

Аминометильные производные 6-гидроксиауронов в реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями

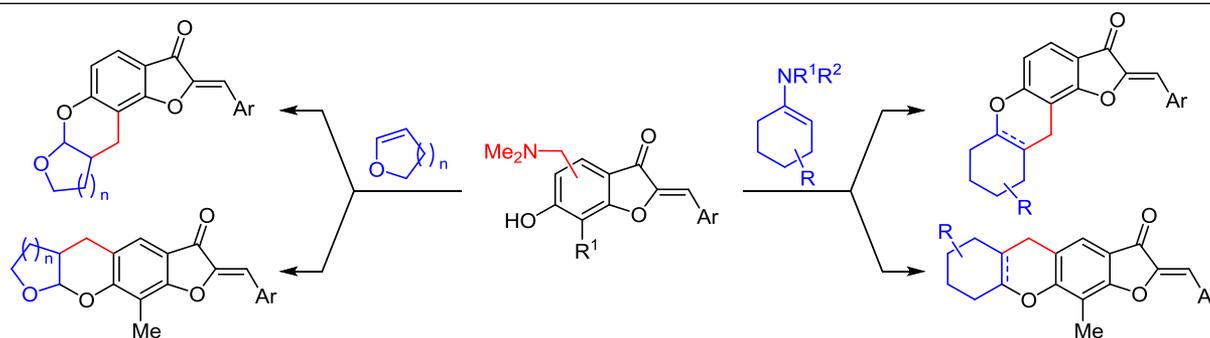
Антонина В. Попова¹, Галина П. Мруг¹,
Светлана П. Бондаренко², Михаил С. Фрасинюк^{1*}

¹ Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины, ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: mykhaylo.frasinjuk@ukr.net

² Национальный университет пищевых технологий, ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: svitlana.bondarenko@ukr.net

Поступило 7.05.2019

Принято после доработки 26.09.2019



Изучены превращения 6-гидрокси-7-диметиламинометилауронов и 6-гидрокси-5-диметиламинометил-7-метилауронов в гетеро-реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями. В результате термического образования *in situ* орто-хинонметидов, содержащих бензофураноновый фрагмент, и циклоприсоединения циклических виниловых эфиров синтезированы 2-бензилиденные производные гетероциклических систем дифуро[2,3-*b*:2',3'-*f*]хромен-3(2*H*)-она, фууро[2,3-*f*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2*H*)-она, дифуро[2,3-*b*:3',2'-*g*]хромен-3(2*H*)-она и фууро[3,2-*g*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2*H*)-она. Аналогичная реакция с циклическими енамими, сопровождающаяся последующей трансформацией полуаминалей, приводит к образованию частично гидрированных производных фууро[2,3-*a*]ксантен-3(2*H*)-она и фууро[3,2-*b*]ксантен-3(2*H*)-она.

Ключевые слова: аурун, виниловый эфир, енамин, основание Манниха, орто-хинонметид, реакция Дильса–Альдера.

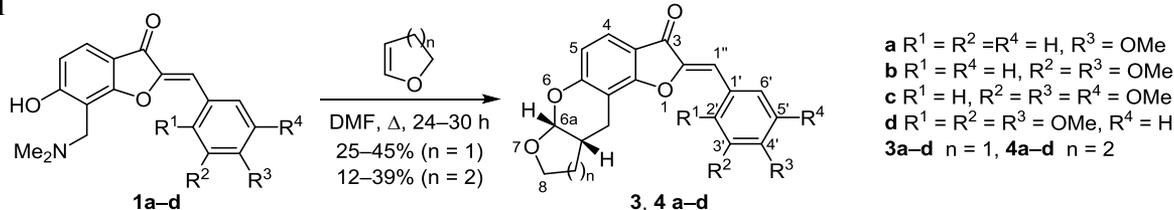
Реакция Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями является ценным инструментом при построении биологически активных гетероциклов.¹ Орто-хинонметиды, которые могут быть генерированы из различных прекурсоров,² – важные соединения в синтезе кислородсодержащих гетероциклических соединений. В большинстве случаев "платформами" для генерирования орто-хинонметидов служат производные фенола и 2-нафтола, а наиболее часто – их аминометильные производные.³ Вместе с тем известны единичные случаи использования в реакциях орто-хинонметидов, базирующихся на гетероциклических соединениях. Так, аминометильные производные 7-гидроксихромонов,⁴ 6- и 7-гидроксикумаринов,⁵ 5-гидроксииндола,⁶ 6-гидрокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин-1-она⁷ или конденсированных систем на

основе хинолина⁸ могут быть использованы в реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями, приводящей к образованию конденсированных кислородсодержащих гетероциклов.

Цель настоящей работы – исследование возможности генерирования орто-хинонметидов из 7-диметиламинометильных и 5-диметиламинометильных производных 6-гидроксиауронов **1a–d**⁹ и **2a,b**¹⁰ и их использования в гетеро-реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями.

