

Л. Г. Воскресенский^{1*}, С. А. Ковалева¹, Т. Н. Борисова¹,
А. Б. Ересько², В. С. Толкунов², С. В. Толкунов², А. В. Листратова¹,
М. Де Кандиа³, К. Алтомаре³, А. В. Варламов¹

**РЕЦИКЛИЗАЦИЯ БЕНЗОФУРОПИРИДИНОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ АКТИВИРОВАННЫХ АЛКИНОВ В СИНТЕЗЕ
СПИРО[БЕНЗОФУРОПИРИДИНОВ] – ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НОВОГО
КЛАССА ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Изучены домино-трансформации тетрагидробензофуоро[2,3-*c*]- и тетрагидробензофуоро[3,2-*c*]пиридинов под действием активированных алкинов в метаноле и ацетонитриле. Реакция представляет собой новый способ синтеза спиро[бензофуоропиридинов], способных ингибировать ацетилхолинэстеразу.

Ключевые слова: активированные алкины, тетрагидробензофуоропиридины, домино-реакции, ингибирование ацетилхолинэстеразы, расширение кольца.

Домино-реакция расширения тетрагидропиридинового кольца, [*c*]конденсированного с ароматическим или гетероароматическим фрагментом, под действием активированных алкинов является удобным и эффективным методом синтеза аннелированных азоцинов [1–4]. Использование метанола в качестве растворителя делает основным направлением домино-реакции раскрытие тетрагидропиридинового кольца, ведущее к образованию метоксиметилзамещённых гетероциклов (аренов), содержащих в *орто*-положении (*N*-винил/*N*-R) аминоэтильные радикалы.

Известно, что в метаноле при действии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) на β- и γ-карболины образуются 3- и 2-метоксиметилзамещённые индолы с диметоксикарбонилвиниламиноэтильным фрагментом в соседнем положении. Реакции β-карболинов с этилпропиолатом в этаноле приводят к образованию смесей, состоящих из тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индолов и 2-этоксикарбонилвиниламиноэтильных индолов – продуктов раскрытия тетрагидропиридинового фрагмента. При проведении реакций в ацетонитриле образуются азоциноиндолы с выходами 30–75% [5].

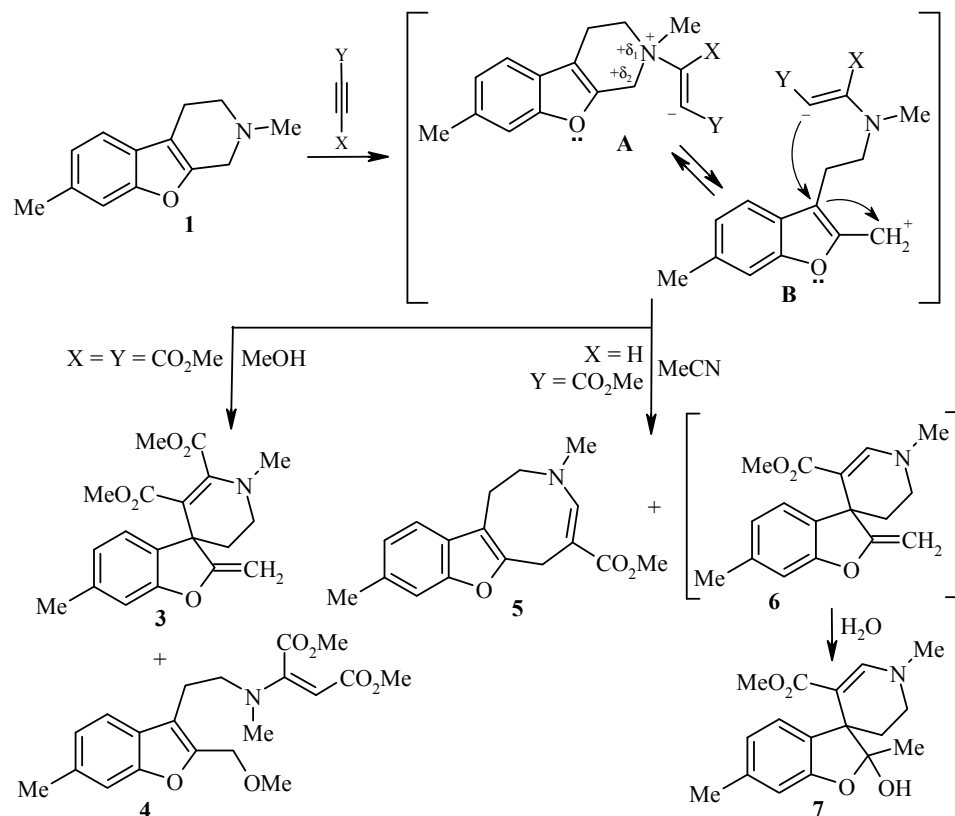
Домино-трансформации 1-арилзамещённых тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов в ацетонитриле приводят к смесям бензотиено[3,2-*d*]азоцинов и спиро[бензотиофен-3,4'-тетрагидропиридинов], в то время как в метаноле наблюдается ещё и образование продуктов раскрытия тетрагидропиридинового фрагмента – 2-метоксибензилзамещённых бензотиофенов [6].

Спиросоединения, являясь структурным фрагментом ряда лекарственных средств (Верошпирон) алкалоидов (аспидоспермин, акутин и др.), вызывают огромный интерес с точки зрения их биологической активности [7–11].

В предыдущей работе [12] мы сообщили о первом успешном синтезе спироаннелированных производных бензофурана и тетрагидропиридина в реакции 2,7-диметилтетрагидрофуоро[2,3-*c*]пиридина (1) и 2-метил-8-нитротетрагидрофуоро[3,2-*c*]пиридина (2) с активированными алкинами. В данной работе мы представляем детальное описание синтеза спиросоединений

и первые результаты исследования их биологической активности по отношению к ацетилхолинэстеразе.

Трансформации тетрагидробензофуоропиридинов **1** и **2** под действием АДКЭ и метилпропиолата проводили в метаноле и ацетонитриле.



