

УДК 547.721 + 547-327

ТРАНСФОРМАЦИЯ 3-АРОИЛБЕНЗОФУРАНОВ В 2-АРИЛБЕНЗОФУРАНЫ

© 2023 г. Ж. В. Чиркова^{а, *}, С. И. Филимонов^а, Р. С. Бегунов^б

^а ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»,
Россия, 150023 Ярославль, Московский просп., 88

^б ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»,
Россия, 150000 Ярославль, ул. Советская, 14

*e-mail: chirkovazhv@ystu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

После доработки 22.04.2022 г.

Принята к публикации 24.04.2022 г.

Разработан метод синтеза новых 2-арилбензофуранов, содержащих акцепторные заместители, трансформацией соответствующих 3-ароилбензофуранов.

Ключевые слова: 3-ароилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы, гидролитическое расщепление, этоксид натрия, 4-гидрокси-5-фенацилфталонитрилы, 2-арилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы

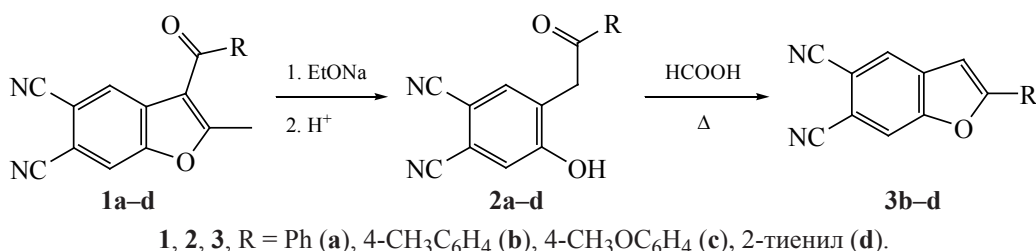
DOI: 10.31857/S0514749223020131, **EDN:** QKGAXQ

2,3-Дизамещенные бензо[*b*]фураны являются достаточно часто встречающейся структурой, содержащейся во многих натуральных продуктах [1, 2]. Эти соединения проявляют различные виды биологической активности [3–5], и интерес к синтезу данных гетероциклов не прекращается на протяжении многих десятков лет [6, 7]. Известно, что 3-ароилбензофураны могут использоваться в синтезе 2-арилбензофуранов [7–9]. Так обработка 3-ароилбензофуранов (или бензофуранов, содержащих другие электроноакцепторные заместители при атоме углерода C³) сильными основаниями в EtOH [8, 9] или диметилформамиде (DMF) [7] приводит к легкому раскрытию цикла по связи O¹–C² с образованием соответствующих фенолов. В качестве оснований использовали NaHCO₃ [9], K₂CO₃ и некоторые другие соли [7]. Далее замещенные 2-гидроксифенилкетоны при кислотном катализе подвергали реакции внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующих 2-арилбензофуранов [7–9]. Такая трансформация бензофуранов предполагалась как

один из простых методов синтеза 2-замещенных производных. Однако его применимость в синтезе и дизайне долго не исследовалась. В последнее время подобное преобразование бензофуранового цикла стало применяться в синтезе 2-замещенных бензофуран-3-карбоксилатов [10–12]. Кроме того, известно, что для синтеза 2-арилбензофуранов в качестве исходных соединений были использованы эпоксиды 2-метоксихалкона [10].

Целью работы является разработка простого метода синтеза 2-арилбензофуранов, содержащих акцепторные заместители, трансформацией соответствующих 3-ароилбензофуранов. Надо отметить, что ранее исследования по раскрытию бензофуранового цикла, содержащего акцепторные заместители, в частности циангруппы, сильными основаниями практически не проводились, так как хорошо известно, что в указанных условиях фталонитрильные соединения подвергаются гидролизу до соответствующих фталевых кислот [13, 14], кроме того описан метод синтеза амидокислот [15].