Стоит отметить, что основным методом синтеза производных фууро[2,3-*b*]хромена, составляющего скелет молекул вторичных метаболитов мангровых грибов *Xylaria* sp.,¹¹ является циклоприсоединение орто-хинонметидов к производным 2,3-дигидрофурана.^{4,12} К тому же подобные [4+2]-циклоприсоединения в условиях

Схема 1

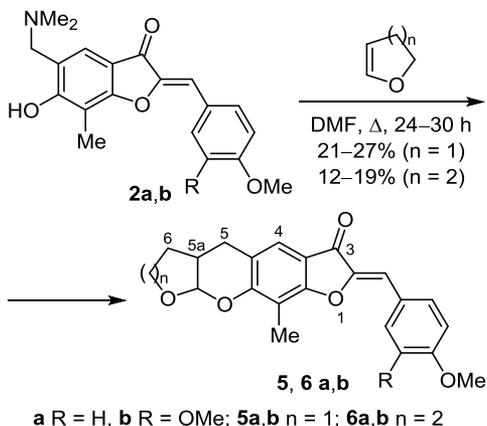


реакции Дильса–Альдера на основе хрононсодержащих производных позволили получить гетероциклические соединения, проявляющие антинеопластическую активность.⁴

Оказалось, что циклоприсоединение 2,3-дигидрофурана к *ortho*-хинонметидам, термически генерированным *in situ* из 7-диметиламинометильных производных аурунов **1a–d**, при нагревании в ДМФА сопровождается образованием 2-бензилиден-8,9,9a,10-тетрагидро-6a*H*-дифуро[2,3-*b*:2',3'-*f*]хромен-3(2*H*)-онов **3a–d**. Аналогичная реакция с 3,4-дигидро-2*H*-пираном приводит к 2-бензилиден-9,10,10a,11-тетрагидро-6a*H*,8*H*-фууро[2,3-*f*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2*H*)-онам **4a–d** (схема 1).

Использование в реакции Дильса–Альдера 5-аминометильных производных 6-гидрокси-7-метилаурунов **2a,b** в аналогичных условиях приводит к образованию замещенных 5a,6,7,8a-тетрагидро-5*H*-дифуро[2,3-*b*:3',2'-*g*]хромен-3(2*H*)-онов **5a,b** и 5a,7,8,9a-тетрагидро-5*H*,6*H*-фууро[3,2-*g*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2*H*)-онов **6a,b** (схема 2).

Схема 2

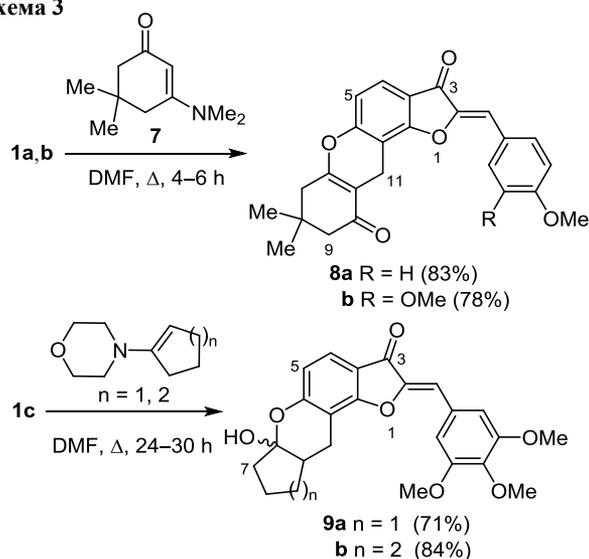


Ацетальная группа СН в спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–d** и **5a,b** проявляется в виде дублета при 5.65–5.80 м. д., а в спектрах ЯМР ¹³C – в виде сигнала при 101.3–103.2 м. д. Значение КССВ ацетального протона с протоном Н-9a (для соединений **3a–d**) или с протоном Н-5a (для соединений **5a,b**) составляет 4.0–5.1 Гц. КССВ ацетального протона с протоном Н-10a (для соединений **4a–d**) или с протоном Н-5a (для соединений **6a,b**) составляет 2.5–2.9 Гц, а значение химического сдвига сигнала ацетального углерода в спектре ЯМР ¹³C – 97.3–97.7 м. д. Эти данные свидетельствуют о *cis*-сочленении тетрагидрофуранового/тетрагидропиранового и дигидропиранового циклов.⁴

Взаимодействие оснований Манниха **1a,b**, с 3-(диметиламино)-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном (**7**),¹³

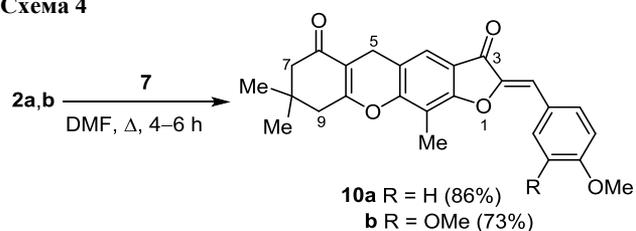
предложенным в качестве ловушки *ortho*-хинонметидов,^{7a} протекает через образование аддуктов Дильса–Альдера с последующим элиминированием Me₂NH и приводит к замещенным 2-бензилиден-7,11-дигидро-8*H*-фууро[2,3-*a*]ксантен-3,10(2*H*,9*H*)-дионом **8a,b**. В то же время аддукты Дильса–Альдера, полученные взаимодействием соединения **1c** с 4-(циклопент-1-ен-1-ил)- и 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)морфолинами, при выделении подвергаются гидролизу, при этом удается выделить соединения **9a,b** полукетального строения (схема 3).