Т а б л и ц а 1

Условия реакций и выходы соединений **3–5, 7**

Алкин	Растворитель	Выход, %			
		3	4	5	7
АДКЭ	MeOH	30	25	–	–
АДКЭ	MeCN [12]	17	–	–	–
Метилпропиолат	MeCN	–	–	15	18

Взаимодействие тетрагидробензофуоропиридина **1** с АДКЭ в ацетонитриле протекает при комнатной температуре с образованием спиросоединения **3**. В то же время реакция в метаноле возможна только при длительном кипячении и избытке реагента. При этом образуется смесь спиросоединения **3** и бензофурана **4**. Взаимодействие бензофуоропиридина **1** с метилпропиолатом в кипящем ацетонитриле также приводит к смеси, состоящей из азочина **5** и спиро[бензофуран-3,4'-тетрагидропиридина] **6**, который в процессе хроматографического разделения на силикагеле присоединяет молекулу воды, превращаясь в спиросоединение **7**. Образование 2-метилзамещённого спиросоединения **6** было зафиксировано с помощью анализа ГХ-МС реакционной смеси. Реакция начинается с присоединения по Михаэлю, в результате

которого образуется цвиттер-ион **A**, находящийся в равновесии с цвиттер-ионом **B**. Спиросоединения **3** и **6** образуются из цвиттер-иона **B**, а азоксин **5** и бензофуран **4** – как из цвиттер-иона **A**, так и из цвиттер-иона **B**. Структура соединения **7** однозначно доказана РСА [12]. Спектр ЯМР ^1H спирана **3** имеет характеристичный сигнал метиленовой группы в виде двух дублетов при 4.13 и 4.63 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J = 2.7$ Гц. В спектре ЯМР ^1H бензофурана **4** присутствуют следующие характеристичные сигналы: два синглета 2-метоксиметильной группы при 3.42 и 4.51 м. д. и уширенный синглет при 4.46 м. д. терминального протона диметилкарбонилвинильного фрагмента.

Изомерный по сочленению циклов бензофуоро[3,2-*c*]пиридин **2** реагирует с алкинами иначе, нежели соединение **1**.

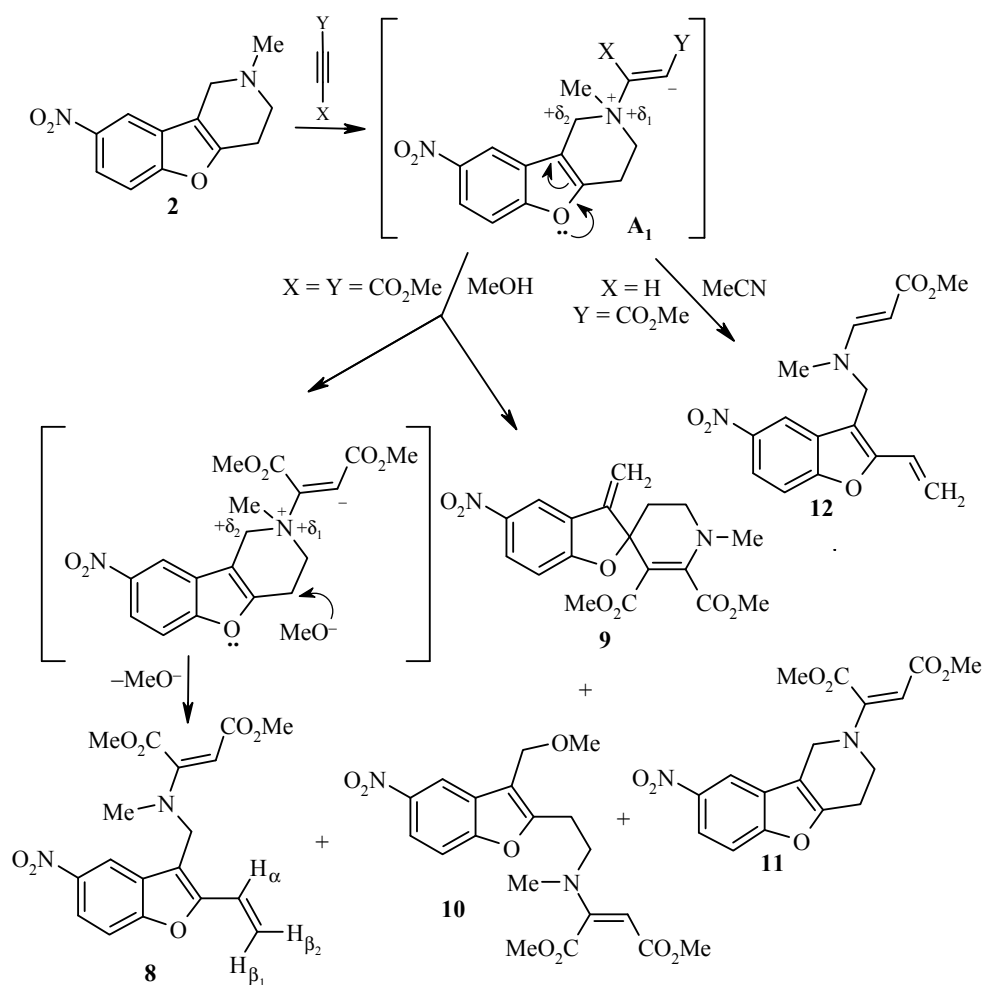


Таблица 2

Условия реакций и выходы соединений 8–12

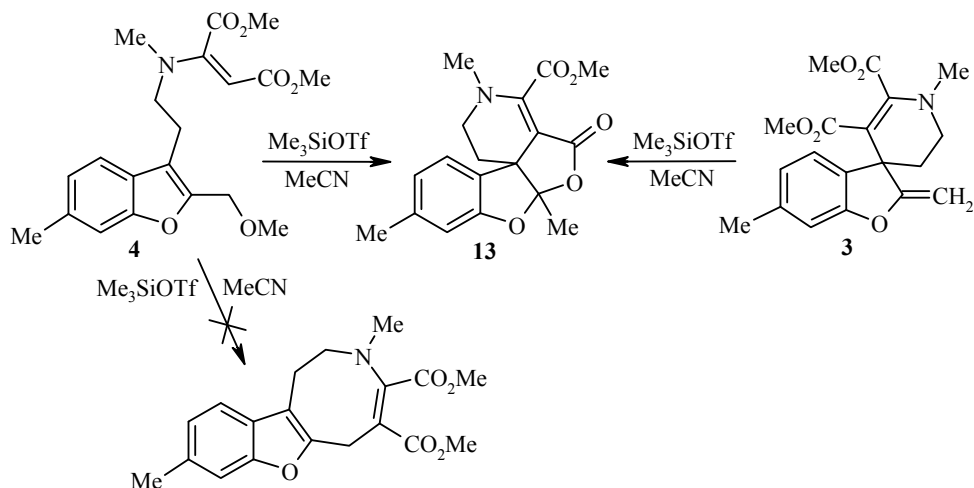
Алкин	Растворитель	Условия	Выход, %				
			8	9	10	11	12
АДКЭ	MeOH	Кипячение	43	3	4	следы	–
АДКЭ	MeCN	25 °С	1	16	–	9	–
Метилпропионат	MeCN	25 °С	–	–	–	–	55

