дигидробензофуранов 3a,e–h (общая методика). К смеси 0.73 г (3 ммоль) 2-ацетокси-5-хлорбензилацетата или 0.85 г (3 ммоль) 2-[ацетокси(фенил)метил]фенилацетата и 3 ммоль соли пиридиния DBU и полученный раствор кипятят в атмосфере аргона в течение 8 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CCl₄–CHCl₃, 1:1) с последующей перекристаллизацией из EtOH.

Получение 2-ароил-2,3-дигидробензофуранов 3b,c (общая методика). К смеси 1.05 г (3 ммоль) иодида 1-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)-N,N,N-триметилметанаммония или 0.96 г (3 ммоль) иодида 1-(2-гидрокси-4,5-диметилфенил)-N,N,N-триметилметанаммония и 0.83 г (3 ммоль) бромиды 2-оксо-2-фенилэтилпиридиния в 20 мл MeCN добавляют 0.45 мл (0.46 г, 3 ммоль) DBU и полученный раствор кипятят в атмосфере аргона в течение 12 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃) с последующей перекристаллизацией из EtOH.

(Фенил)(5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-метанон (3a). Выход 405 мг (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 140–141°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3063, 1697 (C=O), 1595, 1476, 1447, 1379, 1298, 1279, 1240, 1227, 1173, 1115, 1003, 993, 918, 885, 825, 694, 677. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.51 (1H, д. д., J = 16.0, J = 10.3, 3-CH₂); 3.58 (1H, д. д., J = 16.0, J = 7.3, 3-CH₂); 5.96 (1H, д. д., J = 10.3, J = 7.3, 2-CH); 6.77 (1H, д., J = 8.5, H-7); 7.08 (1H, д. д., J = 8.5, J = 2.3, H-6); 7.13 (1H, д., J = 2.3, H-4); 7.48–7.52 (2H, м, H-3',5'); 7.62 (1H, т., J = 7.6, H-4'); 8.02 (2H, д., J = 7.8, H-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 32.4 (CH₂); 83.1 (2-CH); 110.8 (CH); 125.1 (CH); 126.0; 127.3; 128.3 (CH); 128.9 (2CH Ph); 129.2 (2CH Ph); 134.0 (CH); 134.3; 157.8 (C-7a); 195.0 (C=O). Найдено, %: C 69.72; H 4.34. C₁₅H₁₁ClO₂. Вычислено, %: C 69.64; H 4.29.

[5-(трет-Бутил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил]-фенилметанон (3b). Выход 455 мг (54%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 102–104°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2951, 2907, 1692 (C=O), 1595, 1582, 1493, 1449, 1364, 1312, 1233, 1179, 1167, 1123, 1057, 1018, 993, 918, 905, 880, 818, 770, 700, 669. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.54 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 10.3$, 3-CH₂); 3.60 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 7.6$, 3-CH₂); 5.92 (1H, д, д, $J = 10.3$, $J = 7.6$, 2-CH); 6.80 (1H, д, $J = 8.5$, H-7); 7.16 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.3$, H-6); 7.22 (1H, уш. с, H-4); 7.48–7.52 (2H, м, H-3',5'); 7.61 (1H, т, т, $J = 7.6$, $J = 1.4$, H-4'); 8.03–8.06 (2H, м, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.8 (C(CH₃)₃); 32.9 (CH₂); 34.4 (C(CH₃)₃); 82.9 (2-CH); 109.0 (CH); 121.9 (CH); 124.8; 125.2 (CH); 128.8 (2CH Ph); 129.2 (2CH Ph); 133.7 (CH); 134.7; 144.3; 156.9 (C-7a); 195.8 (C=O). Найдено, %: С 81.32; Н 7.13. C₁₉H₂₀O₂. Вычислено, %: С 81.40; Н 7.19.