Схема 3



Взаимодействие *ortho*-хинонметидов, термически генерируемых из соединений **2a,b**, с енамином **7** также протекает с последующим элиминированием диметиламина и приводит к образованию 2-бензилиден-8,9-дигидро-5*H*-фууро[3,2-*b*]ксантен-3,6(2*H*,7*H*)-дионов **10a,b** (схема 4).

Схема 4



В спектрах ЯМР ¹³C синтезированных соединений **8a,b** и **10a,b**, кроме сигналов аурунового фрагмента, алифатических атомов углерода и карбонильной группы фрагмента енамина **7**, присутствуют сигналы в

области 116.7–118.1 и 154.0–155.9 м. д., что свидетельствует об образовании связи С=С между атомами С-6а и С-10а (для соединений **8a,b**) или С-5а и С-9а (для соединений **10a,b**).

Доказательством полукетальной структуры соединений **9a,b** является отсутствие указанных выше сигналов, а также наличие в спектрах ЯМР сигналов двух диастереомеров. Важно отметить, что продукты взаимодействия соединений **1a,b** с 4-(1-циклопентен-1-ил)морфолином и 4-(1-циклогексен-1-ил)морфолином не удалось охарактеризовать в связи с наличием и кетонной формы продуктов вследствие кольчатоцепной таутомерии, что значительно затрудняет интерпретацию спектров ЯМР.

Таким образом, нами показана возможность использования оснований Манниха 6-гидроксиауронон как прекурсоров орто-хинонметидов в реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями. Их взаимодействие с циклическими виниловыми эфирами позволяет получать производные новых гетероциклических систем ацетального строения на ауруновой "платформе". Последующее превращение аддуктов реакции с енаминами, зависящее от наличия электрооакцепторных заместителей в исходных енаминах, приводит к образованию частично гидрированных фуросантенов и циклопента[*b*]фуоро[2,3-*f*]хромен-3(2*H*)-онон.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian M400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 1100 (химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Macherey-Nagel Alugram Xtra Sil G/UV₂₅₄, элюент CHCl_3 –MeOH, 9:1, 19:1, и EtOAc.

Синтез соединений 3–6 (общая методика). Раствор 2 ммоль основания Манниха **1a–d** или **2a,b**, 1 мл 2,3-дигидрофурана или 3,4-дигидро-2*H*-пирана в 10 мл ДМФА кипятят в течение 24–30 ч, охлаждают и упаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографированием реакционной смеси на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси CH_2Cl_2 –MeOH, 50:1.

(2*Z*)-2-(4-Метоксибензилиден)-8,9,9а,10-тетрагидро-6а*H*-дифуро[2,3-*b*:2',3'-*f*]хромен-3(2*H*)-он (3а). Выход 260 мг (37%), желтые кристаллы, т. пл. 103–105 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.64–1.85 (1*H*, м) и 2.06–2.24 (1*H*, м, 9- CH_2); 2.69–2.88 (1*H*, м, 9а- CH); 3.03–3.16 (2*H*, м, 10- CH_2); 3.83 (3*H*, с, OCH_3); 3.99–4.11 (1*H*, м) и 4.12–4.23 (1*H*, м, 8- CH_2); 5.67 (1*H*, д, *J* = 4.0, 6а- CH); 6.64 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-5); 6.76 (1*H*, с, 1"- CH); 6.94 (2*H*, д, *J* = 8.2, Н-3',5'); 7.52 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-4); 7.78 (2*H*, д, *J* = 8.2, Н-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.9; 27.6; 36.2;

55.4; 68.6; 101.4; 103.7; 112.3; 113.5; 114.5; 114.9; 123.6; 125.2; 133.2; 146.9; 160.5; 160.8; 165.9; 183.0. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 351 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 71.75; Н 5.04. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 71.99; Н 5.19.