Основным направлением взаимодействий бензофуоропиридина **2** с АДКЭ в кипящем метаноле и с метилпропиолатом в ацетонитриле при комнатной температуре является расщепление тетрагидропиридинового кольца по Гофману, приводящее к образованию 2-винилзамещённых бензофуранов **8** и **12** соответственно. Предположительно, в случае реакции в ацетонитриле анионный центр цвиттер-иона **A**₁ выступает в роли основания, необходимого для последующих трансформаций.

Кроме соединения **8**, реакцией бензофуоропиридина **2** с АДКЭ в кипящем метаноле были получены спиро[бензофуран-2,4'-тетрагидропиридин] **9**, 3-метоксиметилзамещённый бензофуран **10** – продукт раскрытия тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы растворителя – и *N*-диметоксикарбонилвинилзамещённый тетрагидробензофуоро[3,2-*c*]пиридин **11**.

Мы предполагаем, что отличия в направлениях домино-трансформаций изомерных по сочленению бензофуоропиридинов **1** и **2** под действием активированных алкинов, по-видимому, обусловлены различными значениями электронной плотности на метиленовой группе аминометиленфуранового фрагмента в интермедиатах **A** и **A**₁ за счёт эффекта сопряжения неподелённой пары электронов атома кислорода фуранового цикла. На атоме C(1) + δ_2 в интермедиате **A**₁ меньше, чем + δ_2 на атоме C(1) в интермедиате **A**, что и обуславливает различную чувствительность этих центров к нуклеофильной атаке и, следовательно, различное направление тандемных трансформаций.

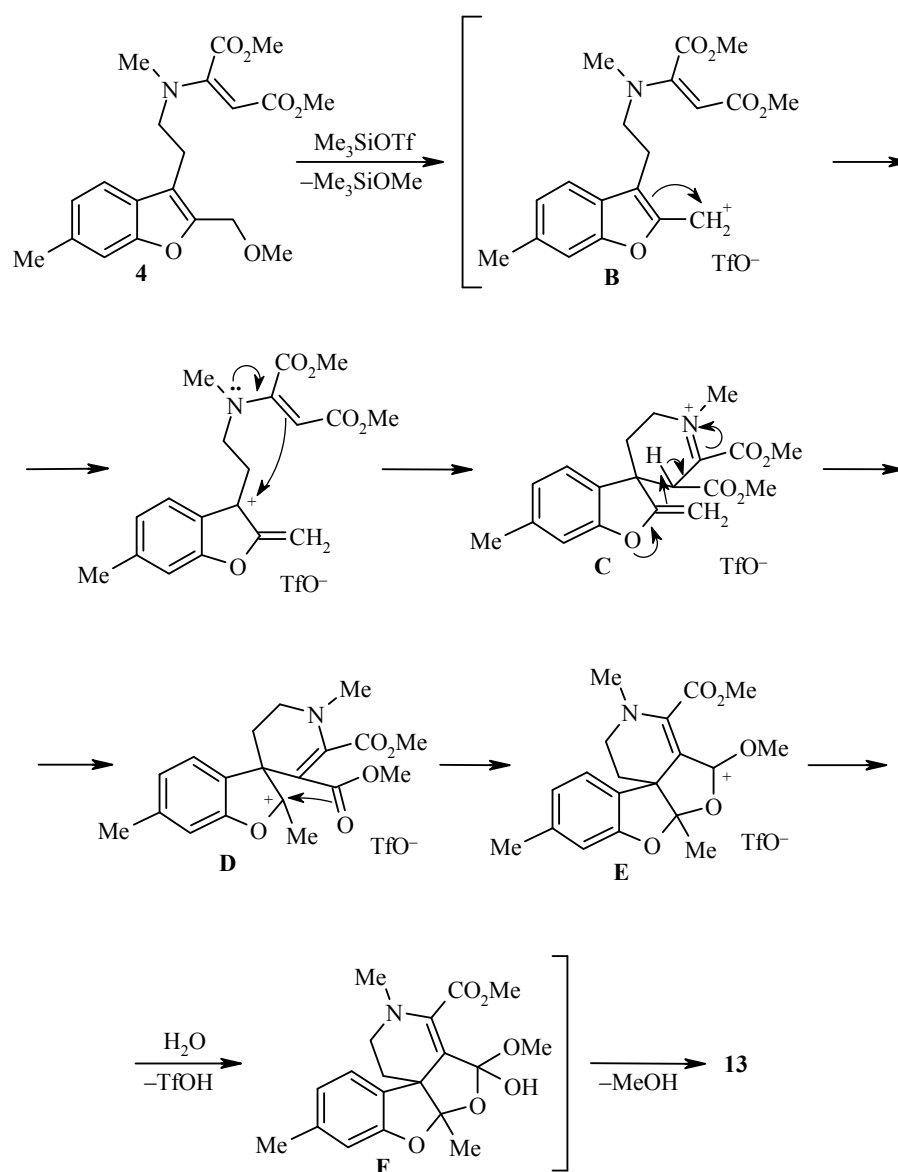
Известно, что 3-(диметилкарбонилвиниламино)этил-2-метоксиэтилпирролы легко циклизуются в соответствующие тетрагидропирроло[3,2-*d*]азоцины действием триметилсилилтрифлата [13]. Однако 2-метоксиметилзамещённый бензофуран **4** под действием триметилсилилтрифлата при комнатной температуре в ацетонитриле вместо ожидаемого азоцина образует тетрациклический лактон **13** с выходом 70%.



Лактон **13** был получен также из спиросоединения **3** действием на него триметилсилилтрифлата.