(5,6-Диметил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)(фенил)метанон (3с). Выход 430 мг (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 97–99°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2899, 2845, 1674 (C=O), 1597, 1539, 1493, 1447, 1339, 1317, 1256, 1219, 1157, 1126, 1090, 1061, 914, 860, 806, 773, 692, 658. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, CH₃); 2.21 (3H, с, CH₃); 3.49–3.51 (2H, м, 3-CH₂); 5.89 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 8.0$, 2-CH); 6.70 (1H, с, H-7); 6.94 (1H, с, H-4); 7.47–7.52 (2H, м, H-3',5'); 7.60 (1H, т, т, $J = 7.4$, $J = 1.4$, H-4'); 8.01–8.04 (2H, м, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.4 (CH₃); 20.2 (CH₃); 32.8 (CH₂); 82.9 (2-CH); 111.0 (CH); 122.2; 125.8 (CH); 128.8 (2CH Ph); 129.1; 129.2 (2CH Ph); 133.7 (CH); 134.6; 136.7; 157.5 (C-7a); 196.0 (C=O). Найдено, %: С 80.85; Н 6.33. C₁₇H₁₆O₂. Вычислено, %: С 80.93; Н 6.39.

[7-(Адамантан-1-ил)-5-(трет-бутил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил](фенил)метанон (3d). Смесь 1.02 г (3 ммоль) 6-(адамантан-1-ил)-4-(трет-бутил)-2-[(диметиламино)метил]фенола, 0.83 г (3 ммоль) бромид 2-оксо-2-фенилэтилпиридиния и 0.6 мл (0.45 г, 3.5 ммоль) основания Хёнига (DIPEA) в 10 мл ДМФА кипятят в атмосфере аргона в течение 12 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл H₂O. Продукт экстрагируют EtOAc (2 × 25 мл), экстракт промывают H₂O, насыщенным водным раствором NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент СНCl₃) с последующей перекристаллизацией из EtOH. Выход 475 мг (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 152–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2965, 2903, 2847, 1694 (C=O), 1599, 1479, 1450, 1362, 1300, 1221, 1177, 1099, 1015, 978, 924, 872, 826, 748, 692. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.73 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.97–2.01 (9H, м, 3CH Ad, 3CH₂ Ad); 3.47 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 10.6$, 3-CH₂); 3.67 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 6.6$, 3-CH₂); 5.87 (1H, д, д, $J = 10.6$, $J = 6.6$, 2-CH); 7.06 (1H, д, $J = 1.8$, H-4(6)); 7.10 (1H, д, $J = 1.8$, H-6(4)); 7.49 (2H, д, д, $J = 7.8$, $J = 7.3$, H-3',5'); 7.59 (1H, т, $J = 7.3$, H-4'); 8.11 (2H, д, $J = 7.8$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.0 (3CH Ad); 31.8 (3-CH₂); 31.9 (C(CH₃)₃); 34.6 (C(CH₃)₃); 36.2 (C Ad); 37.1 (3CH₂ Ad); 40.5 (3CH₂ Ad); 83.0 (2-CH); 119.3 (CH); 121.8 (CH); 125.3; 128.6 (2CH Ph); 129.5 (2CH Ph); 132.7; 133.5 (CH); 135.0; 144.0; 154.5 (C-7a); 196.7 (C=O). Найдено, %: С 83.94; Н 8.32. C₂₉H₃₄O₂. Вычислено, %: С 84.02; Н 8.27.

(4-Метоксифенил)(5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанон (3е). Выход 632 мг (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 123–124°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2943, 1670 (C=O), 1605, 1574, 1512, 1481, 1447, 1423, 1323, 1273, 1250, 1169, 1115, 1065, 1022, 988, 907, 853, 810, 679. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.48 (1H, д, д, $J = 16.0$, $J = 10.3$, 3-CH₂); 3.59 (1H, д, д, $J = 16.0$, $J = 7.3$, 3-CH₂); 3.88 (3H, с, CH₃O); 5.91 (1H, д, д, $J = 10.3$, $J = 7.3$, 2-CH); 6.77 (1H, д, $J = 8.5$, H-7); 6.97 (2H, д, $J = 8.9$, H-3',5'); 7.08 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.3$, H-6); 7.14 (1H, уш. с, H-4); 8.01 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.4 (CH₂); 55.7 (CH₃O); 83.0 (2-CH); 110.7 (CH); 114.1 (2CH Ph); 125.1 (CH); 125.9; 127.3; 127.5; 128.2 (CH); 131.6 (2CH Ph); 157.8 (C-7a); 164.2 (COCH₃); 193.4 (C=O). Найдено, %: С 66.47; Н 4.48. C₁₆H₁₃ClO₃. Вычислено, %: С 66.56; Н 4.54.