(2*Z*)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-8,9,9а,10-тетрагидро-6а*H*-дифуро[2,3-*b*:2',3'-*f*]хромен-3(2*H*)-он (3б). Выход 203 мг (27%), желтые кристаллы, т. пл. 224–226 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.61–1.84 (1*H*, м) и 2.03–2.21 (1*H*, м, 9- CH_2); 2.68–2.83 (1*H*, м, 9а- CH); 2.97–3.18 (2*H*, м, 10- CH_2); 3.90 (3*H*, с, OCH_3); 3.93 (3*H*, с, OCH_3); 3.99–4.08 (1*H*, м) и 4.10–4.23 (1*H*, м, 8- CH_2); 5.65 (1*H*, д, *J* = 4.1, 6а- CH); 6.63 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-5); 6.73 (1*H*, с, 1"- CH); 6.89 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-5'); 7.36 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-6'); 7.43–7.59 (2*H*, м, Н-4,2'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.8; 27.6; 36.2; 55.8; 56.0; 68.6; 101.3; 103.5; 111.2; 112.5; 113.5; 113.6; 114.9; 123.7; 125.5; 125.7; 147.0; 149.0; 150.6; 160.5; 165.8; 182.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 381 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 69.57; Н 5.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 69.46; Н 5.30.

(2*Z*)-2-(3,4,5-Триметоксибензилиден)-8,9,9а,10-тетрагидро-6а*H*-дифуро[2,3-*b*:2',3'-*f*]хромен-3(2*H*)-он (3с). Выход 207 мг (25%), желтые кристаллы, т. пл. 263–265 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.68–1.84 (1*H*, м) и 2.09–2.22 (1*H*, м, 9- CH_2); 2.73–2.85 (1*H*, м, 9а- CH); 3.02 (1*H*, д, д, *J* = 17.2, *J* = 2.0) и 3.11 (1*H*, д, д, *J* = 17.2, *J* = 6.1, 10- CH_2); 3.90 (3*H*, с, OCH_3); 3.92 (6*H*, с, 2 OCH_3); 4.00–4.11 (1*H*, м) и 4.15–4.24 (1*H*, м, 8- CH_2); 5.68 (1*H*, д, *J* = 4.1, 6а- CH); 6.67 (1*H*, д, *J* = 8.5, Н-5); 6.71 (1*H*, с, 1"- CH); 7.13 (2*H*, с, Н-2',6'); 7.54 (1*H*, д, *J* = 8.5, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.8; 27.6; 36.2; 56.2; 61.1; 68.7; 101.3; 103.5; 108.7; 112.2; 113.8; 114.7; 123.9; 127.9; 139.8; 147.6; 153.3; 160.7; 166.0; 182.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 411 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 67.48; Н 5.28. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 67.31; Н 5.40.

(2*Z*)-2-(2,3,4-Триметоксибензилиден)-8,9,9а,10-тетрагидро-6а*H*-дифуро[2,3-*b*:2',3'-*f*]хромен-3(2*H*)-он (3д). Выход 370 мг (45%), желтые кристаллы, т. пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.72–1.88 (1*H*, м) и 2.11–2.22 (1*H*, м, 9- CH_2); 2.77–2.85 (1*H*, м, 9а- CH); 3.10–3.15 (2*H*, м, 10- CH_2); 3.90 (3*H*, с, OCH_3); 3.94 (3*H*, с, OCH_3); 3.97 (3*H*, с, OCH_3); 4.02–4.11 (1*H*, м) и 4.16–4.26 (1*H*, м, 8- CH_2); 5.71 (1*H*, д, *J* = 4.2, 6а- CH); 6.69 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-5'); 6.81 (1*H*, д, *J* = 8.8, Н-5); 7.24 (1*H*, с, 1"- CH); 7.58 (1*H*, д, *J* = 8.4, Н-6'); 8.00 (1*H*, д, *J* = 8.8, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.9; 27.5; 36.1; 56.1; 60.9; 61.9; 68.5; 101.3; 103.7; 106.1; 107.7; 113.4; 114.9; 119.5; 123.5; 126.8; 142.1; 147.6; 153.9; 155.2; 160.3; 165.7; 182.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 411 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 67.09; Н 5.24. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 67.31; Н 5.40.

(2*Z*)-2-(4-Метоксибензилиден)-9,10,10а,11-тетрагидро-6а*H*,8*H*-фуоро[2,3-*f*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2*H*)-он (4а). Выход 120 мг (16%), желтые кристаллы, т. пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.58–1.82 (4*H*, м, 9,10- CH_2); 2.23–2.37 (1*H*, м, 10а- CH); 2.85 (1*H*, д, д, *J* = 16.9, *J* = 4.0) и 3.00 (1*H*, д, д, *J* = 16.9, *J* = 6.2, 11- CH_2); 3.71–3.81 (1*H*, м) и 3.96–4.06 (1*H*, м, 8- CH_2); 3.85 (3*H*, с, OCH_3); 5.45 (1*H*, д, *J* = 2.6,

6а-CH); 6.70 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 6.78 (1H, с, 1''-CH); 6.96 (2H, д, $J = 8.9$, H-3',5'); 7.54 (1H, д, $J = 8.4$, H-4); 7.81 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 22.7; 23.7; 24.0; 30.7; 55.5; 62.6; 97.4; 104.7; 112.2; 113.3; 114.6; 115.0; 123.5; 125.3; 133.2; 147.0; 160.6; 160.9; 165.9; 183.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.32; Н 5.67. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 72.51; Н 5.53.