Возможный механизм образования соединения **13** представлен на схеме ниже. По нашему мнению, ключевой стадией является образование интермедиата **B** элиминированием метоксигруппы из бензофурана **4** под действием триметилсилилтрифлата. Циклизация в интермедиат **C**, последующая миграция протона к метиленовой группе (интермедиат **D**), атака карбонильного

кислорода на катионный центр (интермедиат **E**), гидратация и элиминирование молекулы метанола приводят к образованию лактона **13**.



Структура соединения **13** однозначно доказана данными РСА (рис. 1).

Соединение **13** представляет собой замещённый бензофуоро[3',4':4,5]-фуоро[3,4-*c*]пиридин. Центральные дигидро- и тетрагидрофурановые циклы имеют конформации уплощённых конвертов с выходами атомов углерода C(6a) и C(11b) из средних плоскостей, проведённых через остальные атомы циклов. Угол между плоскими частями дигидрофуранового и тетрагидрофуранового циклов составляет 77.1° . Тетрагидропиридиновый цикл принимает конформацию слегка искажённой софы с выходом атома углерода C(1) из средней плоскости, проведённой через остальные атомы цикла, на 0.647 \AA . Атом азота N(3) имеет практически тригонально-планарную конфигурацию с суммой валентных углов 358.3° .

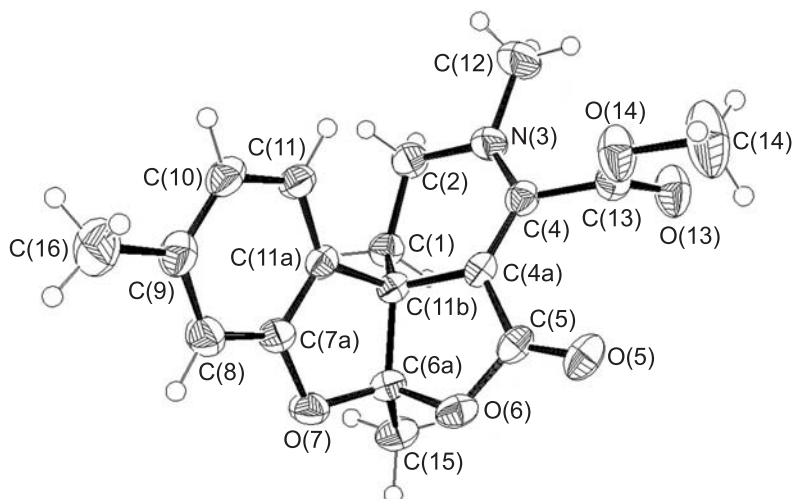


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **13** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Принимая во внимание схожесть в строении синтезированных нами соединений с ингибитором ацетилхолинэстеразы галантамином [14], а также недавние сообщения о терапевтическом потенциале производных бензофурана в лечении болезни Альцгеймера [15], мы решили оценить их антихолинэстеразную активность по отношению к ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе. Холинэстеразную активность соединений **7**, **9**, **13** и галантамина (контроль) изучали в концентрациях до 25 мкмоль/л (предел растворимости), основываясь на спектрофотометрическом кинетическом методе Элмана [16] с использованием ацетилхолинэстеразы электрического угря и бутирилхолинэстеразы лошадиной сыворотки [17]. Средние ингибирующие концентрации (IC_{50}) соединений **7**, **9**, **13** по оценке кривых ингибирование–концентрация (рис. 2) и средний процент ингибирующего эффекта при максимальных концентрациях представлены в табл. 3.

Ингибирование, %

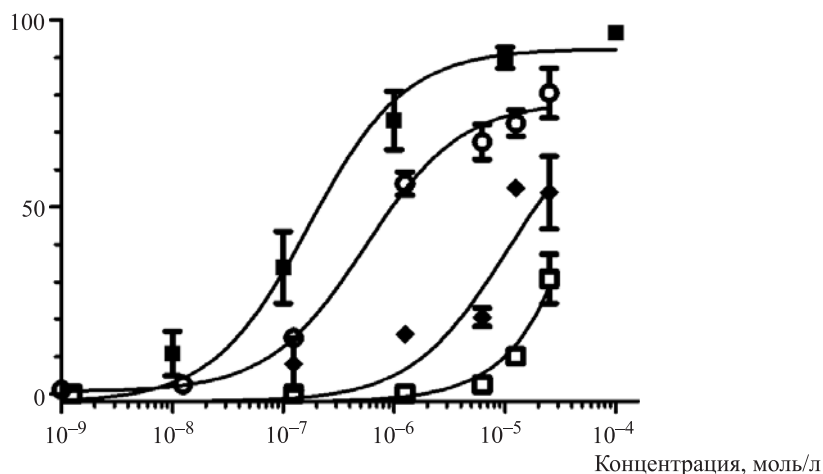


Рис. 2. Кривые ингибирования ацетилхолинэстеразы. Экспериментальные точки и планки погрешности представляют среднее значение и стандартное отклонение от среднего значения ($n = 3-5$). Символы: ■ – галантамин, ○ – соединение **7**, ◆ – соединение **9**, □ – соединение **13**

Результаты биологического скрининга соединений 7, 9, 13

Соединение	Ингибирование холинэстеразы, IC ₅₀ (µM)*	
	Ацетилхолинэстераза	Бутирилхолинэстераза
7	2.3 ± 0.56	> (4%)
9	13.5 ± 3	> (5%)
13	>25 (24%)	> (19%)
Галантамин	0.35 ± 0.11	11.9 ± 0.12

* Значение IC₅₀ (среднее значение ± стандартное отклонение от среднего значения в 3–5 экспериментах) или % ингибирования ацетилхолинэстеразы или бутирилэстеразы (среднее значение трёх измерений представлено в скобках) при максимальной концентрации (25 мкмоль/л).

Соединения **7** и **9** селективно ингибируют ацетилхолинэстеразу. Наиболее активно соединение **7** (IC₅₀ = 2.3 мкмоль/л), которое можно использовать в качестве соединения-лидера для модификации при разработке препаратов для терапии болезни Альцгеймера.