(*n*-Толлил)((2*R,3*R**)-3-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанон (3f)**. Выход 575 мг (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 100–101°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3028, 2951, 1694 (C=O), 1601, 1477, 1462, 1408, 1234, 1207, 1184, 1099, 1053, 1011, 984, 968, 953, 891, 814, 756, 702. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.42 (3H, с, CH₃); 4.98 (1H, д, $J = 6.4$, 3-CH); 5.80 (1H, д, $J = 6.4$, 2-CH); 6.89 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.9$, H Ar); 6.97–7.01 (2H, м, H Ar); 7.19–7.36 (8H, м, H Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.9 (CH₃); 51.0 (3-CH); 90.6 (2-CH); 110.1 (CH); 121.7 (CH); 125.4 (CH); 127.5 (CH); 128.3 (2CH); 129.0 (CH); 129.1 (2CH); 129.4; 129.5 (4CH); 132.0; 142.5; 144.9; 159.2 (C-7a); 194.4 (C=O). Найдено, %: С 83.95; Н 5.86. C₂₂H₁₈O₂. Вычислено, %: С 84.05; Н 5.77.

(4-Метоксифенил)((2*R,3*R**)-3-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанон (3g)**. Выход 665 мг (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1684 (C=O), 1597, 1574, 1477, 1462, 1423, 1256, 1231, 1213, 1180, 1049, 1015, 961, 837, 810, 756, 698. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, CH₃O); 5.00 (1H, д, $J = 6.6$, 3-CH); 5.77 (1H, д, $J = 6.6$, 2-CH); 6.87–6.93 (3H, м, H Ar); 6.97 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.00 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.18–7.30 (4H, м, H Ar); 7.31–7.36 (2H, м, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 51.0 (3-CH); 55.6 (CH₃O); 90.6 (2-CH); 110.0 (CH); 114.0 (2CH); 121.6 (CH); 125.4 (CH); 127.5 (CH); 127.6; 128.3 (2CH); 128.9 (CH); 129.1 (2CH); 129.5; 131.8 (2CH); 142.5; 159.2 (C-7a); 164.1 (COCH₃); 193.2 (C=O). Найдено, %: С 79.92; Н 5.43. C₂₂H₁₈O₃. Вычислено, %: С 79.98; Н 5.49.

(3,4,5-Триметоксифенил)((2*R,3*R**)-3-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанон (3h)**. Выход 773 мг (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 122–124°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1688 (C=O), 1584, 1506, 1481, 1456, 1418, 1323, 1248, 1161, 1125, 1036, 989, 860, 822, 762, 698, 625. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.72 (6H, с, 2CH₃O); 3.91 (3H, с, CH₃O); 4.87 (1H, д, $J = 6.7$, 3-CH); 5.84 (1H, д, $J = 6.7$, 2-CH); 6.88 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 6.97 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.00 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.12 (2H, с, H-2',6'); 7.19–7.36 (6H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.0 (3-CH); 56.1 (2CH₃O); 61.1 (CH₃O); 90.7 (2-CH); 106.6 (2CH); 110.1 (CH); 121.7 (CH); 125.4 (CH); 127.7 (CH); 128.3 (2CH Ph); 129.1 (CH); 129.2 (CH, 2CH Ph);

129.2; 129.3; 142.4; 143.1; 153.2 (2COCH₃); 159.2 (C-7a); 193.7 (C=O). Найдено, %: С 73.78; Н 5.60. C₂₄H₂₂O₅. Вычислено, %: С 73.83; Н 5.68.