Схема 1



Для получения целевых бензофуранов использовали методику [9], а в качестве оснований вместо гидрокарбоната натрия применяли NaOH, MeONa, EtONa. Нами установлено, что при обработке бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **1a-d** [16] водно-спиртовым раствором указанных оснований (NaOH, MeONa, EtONa) при нагревании при температуре 30–40°C в течение 0.5–1.5 ч образовывались соответствующие 4-гидрокси-5-фенацилфталонитрилы **2a-d** с выходом до 46% (схема 1).

Наилучшие результаты по выходу целевых продуктов **2a-d** были получены при обработке бензофуранов **1a-d** EtONa. Предполагаемый механизм гидролитического расщепления бензофуранового цикла представлен на схеме 2 и, вероятно, аналогичен рассмотренному ранее [17].

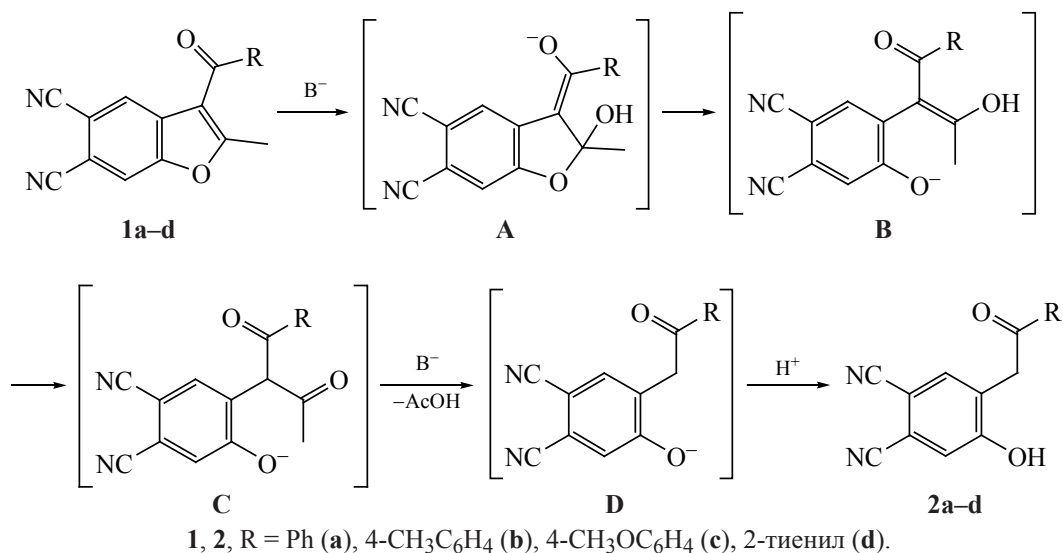
Последующее нагревание фенолов **2a-d** при температуре 100°C в муравьиной кислоте в течение 3–4 ч приводило к образованию целевых 2-арилзамещённых бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **3a-d** с выходом до 68% (схема 1).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Характерным сигналом для фенолов **2a-d** в спектрах ЯМР ¹H являлся синглет протонов OH и CH₂-групп в области 11.51–11.61 и 4.39–4.46 м.д., соответственно. Для масс-спектров фенолов **2a-d** типичным является малоинтенсивный молекулярный ион (9%) и среднеинтенсивный ион [M⁺ – H₂O] (около 30%). Для бензофуранов **3a-d** характерным в спектре ЯМР ¹H является синглет атома водорода H³ в области 7.50–7.56 м.д., а в масс-спектрах наблюдаются интенсивные сигналы (до 100%) молекулярного иона. Строение синтезированных соединений **3a-d** подтверждено данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии и аналогично строению ранее синтезированных соединений из замещённых 5-нитро-2-оксоэтилфталонитрилов по методике [18].

Соединения **1a-d** получали по методике [14].