(2Z)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-9,10,10а,11-тетрагидро-6аН,8Н-фууро[2,3-*f*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2H)-он (4b). Выход 310 мг (39%), желтые кристаллы, т. пл. 206–208 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.85 (4H, м, 9,10- CH_2); 2.26–2.37 (1H, м, 10а-CH); 2.80 (1H, д, д, $J = 16.8$, $J = 3.7$) и 2.99 (1H, д, д, $J = 16.8$, $J = 6.1$, 11- CH_2); 3.72–3.83 (1H, м) и 3.97–4.07 (1H, м, 8- CH_2); 3.92 (3H, OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3); 5.45 (1H, д, $J = 2.6$, 6а-CH); 6.69 (1H, д, $J = 8.3$, H-5'); 6.76 (1H, с, 1''-CH); 6.91 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.38 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 2.1$, H-6'); 7.49–7.57 (2H, м, H-2',4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 22.6; 23.7; 23.8; 30.6; 55.7; 55.9; 62.4; 97.2; 104.4; 111.2; 112.5; 113.3; 113.5; 114.7; 123.4; 125.4; 125.7; 147.0; 148.9; 150.5; 160.6; 165.7; 182.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.87; Н 5.40. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.04; Н 5.62.

(2Z)-2-(3,4,5-Триметоксибензилиден)-9,10,10а,11-тетрагидро-6аН,8Н-фууро[2,3-*f*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2H)-он (4с). Выход 101 мг (12%), желтые кристаллы, т. пл. 216–218 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.53–1.84 (4H, м, 9,10- CH_2); 2.26–2.36 (1H, м, 10а-CH); 2.77 (1H, д, д, $J = 16.7$, $J = 3.6$) и 2.99 (1H, д, д, $J = 16.7$, $J = 6.3$, 11- CH_2); 3.72–3.82 (1H, м) и 3.95–4.04 (1H, м, 8- CH_2); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.91 (6H, с, 2 OCH_3); 5.46 (1H, д, $J = 2.5$, 6а-CH); 6.70–6.74 (2H, м, 1''-CH, H-5); 7.14 (2H, с, H-2',6'); 7.55 (1H, д, $J = 8.5$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 22.8; 23.9; 30.7; 56.1; 61.1; 62.3; 97.3; 104.4; 108.6; 112.2; 113.5; 114.7; 123.6; 128.0; 139.7; 147.6; 153.3; 160.9; 165.9; 182.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.03; Н 5.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 67.91; Н 5.70.

(2Z)-2-(2,3,4-Триметоксибензилиден)-9,10,10а,11-тетрагидро-6аН,8Н-фууро[2,3-*f*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2H)-он (4d). Выход 120 мг (14%), желтые кристаллы, т. пл. 171–173 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.60–1.82 (4H, м, 9,10- CH_2); 2.22–2.35 (1H, м, 10а-CH); 2.82 (1H, д, д, $J = 16.9$, $J = 4.1$) и 2.97 (1H, д, д, $J = 16.9$, $J = 6.2$, 11- CH_2); 3.70–3.80 (1H, м) и 3.96–4.06 (1H, м, 8- CH_2); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3); 5.44 (1H, д, $J = 2.6$, 6а-CH); 6.69 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 6.78 (1H, д, $J = 8.9$, H-5); 7.20 (1H, с, 1''-CH); 7.54 (1H, д, $J = 8.4$, H-6'); 7.96 (1H, д, $J = 8.9$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 22.7; 23.7; 24.0; 30.8; 56.2; 61.0; 62.0; 62.6; 97.4; 104.6; 106.3; 107.9; 113.3; 115.1; 119.8; 123.6; 127.0; 142.3; 147.8; 154.1; 155.3; 160.5; 165.8; 183.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.68; Н 5.54. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 67.91; Н 5.70.

(2Z)-10-Метил-2-(4-метоксибензилиден)-5а,6,7,8а-тетрагидро-5Н-дифуро[2,3-*b*:3',2'-*g*]хромен-3(2H)-он (5а).

Выход 150 мг (21%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.52–1.67 (1H, м) и 1.97–2.11 (1H, м, 6- CH_2); 2.29 (3H, с, 10- CH_3); 2.67–2.87 (2H, м) и 3.03 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 5.1$, 5- CH_2 , 5а-CH); 3.83 (3H, с, OCH_3); 3.88–3.96 (2H, м, 7- CH_2); 5.78 (1H, д, $J = 5.1$, 8а-CH); 6.74 (1H, с, 1''-CH); 6.95 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.35 (1H, с, H-4); 7.83 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 8.1; 26.6; 27.9; 37.7; 55.5; 68.5; 103.2; 110.4; 111.9; 114.6; 115.0; 117.9; 121.8; 125.5; 133.2; 146.9; 159.3; 160.8; 165.1; 183.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.36; Н 5.78. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 72.51; Н 5.53.