Получение 2-арил-4H-хроменов 4a–d и 2-гидрокси-дигидроалконов 5a–d (общая методика). Смесь 1 ммоль 2-арил-2,3-дигидробензофурана **3a–c,e** и 0.33 г (5 ммоль) цинковой пыли в 10 мл АсОН кипятят при энергичном перемешивании в течение 2 ч (для продуктов **4a–d**) или 5 ч (для продуктов **5a–d**) в атмосфере аргона (контроль методом ТСХ, элюент CHCl₃–CCl₄, 1:1). После завершения реакции смесь охлаждают, выливают в 50 мл H₂O, продукт экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Органическую фазу промывают H₂O, водным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃–CCl₄, 1:1) с последующей перекристаллизацией из подходящего растворителя.

Получение 2-арил-4H-хроменов 4e,f (общая методика). К смеси 1 ммоль 2-арил-2,3-дигидробензофурана **3b,c** и 0.6 г (4 ммоль) мелкодисперсного самария в 15 мл диоксана добавляют 0.5 мл (0.43 г, 4 ммоль) TMSCl. Реакционную смесь кипятят при энергичном перемешивании в атмосфере аргона в течение 4 ч (контроль методом ТСХ, элюент CHCl₃–CCl₄, 1:1), охлаждают и выливают в 50 мл H₂O. Продукт экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Органическую фазу промывают H₂O, насыщенным водным раствором NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CCl₄) с последующей перекристаллизацией из MeOH.

2-(*n*-Толлил)-4-фенил-4H-хромен (4a). Выход 227 мг (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–138°C (EtOH) (т. пл. 137°C¹¹). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3028, 1667 (C=C пиран), 1585, 1512, 1489, 1454, 1323, 1277, 1234, 1115, 1061, 1037, 999, 822, 795, 756, 698. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH₃); 4.85 (1H, д, *J* = 4.1, 4-CH); 5.56 (1H, д, *J* = 4.1, 3-CH); 6.94–6.99 (2H, м, H Ar); 7.14 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.17–7.25 (4H, м, H Ar); 7.30–7.35 (4H, м, H Ar); 7.64 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 41.2 (4-CH); 100.2 (3-CH); 116.8 (CH); 123.4; 123.5 (CH); 124.8 (2CH); 126.8 (CH); 127.8 (CH); 128.5 (2CH); 128.8 (2CH); 129.1 (2CH); 129.8 (CH); 131.5; 138.5; 146.9; 147.9; 151.1. Найдено, %: С 88.47; Н 6.03. C₂₂H₁₈O. Вычислено, %: С 88.56; Н 6.08.

2-(4-Метоксифенил)-4-фенил-4H-хромен (4b). Выход 225 мг (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 116–118°C (EtOH) (т. пл. 118–119°C¹²). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1665 (C=C пиран), 1609, 1582, 1512, 1485, 1454, 1290, 1252, 1231, 1175, 1111, 1028, 997, 831, 785, 760, 750, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.84 (3H, с, CH₃O); 4.83 (1H, д, *J* = 4.0, 4-CH); 5.48 (1H, д, *J* = 4.0, 3-CH); 6.92 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 6.95–6.99 (2H, м, H Ar); 7.12 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.16–7.25 (2H, м, H Ar); 7.29–7.34 (4H, м, H Ar); 7.67 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 41.2 (4-CH); 55.4 (CH₃O); 99.3 (3-CH); 113.8 (2CH); 116.8 (CH); 123.5 (2CH); 126.2 (2CH); 126.7 (CH); 127.0; 127.7 (CH); 128.5 (2CH); 128.8 (2CH); 129.8

(CH); 147.0; 147.7; 151.1; 160.0 (COCH₃). Найдено, %: С 84.12; Н 5.71. C₂₂H₁₈O₂. Вычислено, %: С 84.05; Н 5.77.