Соединения 2a-d (общая методика). К раствору 1 ммоль бензофуран-5,6-дикарбонитрила **1a-d**

Схема 2



(0.286 г **1a**, 0.300 г **1b**, 0.316 г **1c**, 0.292 г **1d**) в 5 мл спирта прибавляли 2 ммоль основания (EtONa). Реакционную массу перемешивали при температуре 30–40°C в течение 0.5–1.5 ч, затем разбавляли водой, экстрагировали хлористым метиленом. Водный слой подкисляли конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе.

4-Гидрокси-5-(2-оксо-2-фенилэтил)фталонитрил (2a). Выход 0.079 г (30%), кристаллы белого цвета, т.пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.46 с (2H, CH₂), 7.35 с (1H, H³), 7.57 т (2H, H^{3',5'}, J 7.7 Гц), 7.67 т (1H, H⁴, J 7.7 Гц), 7.92 с (1H, H⁶), 8.05 д (2H, H^{2',6'}, J 7.7 Гц), 11.57 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 (2) [M]⁺, 244 (31) [$M - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 105 (99), 77 (65), 51 (28). Найдено, %: C 73.02; H 3.79; N 10.62. C₁₆H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 73.27; H 3.84; N 10.68. M 262.27.

4-Гидрокси-5-[2-(4-метилфенил)-2-оксо-этил]фталонитрил (2b). Выход 0.088 г (32%), кристаллы белого цвета, т.пл. 199–201°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.39 с (3H, Me), 4.42 с (2H, CH₂), 7.34 с (1H, H³), 7.37 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.91 с (1H, H⁶), 7.95 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 11.52 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 39.4, 103.8, 114.3, 115.9, 116.5, 119.4, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 130.0, 133.7, 137.2, 143.9, 160.0, 195.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (9) [M]⁺, 258 (35) [$M - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 201 (26), 119 (92), 91 (100). Найдено, %: C 73.62; H 4.32; N 10.12. C₁₇H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: C 73.90; H 4.38; N 10.14. M 276.30.

4-Гидрокси-5-[2-(4-метоксифенил)-2-оксо-этил]фталонитрил (2c). Выход 0.117 г (40%), кристаллы белого цвета, т.пл. 220–222°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.85 с (3H, OMe), 4.39 с (2H, CH₂), 7.07 д (2H, H^{3',5'}, J 8.8 Гц), 7.34 с (1H, H³), 7.99 с (1H, H⁶), 8.02 д (2H, H^{2',6'}, J 8.8 Гц), 11.51 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (5) [M]⁺, 274 (25) [$M - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 135 (100) [CH₃OC₆H₄CO], 92 (40). Найдено, %: C 69.82; H 4.07; N 9.52. C₁₇H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: C 69.86; H 4.14; N 9.58. M 292.30.

4-Гидрокси-5-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]-бензол-1,2-дикарбонитрил (2d). Выход 0.123 г (46%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 211–213°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.41 с (2H, CH₂), 7.30 т (1H, H⁴, J 4.9, 3.7 Гц), 7.35 с (1H, H³), 7.94 с (1H, H⁶), 8.05 д (1H, H⁵, J 4.9 Гц), 8.12 д (1H,

H³, J 3.7 Гц), 11.61 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.7, 103.8, 114.5, 115.8, 116.4, 119.4, 128.7, 129.2, 133.7, 135.1, 137.2, 143.0, 160.0, 188.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (3) [M]⁺, 157 (4), 111 (100), 102 (10), 83 (12). Найдено, %: C 62.43; H 2.98; N 10.39. C₁₄H₈N₂O₂S. Вычислено, %: C 62.67; H 3.01; N 10.44. M 268.30.

Соединения 3a–d (общая методика). Раствор 1 ммоль 4-гидрокси-5-(2-оксо-2-*R*-этил)фталонитрила **2a–d** (0.262 г **2a**, 0.276 г **2b**, 0.292 г **2c**, 0.268 г **2d**) в 5 мл муравьиной кислоты перемешивали при температуре 100°C в течение 3–4 ч (контроль по ТСХ). После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из спирта, сушили на воздухе.