(2Z)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-10-метил-5а,6,7,8а-тетрагидро-5Н-дифуро[2,3-*b*:3',2'-*g*]хромен-3(2H)-он (5b). Выход 215 мг (27%), желтые кристаллы, т. пл. 202–204 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.53–1.69 (1H, м) и 1.99–2.12 (1H, м, 6- CH_2); 2.28 (3H, с, 10- CH_3); 2.74 (1H, д, д, $J = 15.7$, $J = 2.9$) и 3.04 (1H, д, д, $J = 15.7$, $J = 5.2$, 5- CH_2); 2.78–2.87 (1H, м, 5а-CH); 3.84–4.01 (8H, м, 2 OCH_3 , 7- CH_2); 5.80 (1H, д, $J = 5.1$, 8а-CH); 6.75 (1H, с, 1''-CH); 6.91 (1H, д, $J = 8.3$, H-5'); 7.31–7.42 (2H, м, H-2',6'); 7.64 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.9; 26.5; 27.8; 37.7; 55.8; 56.0; 68.5; 103.1; 110.2; 111.2; 112.0; 113.3; 114.9; 117.9; 121.8; 125.7; 146.9; 149.1; 150.5; 159.3; 165.0; 183.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.21; Н 5.44. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.04; Н 5.62.

(2Z)-11-Метил-2-(4-метоксибензилиден)-5а,7,8,9а-тетрагидро-5Н,6Н-фууро[3,2-*g*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2H)-он (6а). Выход 140 мг (19%), желтые кристаллы, т. пл. 161–163 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.52–1.78 (4H, м, 6,7- CH_2); 2.17–2.29 (1H, м, 5а-CH); 2.34 (3H, с, 11- CH_3); 2.71 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 4.6$) и 2.98 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 5.4$, 5- CH_2); 3.73–3.82 (1H, м) и 3.94–4.05 (1H, м, 8- CH_2); 3.88 (3H, с, OCH_3); 5.51 (1H, д, $J = 2.8$, 9а-CH); 6.78 (1H, с, 1''-CH); 6.99 (2H, д, $J = 8.9$, H-3',5'); 7.36 (1H, с, H-4); 7.88 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 8.1; 23.5 (2С); 29.1; 31.3; 55.5; 62.5; 97.7; 109.2; 111.7; 114.5; 114.7; 116.0; 122.2; 125.5; 133.2; 147.0; 158.7; 160.7; 164.6; 183.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.81; Н 5.99. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 73.00; Н 5.86.

(2Z)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-11-метил-5а,7,8,9а-тетрагидро-5Н,6Н-фууро[3,2-*g*]пирано[2,3-*b*]хромен-3(2H)-он (6b). Выход 100 мг (12%), желтые кристаллы, т. пл. 189–191 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.47–1.77 (4H, м, 6,7- CH_2); 2.16–2.24 (1H, м, 5а-CH); 2.29 (3H, с, 11- CH_3); 2.68 (1H, д, д, $J = 16.2$, $J = 4.7$) и 2.95 (1H, д, д, $J = 16.2$, $J = 5.6$, 5- CH_2); 3.70–3.80 (1H, м) и 3.89–3.99 (7H, м, 2 OCH_3 , 8- CH_2); 5.47 (1H, д, $J = 2.8$, 9а-CH); 6.74 (1H, с, 1''-CH); 6.91 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.33 (1H, с, H-4); 7.33–7.40 (1H, м, H-6'); 7.64 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.9; 23.5; 23.6; 29.1; 31.4; 55.8; 56.0; 62.5; 97.7; 109.0; 111.2; 111.8; 113.3; 114.7; 116.1; 122.3; 125.7; 125.8; 147.1; 149.1; 150.5; 158.7; 164.5; 183.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(100). Найдено, %: С 70.81; Н 5.74. $C_{24}H_{24}O_6$. Вычислено, %: С 70.58; Н 5.92.

Синтез соединений 8a,b и 10a,b (общая методика). Раствор 2 ммоль основания Манниха **1a,b** или **2a,b** и 2 ммоль 3-(диметиламино)-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она (**7**) в 10 мл ДМФА кипятят в течение 4–6 ч, охлаждают, разбавляют 20 мл MeOH. Выпавший остаток фильтруют и кристаллизуют из смеси ДМФА–MeOH, 1:2.

(2Z)-8,8-Диметил-2-(4-метоксибензилиден)-7,11-дигидро-8H-фууро[2,3-а]ксантен-3,10(2H,9H)-дион (8a). Выход 668 мг (83%), желтые кристаллы, т. пл. 252–254 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (6H, с, $2CH_3$); 2.34 (2H, с) и 2.44 (2H, с, 7,9- CH_2); 3.59 (2H, с, 11- CH_2); 3.86 (3H, с, OCH_3); 6.76 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5); 6.80 (1H, с, 1"-CH); 7.00 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3',5'); 7.56 (1H, д, $J = 8.4$, Н-4); 7.81 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 15.7; 28.5; 32.2; 41.4; 50.7; 55.5; 106.7; 108.5; 112.6; 113.7; 114.8; 118.1; 123.5; 124.9; 133.6; 146.6; 155.9; 161.3; 164.6; 164.8; 182.9; 197.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 403 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 74.73; Н 5.32. $C_{25}H_{22}O_5$. Вычислено, %: С 74.61; Н 5.51.