2-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-4H-хромен (4c). Выход 258 мг (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2938, 1663 (C=C пиран), 1582, 1506, 1485, 1455, 1414, 1341, 1225, 1126, 993, 932, 841, 792, 756, 696. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.87 (3H, с, CH₃O); 3.90 (6H, с, 2CH₃O); 4.84 (1H, д, *J* = 4.1, 4-CH); 5.51 (1H, д, *J* = 4.1, 3-CH); 6.94 (2H, с, H-2',6'); 6.96 (2H, д, *J* = 3.9, H Ar); 7.12 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.16–7.25 (2H, м, H Ar); 7.29–7.35 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 41.3 (4-CH); 56.3 (2CH₃O); 61.0 (CH₃O); 100.8 (3-CH); 102.3 (2CH); 116.7 (CH); 123.3; 123.7 (CH); 126.9 (CH); 127.8 (CH); 128.5 (2CH Ph); 128.8 (2CH Ph); 129.8 (CH); 130.0; 138.7; 146.7; 147.7; 150.9; 153.2 (2COCH₃). Найдено, %: С 76.90; Н 5.96. C₂₄H₂₂O₄. Вычислено, %: С 76.99; Н 5.92.

8-(Адамантан-1-ил)-6-(трет-бутил)-2-фенил-4H-хромен (4d). Выход 247 мг (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–149°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2959, 2905, 2851, 1674 (C=C пиран), 1597, 1497, 1470, 1450, 1362, 1342, 1323, 1285, 1196, 1126, 1045, 999, 872, 756, 737, 687. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.80–1.88 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.13 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.23 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 3.61 (2H, д, *J* = 3.9, 4-CH); 5.56 (1H, т, *J* = 3.9, 3-CH); 6.95 (1H, д, *J* = 2.3, H-5(7)); 7.19 (1H, д, *J* = 2.3, H-7(5)); 7.31–7.43 (3H, м, H Ph); 7.79–7.82 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.6 (CH₂); 29.2 (3CH Ad); 31.6 (C(CH₃)₃); 34.5 (C(CH₃)₃); 37.2 (3CH₂ Ad); 37.4 (C Ad); 40.9 (3CH₂ Ad); 97.0 (3-CH); 118.9 (C); 122.3 (CH); 123.7 (CH); 124.9 (2CH); 128.1 (CH); 128.3 (2CH); 135.1; 137.1; 145.2; 148.7; 149.3. Найдено, %: С 87.25; Н 8.59. C₂₉H₃₄O. Вычислено, %: С 87.39; Н 8.60.

6-(трет-Бутил)-2-фенил-4H-хромен (4e). Выход 190 мг (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71–72°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2955, 2924, 1670 (C=C пиран), 1503, 1449, 1364, 1267, 1236, 1182, 1130, 1043, 1001, 880, 826, 754, 689. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.58 (2H, д, *J* = 3.9, 4-CH); 5.50 (1H, т, *J* = 3.9, 3-CH); 6.96 (1H, д, *J* = 8.5, H-8); 7.08 (1H, д, *J* = 2.3, H-5); 7.19 (1H, д, *J* = 8.5, *J* = 2.3, H-7); 7.31–7.39 (3H, м, H Ph); 7.66–7.68 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.9 (CH₂); 31.6 (C(CH₃)₃); 34.3 (C(CH₃)₃); 96.4 (3-CH); 116.2 (CH); 118.9; 124.6 (CH, 2CH Ph); 125.7 (CH); 128.26 (CH); 128.34 (2CH Ph); 134.8; 146.2; 149.2; 149.8. Найдено, %: С 86.40; Н 7.58. C₁₉H₂₀O. Вычислено, %: С 86.32; Н 7.63.