Таким образом, впервые изучены трансформации тетрагидробензофуоропиридинов под действием активированных алкинов. Эти трансформации оказались в принципе аналогичными таковым для 1-арилзамещённых тетрагидробензотиенопиридинов. Показано влияние порядка сочленения бензофуранового и тетрагидропиридинового колец, а также влияние растворителя на скорость и направление тандемных превращений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-800 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Unity 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, используя остаточные сигналы растворителя в качестве внутреннего стандарта (7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.0 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры соединений **3–9**, **13** получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Scientific MAT 95XL с прямым вводом образца в источник ионов при 70 эВ (ионизация ЭУ). Спектры ВЭЖХ-МС соединений **10–12** записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (электрораспыление), детектор Sedes 75 ELSD. Масс-спектр высокого разрешения соединения **13** зарегистрирован на приборе JEOL JMS-T100 LP-DART (ионизация DART). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены в капиллярах на приборе SMP 10. Для ТСХ использовали пластины Sorbfil (для соединений **3–5**, **8–11** элюент EtOAc–гексан, 1:2, для соединений **7**, **12**, **13** – EtOAc–гексан, 1:1, проявление парами иода), для колоночной хроматографии – оксид алюминия Acros Organics (Brockmann I) или силикагель Acros Organics (40–60 µm).

2,7-Диметилтетрагидрофуоро[2,3-с]пиридин (**1**) и 2-метил-8-нитротetraгидрофуоро[3,2-с]пиридин (**2**) получены по литературным методикам [18].

Диметил-1',6-диметил-2-метил-5',6'-дигидро-1'-H-спиро[1-бензофуран-3,4'-пиридин]-2',3'-дикарбоксилат (**3**) и диметил-(2E)-2-[[2-[2-(метоксиметил)-6-метил-1-бензофуран-3-ил]этил](метил)амино]бут-2-ендиоат (**4**). К раствору 0.20 г (1.0 ммоль) бензофурана **1** в 20 мл MeOH добавляют 0.99 г (7.0 ммоль) АДКЭ. Реакционную смесь кипятят в течение 14 сут, растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, 1:20. Первым из колонки вымывают спиран **3**, затем бензофуран **4**.

Соединение 3. Выход 103 мг (30%), белые кристаллы, т. пл. 123–124 °C (EtOAc–гексан), R_f 0.45. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1742 (CO), 1678 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.

(*J*, Гц): 1.90–2.02 (2H, м, 5'-CH₂); 2.33 (3H, с, 6-CH₃); 2.96 (3H, с, NCH₃); 3.28–3.43 (5H, м, 6'-CH₂, CO₂CH₃); 3.91 (3H, с, CO₂CH₃); 4.13 (1H, д, *J* = 2.7) и 4.63 (1H, д, *J* = 2.7, =CH₂); 6.73–6.75 (2H, м, H-5,7); 6.92 (1H, д, *J* = 8.1, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.5; 37.4; 39.7; 45.5; 45.7; 50.8; 52.8; 83.3; 97.4; 109.8; 122.1; 122.4; 132.5; 138.2; 150.2; 156.6; 166.0; 166.3; 170.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 343 [M]⁺ (55), 328 (26), 311 (16), 296 (16), 284 (73), 252 (24), 225 (18), 224 (29), 210 (14), 196 (10), 183 (10), 171 (12), 153 (10), 141 (14), 128 (33), 127 (18), 115 (16), 59 (100), 42 (15). Найдено, %: С 66.50; Н 6.21; N 4.06. C₁₉H₂₁NO₅. Вычислено, %: С 66.46; Н 6.16; N 4.08.

Соединение 4. Выход 93 мг (25%), бесцветное масло, *R*_f 0.43. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1742 (CO), 1678 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, с, 6-CH₃); 2.78 (3H, с, NCH₃); 2.95 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂N); 3.38 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂N); 3.42 (3H, с, CH₂OCH₃); 3.65 (3H, с, CO₂CH₃); 3.88 (3H, с, CO₂CH₃); 4.46 (1H, уш. с, =CHCO₂CH₃); 4.51 (2H, с, CH₂OCH₃); 7.08 (1H, д. д, *J* = 0.7, *J* = 7.9, H-5); 7.23 (1H, д, *J* = 0.7, H-7); 7.38 (1H, д, *J* = 7.9, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.7; 22.5; 39.7; 50.8; 52.7; 52.9; 58.3; 65.0; 84.9; 111.7; 114.7; 118.4; 124.1; 125.9; 145.2; 150.2; 154.4; 154.8; 168.0; 168.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 375 [M]⁺ (10), 344 (14), 316 (100), 300 (11), 286 (34), 284 (17), 226 (19), 128 (13), 59 (47), 43 (37). Найдено, %: С 64.07; Н 6.80; N 3.72. C₂₀H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 63.99; Н 6.71; N 3.73.

Взаимодействие бензофурана 1 с АДКЭ в MeCN. К раствору 0.20 г (1.0 ммоль) бензофурана **1** в 20 мл MeCN добавляют 0.17 г (1.2 ммоль) АДКЭ. Смесь выдерживают в течение 14 сут при 30 °С, растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Смесью EtOAc–гексан, 1:20, элюируют спиросоединение **3**, выход 59 мг (17%).

Метил-3,9-диметил-1,2,3,6-тетрагидро[1]бензофуоро[3,2-*d*]азоцин-5-карбоксилат (5) и метил-2-гидрокси-1',2,6-триметил-5',6'-дигидро-1'*H*-спиро[1-бензофуран-3,4'-пиридин]-3'-карбоксилат (7). К раствору 150 мг (0.7 ммоль) бензофурана **1** в 20 мл MeCN добавляют 125 мг (1.5 ммоль) метилпропиолата. Реакционную смесь кипятят в течение 54 ч. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Сперва смесью EtOAc–гексан, 1:30, вымывают азоцин **5**, затем смесью EtOAc–гексан, 1:15, элюируют спиросоединение **7**.

Соединение 5. Выход 25 мг (12%), белые кристаллы, т. пл. 170–172 °С (EtOAc–гексан), *R*_f 0.53. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1671 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, 9-CH₃); 2.99–3.02 (2H, м, 1-CH₂); 3.03 (3H, с, NCH₃); 3.70 (3H, с, CO₂CH₃); 3.87–3.89 (2H, м, 2-CH₂); 4.07 (2H, с, 6-CH₂); 7.01 (1H, д. д, *J* = 0.7, *J* = 7.9, H-10); 7.19 (1H, д, *J* = 0.7, H-8); 7.25 (1H, д, *J* = 7.9, H-11); 7.42 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.6; 23.8; 24.1; 44.1; 47.7; 51.2; 92.7; 104.0; 110.4; 111.3; 117.6; 123.4; 127.8; 133.5; 150.6; 157.3; 169.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 285 [M]⁺ (35), 270 (29), 256 (10), 238 (27), 226 (100), 211 (23), 210 (23), 198 (23), 195 (10), 183 (14), 171 (10), 169 (14), 168 (12), 154 (10), 145 (10), 141 (11), 139 (15), 128 (27), 115 (34), 77 (10), 59 (24), 44 (10), 42 (64). Найдено, %: С 71.59; Н 6.73; N 4.90. C₁₇H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 71.56; Н 6.71; N 4.91.