(2Z)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-8,8-диметил-7,11-дигидро-8H-фууро[2,3-а]ксантен-3,10(2H,9H)-дион (8b). Выход 675 мг (78%), желтые кристаллы, т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (6H, с, $2CH_3$); 2.33 (2H, с) и 2.43 (2H, с, 7, 9- CH_2); 3.55 (2H, с, 11- CH_2); 3.93 (3H, с, OCH_3); 3.99 (3H, с, OCH_3); 6.76 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5); 6.78 (1H, с, 1"-CH); 6.95 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5'); 7.43 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, Н-6'); 7.52 (1H, д, $J = 2.0$, Н-2'); 7.55 (1H, д, $J = 8.4$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 15.6; 28.5; 32.3; 41.4; 50.6; 55.9; 56.1; 106.6; 108.3; 111.5; 112.6; 113.7; 113.8; 117.9; 123.6; 125.2; 126.1; 146.8; 149.2; 151.0; 155.9; 164.5; 164.7; 182.7; 197.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 433 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 72.36; Н 5.79. $C_{26}H_{24}O_6$. Вычислено, %: С 72.21; Н 5.59.

(2Z)-2-(4-Метоксибензилиден)-8,8,11-триметил-8,9-дигидро-5H-фууро[3,2-б]ксантен-3,6(2H,7H)-дион (10a). Выход 718 мг (86%), желтые кристаллы, т. пл. 277–279 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (6H, с, 8-(CH_3)₂); 2.30 (2H, с) и 2.45 (2H, с, 7,9- CH_2); 2.31 (3H, с, 11- CH_3); 3.46 (2H, с, 5- CH_2); 3.84 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, с, 1"-CH); 6.94 (2H, д, $J = 8.8$, Н-3',5'); 7.35 (1H, с, Н-4); 7.78 (2H, д, $J = 8.8$, Н-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 8.2; 21.1; 28.5; 32.3; 41.2; 50.6; 55.5; 109.2; 110.4; 112.6; 114.6; 116.6; 117.6; 122.3; 125.2; 133.3; 146.5; 154.0; 161.0; 163.9 (2C); 183.4; 197.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 417 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 74.77; Н 5.65. $C_{26}H_{24}O_5$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.81.

(2Z)-2-(3,4-Диметоксибензилиден)-8,8,11-триметил-8,9-дигидро-5H-фууро[3,2-б]ксантен-3,6(2H,7H)-дион (10b). Выход 650 мг (73%), желтые кристаллы, т. пл. 281–283 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (6H, с, 8-(CH_3)₂); 2.25–2.37 (5H, м) и 2.47 (2H, с, 7,9- CH_2 , 11- CH_3); 3.51 (2H, с, 5- CH_2); 3.92 (3H, с, OCH_3); 3.96 (3H, с, OCH_3); 6.77 (1H, с, 1"-CH); 6.91 (1H,

д, $J = 8.4$, Н-5'); 7.37 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, Н-6'); 7.41 (1H, с, Н-4); 7.59 (1H, д, $J = 2.0$, Н-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 8.0; 21.1; 28.5; 32.2; 41.2; 50.6; 55.8; 56.0; 109.1; 110.2; 111.2; 112.8; 113.3; 116.7; 117.5; 122.3; 125.4; 126.0; 146.5; 149.0; 150.8; 153.9; 163.7; 163.8; 183.1; 197.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 447 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 72.43; Н 6.01. $C_{27}H_{26}O_6$. Вычислено, %: С 72.63; Н 5.87.

(2Z)-6a-Гидрокси-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)-6a,7,8,9,9a,10-гексагидроциклопента[б]фууро[2,3-f]хромен-3(2H)-он (9a). К раствору 770 мг (2 ммоль) основания Манниха **1c** в 10 мл ДМФА добавляют 0.3 мл (2 ммоль) 4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолина. Реакционную смесь кипятят в течение 24–30 ч (окончание реакции определяют методом ТСХ), охлаждают, растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл *i*-PrOH и добавляют 1 мл HCOOH, кипятят в течение 5–10 мин, разбавляют 25–30 мл H₂O. Выпавший остаток фильтруют, сушат и очищают хроматографированием на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси CH_2Cl_2 –MeOH, 50:1. Выход 600 мг (71%), желтые кристаллы, т. пл. 247–249 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.50–1.79 (2H, м), 1.82–1.97 (2H, м) и 2.02–2.34 (2H, м, 7,8,9- CH_2); 2.54–2.71 (1H, м) и 3.06 (1H, д, $J = 13.0$, $J = 4.1$, 10- CH_2); 3.68–3.92 (10H, м, 3OCH₃, 9a-CH); 6.69 (1H, с, 1"-CH); 6.76 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5); 7.27 (2H, с, Н-2',6'); 7.45 (1H, д, $J = 8.4$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: мажорный диастереомер: 19.9; 29.2; 37.4; 48.1; 53.1; 55.8; 60.2; 108.4; 110.4; 110.7; 112.3; 112.6; 123.3; 127.7; 138.9; 147.0; 152.9; 164.1; 165.9; 181.8. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 425 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.66; Н 5.53. $C_{24}H_{24}O_7$. Вычислено, %: С 67.91; Н 5.70.