2-Фенил-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3a). Выход 0.122 г (50%), кристаллы белого цвета, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.45 т (1H, H⁴, J 7.4 Гц), 7.50 с (1H, H³), 7.54 т (2H, H^{3',5'}, J 7.4 Гц), 7.96 д (2H, H^{2',6'}, J 7.4 Гц), 8.36 с (1H, H⁷), 8.52 с (1H, H⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 (98) [M]⁺. Найдено, %: C 78.32; H 3.27; N 11.43. C₁₆H₈N₂O. Вычислено, %: C 78.68; H 3.30; N 11.47. M 244.25.

2-(4-Метилфенил)-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3b). Выход 0.150 г (58%), кристаллы белого цвета, т.пл. 243–244°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 с (3H, Me), 7.39 д (2H, H^{3',5'}, J 8.1 Гц), 7.51 с (1H, H³), 7.86 д (2H, H^{2',6'}, J 8.1 Гц), 8.39 с (1H, H⁷), 8.45 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0, 101.6, 108.8, 109.4, 116.4, 116.5, 117.5, 125.3, 125.6 (2C), 127.7, 129.9 (2C), 133.6, 140.7, 154.4, 161.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 (100) [M]⁺, 129 (46), 115 (78). Найдено, %: C 78.91; H 3.87; N 10.82. C₁₇H₁₀N₂O. Вычислено, %: C 79.06; H 3.90; N 10.85. M 258.28.

2-(4-Метоксифенил)-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3c). Выход 0.164 г (60%), кристаллы белого цвета, т.пл. 248–249°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.86 с (3H, OMe), 7.10 д (2H, H^{3',5'}, J 8.8 Гц), 7.56 с (1H, H³), 7.92 д (2H, H^{2',6'}, J 8.8 Гц), 8.43 с (1H, H⁷), 8.50 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54.4, 100.5, 108.3, 109.2, 114.7 (2C), 116.5, 116.6, 117.3, 120.3, 127.3 (2C), 127.4, 133.7, 154.2, 161.0, 161.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 74.38; H 3.67; N 10.15. C₁₇H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 74.45; H 3.67; N 10.21. M 274.28.

2-(2-Тиенил)-1-бензофуран-5,6-дикарбонитрил (3d). Выход 0.164 г (68%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 238–240°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.28 т (1H, H⁴, J 4.9, 3.7 Гц), 7.52 с (1H, H³), 7.86 д (1H, H^{3'}, J 3.7 Гц), 7.87 д (1H, H^{5'}, J 3.7 Гц), 8.45 с (1H, H⁷), 8.57 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.4, 108.8, 109.6, 116.4, 116.5, 117.5, 127.6, 128.3, 128.9, 130.0 (2C), 133.5, 154.0, 156.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (55) $[M]^+$, 83 (100) $[\text{C}_4\text{H}_3\text{S}]^+$. Найдено, %: С 66.98; Н 2.37; N 11.15. $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.19; Н 2.42; N 11.19. M 250.28.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-500» или «Bruker DRX-600» (Германия) для растворов ДМСО- d_6 при 30°C. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^1H (δ_{H} 2.50 м.д.) или в ЯМР ^{13}C (δ_{C} 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана.

Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» (Венгрия) при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220°C.

Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400 (США).

Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi М-560 (Швейцария).

Реактивы коммерчески доступные, марки ч, чда или хч отечественного производства или фирмы «Across».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработан простой метод синтеза новых 2-арилбензофуранов, содержащих акцепторные заместители, трансформацией соответствующих 3-арилбензофуранов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чиркова Жанна Вячеславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2250-6622>