Соединение 7. Выход 41 мг (18%), белые кристаллы, т. пл. 199–201 °С (EtOAc–гексан), *R*_f 0.64. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1647 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.63–1.71 (4H, м, 5'-CH_a, C(OH)CH₃); 2.09 (1H, д. д. д, *J* = 2.0, *J* = 3.8, *J* = 14.6, 5'-CH_b); 2.29 (3H, с, 6-CH₃); 3.04–3.09 (4H, м, NCH₃, 6'-CH_a); 3.36 (1H, д. т, *J* = 3.8, *J* = 13.3, 6'-CH_b); 3.62 (3H, с, CO₂CH₃); 6.65–6.71 (3H, м, H-4,5,7); 7.44 (1H, д, *J* = 1.0, OH); 7.77 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.1; 21.6; 34.3; 43.1; 45.2; 49.0; 51.3; 91.5; 111.2; 113.1; 121.9 (2C); 131.9; 138.2; 150.5; 156.0; 170.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 303 [M]⁺ (7), 271 (9), 229 (13), 228 (100), 227 (26), 128 (11), 115 (11), 44 (12), 43 (56), 42 (20). Найдено, %: С 67.36; Н 7.04; N 4.61. C₁₇H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 67.31; Н 6.98; N 4.62.

Взаимодействие бензофурана 2 с АДКЭ в MeOH. К раствору 300 мг (1.3 ммоль) бензофурана **2** в 25 мл MeOH добавляют 918 мг (6.5 ммоль) АДКЭ. Реакционную смесь кипятят в течение 14 ч. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на

колонке с силикагелем. Сперва смесью EtOAc–гексан, 1:7, элюируют бензофуран **8**, затем смесью EtOAc–гексан, 1:5, – спиросоединение **9** и бензофуран **10**.

Диметил-(2E)-2-{метил[(2-винил-5-нитро-1-бензофуран-3-ил)метил]амино}бут-2-ендиоат (8). Выход 210 мг (43%), белые кристаллы, т. пл. 158–160 °С (EtOAc–гексан), R_f 0.52. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1725 (CO), 1698 (CO), 1557 (NO₂), 1358 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (3H, с, NCH₃); 3.67 (3H, с, CO₂CH₃); 4.01 (3H, с, CO₂CH₃); 4.45 (2H, с, CH₂N); 4.80 (1H, с, =CHCO₂CH₃); 5.63 (1H, д, д, $J = 0.9$, $J = 11.3$) и 6.15 (1H, д, д, $J = 0.9$, $J = 17.2$, CH=CH₂); 6.73 (1H, д, д, $J = 11.3$, $J = 17.2$, CH=CH₂); 7.53 (1H, д, $J = 9.0$, H-7); 8.24 (1H, д, д, $J = 2.3$, $J = 9.0$, H-6); 8.59 (1H, д, $J = 2.3$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 35.8; 45.6; 51.0; 53.3; 87.2; 111.4; 112.0; 116.5; 120.0; 121.3; 121.6; 128.7; 144.6; 154.4; 155.2; 156.9; 166.0; 167.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 [M]⁺ (65), 357 (57), 315 (57), 301 (100), 300 (41), 283 (12), 269 (39), 255 (31), 240 (10), 226 (10), 209 (13), 202 (46), 181 (17), 168 (14), 156 (50), 155 (21), 140 (17), 139 (32), 128 (30), 127 (24), 115 (15), 102 (14), 100 (21), 82 (20), 59 (85), 55 (14), 45 (21), 44 (26), 42 (51). Найдено, %: С 57.78; Н 4.89; N 7.47. C₁₈H₁₈N₂O₇. Вычислено, %: С 57.75; Н 4.85; N 7.48.

Диметил-1'-метил-3-метилен-5-нитро-5',6'-дигидро1'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,4'-пиридин]-2',3'-дикарбоксилат (9). Выход 30 мг (6%), белые кристаллы, т. пл. 154–155 °С (EtOAc–гексан), R_f 0.32. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1740 (CO), 1693 (CO), 1560 (NO₂), 1358 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.93 (1H, д, т, $J = 4.6$, $J = 14.2$) и 2.13 (1H, д, д, д, $J = 2.8$, $J = 3.1$, $J = 14.2$, 5'-CH₂); 3.02 (3H, с, NCH₃); 3.24 (1H, д, д, д, $J = 2.8$, $J = 4.6$, $J = 13.0$) и 3.55 (1H, д, т, $J = 3.1$, $J = 13.0$, 6'-CH₂); 3.36 (3H, с, CO₂CH₃); 3.92 (3H, с, CO₂CH₃); 4.95 (1H, д, $J = 1.1$) и 5.51 (1H, д, $J = 1.1$, =CH₂); 6.84 (1H, д, $J = 8.9$, H-7); 8.17 (1H, д, д, $J = 2.4$, $J = 8.9$, H-6); 8.29 (1H, д, $J = 2.4$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 37.2; 40.0; 46.3; 50.1; 53.0; 88.2; 95.1; 102.2; 110.2; 117.3; 127.0; 127.6; 141.9; 148.8; 152.9; 164.9; 165.1; 165.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 [M]⁺ (100), 373 (44), 357 (37), 343 (28), 342 (82), 327 (54), 315 (25), 299 (14), 284 (18), 267 (30), 256 (37), 255 (100), 210 (24), 208 (17), 180 (11), 168 (16), 166 (17), 154 (14), 152 (16), 139 (14), 128 (12), 127 (12), 79 (15), 63 (10), 59 (58), 45 (22), 42 (32). Найдено, %: С 57.79; Н 4.85; N 7.48. C₁₈H₁₈N₂O₇. Вычислено, %: С 57.75; Н 4.85; N 7.48.