6,7-Диметил-2-фенил-4H-хромен (4f). Выход 145 мг (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 81–83°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2922, 2855, 1667 (C=C пиран), 1624, 1580, 1503, 1447, 1317, 1306, 1261, 1202, 1179, 1099, 1001, 868, 754, 689, 625. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с, CH₃); 2.23 (3H, с, CH₃); 3.51 (2H, д, *J* = 3.9, 4-CH); 5.48 (1H, т, *J* = 3.9, 3-CH); 6.83 (2H, с, H-5,8); 7.29–7.40 (3H, м, H Ph); 7.66–7.68 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.0 (CH₃); 19.6 (CH₃); 24.2 (CH₂); 96.4 (3-CH); 116.6; 117.5 (CH); 124.6 (2CH Ph); 128.2 (CH); 128.3 (2CH Ph); 129.7 (CH); 131.4; 134.9; 135.8; 149.1; 149.9. Найдено, %: С 86.48; Н 6.86. C₁₇H₁₆O. Вычислено, %: С 86.40; Н 6.82.

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-1-фенилпропан-1-он (5a).

Выход 155 мг (59%), медленно кристаллизующееся светло-желтое масло, т. пл. 48–50°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322 (ОН), 2832, 1663 (C=O), 1597, 1501, 1450, 1420, 1292, 1269, 1169, 1115, 994, 814, 663. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.97–3.00 (2H, м, CH_2); 3.43–3.46 (2H, м, CH_2); 6.85 (1H, д, $J = 8.5$, H-3); 7.05 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 2.3$, H-4); 7.09 (1H, д, $J = 2.3$, H-6); 7.43–7.47 (2H, м, H-3',5'); 7.56–7.60 (1H, м, H-4'); 7.95–7.98 (2H, м, H-2',6'); 8.19 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.3 (CH_2); 40.3 (CH_2); 119.1 (CH); 125.2; 127.9 (CH); 128.5 (2CH); 128.8 (2CH); 129.6; 130.2 (CH); 134.1 (CH); 135.9; 153.4 (C–ОН); 202.1 (C=O). Найдено, %: С 69.17; Н 5.08. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 69.10; Н 5.03.

3-[5-(трет-Бутил)-2-гидроксифенил]-1-фенилпропан-1-он (5b).

Выход 115 мг (41%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3354 (ОН), 2959, 1663 (C=O), 1597, 1580, 1504, 1449, 1364, 1271, 1236, 1206, 1182, 1155, 1125, 1098, 976, 826, 741, 687. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.02–3.05 (2H, м, CH_2); 3.43–3.46 (2H, м, CH_2); 6.84 (1H, д, $J = 8.2$, H-3); 7.11–7.14 (2H, м, H-4,6); 7.42–7.47 (2H, м, H-3',5'); 7.54–7.59 (1H, м, H-4'); 7.97–8.00 (2H, м, H-2',6'). Положение сигнала протона группы ОН достоверно выявить не удается из-за его сильного уширения. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9 (CH_2); 31.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 34.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 40.6 (CH_2); 116.9 (CH); 125.0 (CH); 127.0; 127.4 (CH); 128.4 (2CH); 128.7 (2CH); 133.8 (CH); 136.3; 143.5; 152.2 (C–ОН); 202.1 (C=O). Найдено, %: С 80.75; Н 7.80. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 80.82; Н 7.85.

3-(2-Гидрокси-4,5-диметилфенил)-1-фенилпропан-1-он (5c).

Выход 160 мг (63%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3454 (ОН), 1670 (C=O), 1597, 1580, 1518, 1450, 1412, 1368, 1290, 1204, 1179, 1084, 999, 972, 905, 847, 739, 685, 642, 592. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.16 (3H, с, CH_3); 2.17 (3H, с, CH_3); 2.96–2.99 (2H, м, CH_2); 3.39–3.42 (2H, м, CH_2); 6.72 (1H, с, H-3); 6.87 (1H, с, H-6); 7.42–7.46 (2H, м, H-3',5'); 7.54–7.58 (1H, м, H-4'); 7.95–7.98 (2H, м, H-2',6'). Положение сигнала протона группы ОН достоверно выявить не удается из-за его сильного уширения. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.8 (CH_3); 19.4 (CH_3); 23.1 (CH_2); 40.7 (CH_2); 118.7 (CH); 124.9; 128.4 (2CH); 128.5; 128.7 (2CH); 131.6 (CH); 133.7 (CH); 136.2; 136.4; 152.3 (C–ОН); 202.0 (C=O). Найдено, %: С 80.21; Н 7.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 80.28; Н 7.13.