Филимонов Сергей Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-4099>

Бегунов Роман Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alizadeh M., Jalal M., Hamed K., Saber A., Kheirouri S., Pourteymour Fard Tabrizi F., Kamari N. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 451–463. doi 10.2147/JIR.S262132
2. Heravi M.M., Zadsirjan V., Hamidi H., Amiri P.H.T. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 24470–24521. doi 10.1039/c7ra03551a
3. Yan J., Ruan J., Huang P., Sun F., Zheng D., Zhang Yi., Wang T. *J. Nat. Med.* **2020**, *74*, 331–340. doi 10.1007/s11418-019-01383-8
4. Zong Y., Wang W., Xu T. *Mar. Drugs.* **2018**, *16*, 115–129. doi 10.3390/md16040115
5. Han T.S., Williams G.R., Vanderpump M.P.J. *Clin. Endocrinol.* **2009**, *70*, 2–13. doi 10.1111/j.1365-2265.2008.03350.x
6. Chiummiento L., D'Orsi R., Funicello M., Lupattelli P. *Molecules.* **2020**, *25*, 2327–2379. doi 10.3390/molecules25102327
7. Srinivas K., Sharma R., Ramana Ch.V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9816–9823. doi 10.1021/acs.joc.7b01267
8. Chittimalla S.K., Chang T.-Ch., Liu T.-Ch., Hsieh Hs.-P., Liao Ch.-Ch. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 2586–2595. doi 10.1016/j.tet.2008.01.024
9. Astoin J., Demerseman P., Riveron A., Royer R. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 867–869. doi 10.1002/jhet.5570140528
10. Ruan L., Shi M., Mao S., Yu L., Yang F., Tang J. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1065–1070. doi 10.1016/j.tet.2013.12.050
11. Kang B., Lee M.H., Kim M., Hwang J., Kim H.B., Chi D.Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8254–8261. doi 10.1021/acs.joc.5b01311
12. Bowman R.K., Bullock K.M., Copley R.C.B., Deschamps N.M., McClure M.S., Powers J.D., Wolters A.M., Wu L., Xie S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9610–9619. doi 10.1021/acs.joc.5b01598
13. Eastmond G.C., Paprotny J., Pethrick R.A., Santamaria-Mendi F. *Macromolecules.* **2006**, *39*, 7534–7548. doi 10.1021/ma0524732
14. Ma X., Ghanem B., Salines O., Litwiller E., Pinnau I. *ACS Macro Lett.* **2015**, *4*, 231–235. doi 10.1021/acsmacrolett.5b00009

15. Tkachuk V.A., Omelchenko I.V., Hordiyenko O.V. *Synlett*. **2017**, 28, 851–857. doi 10.1055/s-0036-1588933
16. Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Shashkov A.S., Firgang S.I., Stashina G.A. *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 332–333. doi 10.1016/j.mencom.2009.11.013
17. Артамкина Г.А., Белецкая И.П. *Усп. хим.* **1987**, 56, 1717–1752. [Artamkina G.A., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56, 983–1001.] doi 10.1070/RC1987v056n10ABEH003317
18. Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Firgang S.I., Stashina G.A., Strelenko Yu.A., Khakimov D.V., Pivina T.S., Samet A.V., Suponitsky K.Yu. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 5991–5997. doi 10.1016/j.tet.2012.05.034

Transformation of 3-Aroylbenzofuranes in 2-Arylbenzofuranes

Zh. V. Chirkova^{a,*}, S. I. Filimonov^a, and R. S. Begunov^b

^a Yaroslavl State Technical University, Moskovskii prosp., 88, Yaroslavl, 150023 Russia

^b P.G. Demidov Yaroslavl State University, ul. Sovetskaya, 14, Yaroslavl, 150003 Russia

*e-mail: chirkovazhv@ystu.ru

Received April 10, 2022; revised April 22, 2022; accepted April 24, 2022

A method of synthesizing new 2-arylbenzofuranes containing acceptor substituents has been developed by transformation of corresponding 3-aroylbenzofuranes.

Keywords: 3-aroylbenzofuran-5,6-dicarbonitriles, hydrolytic cleavage, sodium ethoxide, 4-hydroxy-5-phenacyl-phthalonitriles, 2-arylbenzofuran-5,6-dicarbonitriles