Диметил-(2E)-2-[[2-[3-(метоксиметил)-5-нитро-1-бензофуран-2-ил]этил](метил)-амино]бут-2-ендиоат (10). Выход 21 мг (4%), бесцветное масло, R_f 0.30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1741 (CO), 1693 (CO), 1559 (NO₂), 1357 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.80 (3H, с, NCH₃); 3.10–3.14 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.45 (3H, с, CH₂OCH₃); 3.51–3.54 (2H, м, CH₂CH₂N); 3.64 (3H, с, CO₂CH₃); 3.90 (3H, с, CO₂CH₃); 4.56 (2H, с, CH₂OCH₃); 4.66 (1H, с, =CHCO₂CH₃); 7.48 (1H, д, $J = 9.0$, H-7); 8.20 (1H, д, д, $J = 2.3$, $J = 9.0$, H-6); 8.50 (1H, д, $J = 2.3$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.6; 38.1; 50.9; 51.7; 53.0; 58.6; 64.2; 85.7; 111.2; 115.1; 116.4; 120.2; 129.0; 144.3; 154.1; 155.9; 157.0; 165.8; 167.8. Масс-спектр, m/z : 407 [M+H]⁺. Найдено, %: С 56.19; Н 5.49; N 6.89. C₁₉H₂₂N₂O₈. Вычислено, %: С 56.16; Н 5.46; N 6.89.

Взаимодействие бензофурана 2 с АДКЭ в MeCN. К раствору 300 мг (1.3 ммоль) бензофурана **2** в 25 мл MeCN добавляют 367 мг (2.6 ммоль) АДКЭ. Смесью выдерживают при 25 °С в течение 30 сут. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Сперва смесью EtOAc–гексан, 1:7, вымывают бензофуран **8** (выход 5 мг (1%)), затем смесью EtOAc–гексан, 1:6, – бензофуropyридин **11** (42 мг (9%)) и смесью EtOAc–гексан, 1:5, – спиросоединение **9** (выход 77 мг (16%)).

Диметил-(2E)-2-(8-нитро-3,4-дигидро[1]бензофуоро[3,2-с]пиридин-2(1H)-ил)бут-2-ендиоат (11). Выход 42 мг (9%), белые кристаллы, т. пл. 174–175 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1737 (CO), 1698 (CO), 1559 (NO₂), 1357 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.30 (2H, т, т, $J = 1.8$, $J = 5.7$, 4-CH₂); 3.62 (2H, т, $J = 5.7$, 3-CH₂); 3.68 (3H, с, CO₂CH₃); 3.99 (3H, с, CO₂CH₃); 4.35 (2H, т, $J = 1.8$, 1-CH₂); 4.98 (1H, с, =CHCO₂CH₃); 7.54 (1H, д, $J = 9.0$, H-6); 8.22 (1H, д, д, $J = 2.3$, $J = 9.0$, H-7); 8.35 (1H, д, $J = 2.3$, H-9). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.2; 43.2; 45.3; 51.1; 53.3; 88.4; 110.7; 111.7;

114.8; 120.1; 126.6; 144.3; 154.1; 154.8; 157.6; 165.9; 167.6. Масс-спектр, m/z : 361 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 56.73; Н 4.50; N 7.75. $C_{17}H_{16}N_2O_7$. Вычислено, %: С 56.67; Н 4.48; N 7.77.

Метил-(2E)-3-{метил[(2-винил-5-нитро-1-бензофуран-3-ил)метил]амино}-акрилат (12). К раствору 300 мг (1.3 ммоль) бензофурана **2** в 25 мл MeCN добавляют 130 мг (1.5 ммоль) метилпропиолата. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 мес, при этом избыток метилпропиолата постепенно доводят до 543 мг (6.5 ммоль). Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюент EtOAc–гексан, 1:10. Выход 223 мг (55%), белые кристаллы, т. пл. 111–113 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (CO), 1557 (NO₂), 1360 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (3H, с, NCH₃); 3.61 (3H, с, CO₂CH₃); 4.42 (2H, с, CH₂N); 4.66 (1H, д, $J = 13.1$, CH=CHCO₂CH₃); 5.55 (1H, д. д, $J = 0.8$, $J = 11.3$) и 6.07 (1H, д. д, $J = 0.8$, $J = 17.2$, CH=CH₂); 6.62 (1H, д. д, $J = 11.3$, $J = 17.2$, CH=CH₂); 7.46 (1H, д, $J = 9.0$, Н-7); 7.59 (1H, д, $J = 13.1$, CH=CHCO₂CH₃); 8.16 (1H, д. д, $J = 2.3$, $J = 9.0$, Н-6); 8.28 (1H, д, $J = 2.3$, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 36.2; 48.2; 50.6; 86.6; 111.5; 112.5; 116.0; 119.8; 121.2; 121.6; 128.8; 144.4; 151.7; 155.1; 156.9; 169.4. Масс-спектр, m/z : 317 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 60.82; Н 5.15; N 8.86. $C_{16}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: С 60.76; Н 5.10; N 8.86.

Метил-3,6а,9-триметил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1]бензофуоро[3',4':4,5]фуоро[3,4-с]пирин-4-карбоксилат (13). А. К раствору 65 мг (0.2 ммоль) бензофурана **4** в 10 мл MeCN добавляют 42 мг (0.2 ммоль) Me₃SiOTf. Реакция проходит за 10 мин при комнатной температуре. Растворитель упаривают, добавляют 3 мл 25% водного раствора NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл). Экстракт сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, 1:5. Выход 43 мг (75%).