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)-пропан-1-он (5d).

Выход 227 мг (78%), медленно кристаллизующееся светло-желтое масло, т. пл. 65–67°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3307 (ОН), 3193, 1663 (C=O), 1593, 1512, 1427, 1327, 1300, 1261, 1177, 1119, 1028, 829. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.95–2.98 (2H, м, CH_2); 3.37–3.40 (2H, м, CH_2); 3.85 (3H, с, CH_3O); 6.84 (1H, д, $J = 8.5$, H-3); 6.90 (2H, д, $J = 8.9$, H-3',5'); 7.04 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 2.5$, H-4); 7.07 (1H, д, $J = 2.5$, H-6); 7.93 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'); 8.54 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C ,

δ , м. д.: 23.4 (CH_2); 40.0 (CH_2); 55.7 (CH_3O); 114.0 (2CH); 119.1 (CH); 125.1; 127.9 (CH); 128.9; 129.9; 130.2 (CH); 130.9 (2CH); 153.5 (COH); 164.3 (COCH_3); 200.5 (C=O). Найдено, %: С 66.03; Н 5.26. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: С 66.10; Н 5.20.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-03-01024 с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования "Исследование физико-химических свойств веществ и материалов" Самарского государственного технического университета.

Список литературы

- (a) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proenca, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487. (b) Patil, S. A.; Patil, R.; Pfeffer, L. M.; Miller, D. D. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1647. (c) Parthiban, A.; Muthukumar, J.; Priya, A. M.; Jayachandran, S.; Krishna, R.; Rao, H. S. P. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 642. (d) Patil, S. A.; Patil, S. A.; Patil, R. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 893. (e) Raj, V.; Lee, J. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 623.
- (a) Gramshaw, J. W.; Johnson, A. W.; King, T. J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4040. (b) Valla, C.; Baeza, A.; Menges, F.; Pfaltz, A. *Synlett* **2008**, 3167.
- (a) Porzel, A.; Lien, T. P.; Schmidt, J.; Drosihn, S.; Wagner, C.; Merzweiler, K.; Sung, T. V.; Adam, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 865. (b) Okwu, D. E.; Ukanwa, N. *Chemica Sinica* **2010**, *1*, 21. (c) Nakashima, K.-i.; Abe, N.; Kamiya, F.; Ito, T.; Oyama, M.; Inuma, M. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1999. (d) Ogata, T.; Yahara, S.; Hisatsune, R.; Konishi, R.; Nohara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2750.
- Демидов, М. Р. Дисс. канд. хим. наук; Самара, 2019. http://d21221705.samgtu.ru/sites/d21221705.samgtu.ru/files/dissertaciya_demidov.pdf
- Jurd, L.; Roitman, J. N. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 57.
- (a) Osyanin, V. A.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 324. [*Успехи химии* **2021**, *90*, 324.] (b) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 625. [*Успехи химии* **2017**, *86*, 625.]
- (a) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505. (b) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 993. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1069.]
- Stompor, M.; Broda, D.; Bajek-Bil, A. *Molecules* **2019**, *24*, 4468.
- (a) Banik, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2431. (b) Banik, B. K. *Mod. Chem. Appl.* **2017**, *5*(3). DOI: 10.4172/2329-6798.1000227. (c) Matsukawa, S.; Hinakubo, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1221. (d) Liu, Y.; Li, Y.; Qi, Y.; Wan, J. *Synthesis* **2010**, 4188. (e) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2685.
- Demidov, M. R.; Osipov, D. V.; Korol'kov, K. A.; Osyanin, V. A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3737.
- Löwenbein, A. *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 1517.
- Bird, T. G. C.; Brown, B. R.; Stuart, I. A.; Tyrrell, A. W. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1831.