(2Z)-6a-Гидрокси-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)-7,8,9,10,10a,11-гексагидро-6aH-фууро[2,3-а]ксантен-3(2H)-он (9b) синтезирован аналогично из 770 мг (2 ммоль) основания Манниха **1c** и 0.3 мл (2 ммоль) 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)морфолина. Выход 735 мг (84%), желтые кристаллы, т. пл. 226–228 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.84–1.24 (6H, м), 1.92–2.33 (2H, м), 2.40–2.82 (2H, м) и 3.00–3.20 (1H, м, 7,8,9,10,11- CH_2 , 10a-CH); 3.73 и 3.78 (3H, оба с, 4'- OCH_3); 3.84 и 3.85 (6H, оба с, 3',5'- OCH_3); 6.56–6.83 (2H, м, 1"-CH, Н-5); 7.33 и 7.35 (2H, оба с, Н-2',6'); 7.41–7.54 (1H, м, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (в скобках указаны значения химических сдвигов сигналов минорного диастереомера): 20.7 (20.5); 22.8 (23.0); 24.8 (24.2); 29.2 (28.5); 36.3 (35.4); 37.4 (37.3); 55.6 (55.7); 60.1; 99.0 (98.5); 106.1; 107.9 (105.8); 108.7 (108.4); 111.2 (111.3); 113.0 (113.3); 113.8; 122.6 (123.2); 127.6 (127.7); 138.9 (138.8); 147.0; 152.9; 160.6 (160.3); 164.4 (165.3); 181.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 439 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 68.70; Н 6.05. $C_{25}H_{26}O_7$. Вычислено, %: С 68.48; Н 5.98.

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

Список литературы

1. Png, Z. M.; Zeng, H.; Ye, Q.; Xu, J. *Chem.–Asian J.* **2017**, 12, 2142.
2. Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwada, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 669.
3. Barta, P.; Fülöp, F.; Szatmári, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 560.
4. Frasinuk, M. S.; Mrug, G. P.; Bondarenko, S. P.; Khilya, V. P.; Sviripa, V. M.; Syrotchuk, O. A.; Zhang, W.; Cai, X.; Fiandalo, M. V.; Mohler, J. L.; Liu, C.; Watt, D. S. *ChemMedChem* **2016**, 11, 600.
5. Mrug, G. P.; Kondratyuk, K. M.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 460. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 460.]
6. (a) Rönn, M.; McCubbin, Q.; Winter, S.; Veige, M. K.; Grimster, N.; Alorati, T.; Plamondon, L. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 241. (b) Augelli-Szafran, C. E.; Jaen, J. C.; Moreland, D. W.; Nelson, C. B.; Penvose-Yi, J. R.; Schwarz, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1991. (c) Böhme, T. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Hallak, H.; Pugsley, T.; Serpa, K.; Schwarz, R. D. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3094. (d) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Khaysanova, G. D.; Masterova, E. R.; Krasnikov, P. E.; Klimochkin, Y. N. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4775.
7. (a) Osyanin, V. A.; Ivleva, E. A.; Klimochkin, Y. N. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 1832. (b) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1517. (c) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 711. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 711.]
8. Tan, H.; Wang, G.; Li, J.; Meng, G.; Liu, Z.; Dong, M.; Li, Y.; Ju, D.; Zhang, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 118.
9. Popova, A. V.; Frasinuk, M. S.; Bondarenko, S. P.; Zhang, W.; Xie, Y.; Martin, Z. M.; Cai, X.; Fiandalo, M. V.; Mohler, J. L.; Liu, C.; Watt, D. S.; Sviripa, V. M. *Chem. Pap.* **2018**, 72, 2443.
10. Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 765. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 765.]
11. (a) Lin, Y.; Wu, X.; Feng, S.; Jiang, G.; Luo, J.; Zhou, S.; Vrijmoed, L. L. P.; Jones, E. B. G.; Krohn, K.; Steingröver, K.; Zsila, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6252. (b) Wu, X.; Liu, X.; Jiang, G.; Lin, Y.; Chan, W.; Vrijmoed, L. L. P. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, 41, 27. [Химия природ. соединений **2005**, 41, 22.] (c) Wu, X. Y.; Liu, X. H.; Lin, Y. C.; Luo, J. H.; She, Z. G.; Houjin, L.; Chan, W. L.; Antus, S.; Kurtan, T.; Elsässer, B.; Krohn, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4061. (d) Liu, X.; Xu, F.; Zhang, Y.; Liu, L.; Huang, H.; Cai, X.; Lin, Y.; Chan, W. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, 55, 1091. [Изв. АН, Сер. хим. **2006**, 1051.]
12. Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3617.
13. Kowalski, C. J.; Fields, K. W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 197.