Б. К раствору 35 мг (0.1 ммоль) спирана **3** в 5 мл MeCN добавляют 25 мг (0.1 ммоль) Me₃SiOTf. Реакция проходит за 10 мин при комнатной температуре. Растворитель упаривают, добавляют 3 мл 25% водного раствора NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл). Экстракт сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, 1:5. Выход 12 мг (35%), белые кристаллы, т. пл. 231–232 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1742 (CO), 1721 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.66 (3H, с, 6а-CH₃); 1.81–1.93 (2H, м, 1-CH₂); 2.32 (3H, с, 9-CH₃); 3.05 (3H, с, NCH₃); 3.44 (1H, д. д. д, $J = 2.1$, $J = 5.0$, $J = 13.7$) и 3.71 (1H, д. д. д, $J = 5.2$, $J = 12.4$, $J = 13.7$, 2-CH₂); 3.93 (3H, с, CO₂CH₃); 6.74 (1H, с, Н-8); 6.79 (1H, д, $J = 7.7$, Н-10); 6.94 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.2; 21.4; 26.3; 39.0; 46.0; 51.0; 53.3; 93.5; 111.5; 116.3; 123.3; 124.2; 130.3; 139.9; 145.7; 156.8; 163.5; 165.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 329 $[M]^+$ (9), 287 (28), 286 (100), 284 (10), 226 (15), 215 (11), 198 (10), 128 (16), 115 (16), 44 (10), 43 (65), 42 (13). Найдено, m/z : 330.1354 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{20}NO_5$. Вычислено, m/z : 330.1342. Найдено, %: С 65.64; Н 5.83; N 4.25. $C_{18}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: С 65.64; Н 5.81; N 4.25.

Исследование ингибирования холинэстеразы. Соединения были исследованы по методике Элмана [9, 10] с использованием ацетилхолинэстеразы (AChE, ЕС 3.1.1.7) электрического угря и бутирилхолинэстеразы (BuChE, ЕС 3.1.1.8) лошадиной сыворотки (Sigma). Активность ацетилхолинэстеразы определяют в реакционной смеси, содержащей 100 мкл раствора ацетилхолинэстеразы (0.9 Ед/мл в 0.1 моль/л фосфатном буфере, рН 8.0), 100 мкл раствора 5,5'-дителибис(2-нитробензойной) кислоты (3.3 моль/л реактива Элмана в 0.1 моль/л раствора фосфатного буфера, рН 7.0, содержащего 6 ммоль/л NaHCO₃), 100 мкл раствора ингибитора ($25.0\text{--}2.5 \times 10^{-3}$ мкмоль/л) и 500 мкл фосфатного буфера, рН 8.0. После инкубации (20 мин при 25 °С) к субстрату добавляют 100 мкл 0.05 моль/л раствора иодида ацетилтиохолина в фосфатном буфере (0.1 моль/л, рН 8.0) и определяют активность ацетилхолинэстеразы с помощью УФ спектрофотометрии (поглощение при 412 нм в течение 5 мин при 25 °С). Концентрация вещества, при которой достигается 50%

ингибирование активности ацетилхолинэстеразы (IC_{50}), рассчитывают с помощью нелинейной кривой регрессии отклик–концентрация. Исследование ингибирующей способности соединений по отношению к бутирилхолинэстеразе проводят по той же методике, используя в качестве субстрата иодид бутирилтиохолина (0.05 ммоль/л).

Рентгеноструктурное исследование соединения 13 ($C_{18}H_{19}NO_5$, M 329.34) проведено на автоматическом круговом дифрактометре Bruker AXS SMART 1000. Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$; при 293 К: a 6.084 (1), b 19.323(4), c 14.064(3) Å; β 94.95(3)°; V 1647(2) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.328 г/см³; $F(000)$ 696; μ 0.097 мм⁻¹. Для определения параметров элементарной ячейки измерены интенсивность 3357 отражений (3060 независимых отражений, R_{int} 0.0143), λ MoK α -излучение, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 50°. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнения в изотропном приближении с фиксированным позиционными (модель "наездник") и тепловыми ($U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для всех остальных групп) параметрами. Окончательные значения факторов расходимости R_1 0.052 для 203 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$ и wR_2 0.147 для всех независимых отражений, $GOOF$ 1.003. Все расчёты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [19]. Данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 882119).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 11-03-90407).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. G. Voskressensky, A. V. Listratova, T. N. Borisova, S. A. Kovaleva, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **64**, 10443 (2008).
2. L. G. Voskressensky, A. V. Listratova, T. N. Borisova, G. G. Alexandrov, A. V. Varlamov, *Eur. J. Org. Chem.*, **36**, 6106 (2007).
3. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 999 (2006).
4. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, A. I. Chernyshev, G. G. Alexandrov, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6767 (2002).
5. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, M. Catto, C. Altomare, A. Carotti, *Eur. J. Org. Chem.*, **14**, 3128 (2004).
6. L. G. Voskressensky, S. A. Kovaleva, T. N. Borisova, A. V. Listratova, A. B. Eresko, V. S. Tolkunov, S. V. Tolkunov, *Tetrahedron*, **66**, 9421 (2010).
7. J. W. Daly, I. L. Kale, C. W. Myers, T. Tokueyama, J. A. Waters, B. Witkop, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **8**, 1870 (1971).
8. F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **89**, 1617 (1989).
9. R. Hegnauer, in *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Birkhauser, Basel, 1964, vol. 3, p. 447.
10. M. Tada, K. Chiba, *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1367 (1984).
11. V. Martinez, O. Barbera, J. Sanchez-Parareda, J. A. Marco, *Phytochemistry*, **26**, 2619 (1987).
12. L. G. Voskressensky, S. A. Kovaleva, T. N. Borisova, A. B. Eresko, V. S. Tolkunov, S. V. Tolkunov, V. N. Khrustaley, A. V. Varlamov, *Synth. Commun.*, **42**, 3337 (2012).
13. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 18 (2005).
14. A. Musial, M. Bajda, B. Malawska, *Curr. Med. Chem.*, **14**, 2654 (2007).
15. S. Rizzo, C. Rivière, L. M. Piazzzi, A. Bisi, S. Gobbi, M. Bartolini, V. Andrisano, F. Morroni, A. Tarozzi, J. P. Monti, A. Rampa, *J. Med. Chem.*, **51**, 2883 (2008).

16. G. Ellman, K. Courtney, V. J. Andres, R. Feather-Stone, *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88 (1961).
17. A. Carotti, M. de Candia, M. Catto, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, E. Méndez-Alvarez, R. Soto-Otero, L. G. Voskressensky, C. Altomare, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7205 (2006).
18. Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, В. А. Загоревский, *ХТС*, 1469 (1971). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **7**, 1368 (1971).]
19. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ *Российский университет дружбы народов,*
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Поступило 29.01.2013

² *Институт физико-органической химии*
и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,
ул. Р. Люксембург, 70, Донецк 83114, Украина
e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

³ *Университет Бари,*
Виа Е. Орбона, 4, Бари I-70125, Италия
e-mail: altomare@farmchim.uniba.it