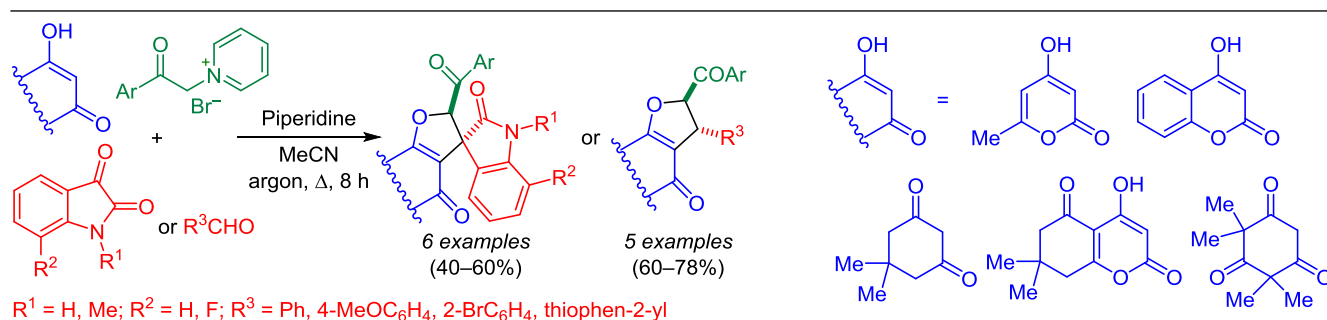


Трехкомпонентная конденсация циклических 1,3-дикарбонильных соединений, солей *N*-фенацилпиридиния и изатинов или ароматических альдегидов как метод синтеза новых конденсированных 2-ароил-2,3-дигидрофуранов

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

Поступило 5.09.2021
Принято 30.09.2021



Трехкомпонентной конденсацией генерируемых *in situ* ароилметилидов пиридиния с изатинами или ароматическими альдегидами и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями получена серия конденсированных 2-ароил-2,3-дигидрофуранов. Реакция протекает диастереоселективно и представляет собой каскадный процесс, включающий конденсацию Кнёвенагеля, карбо-реакцию Михаэля и внутримолекулярное нуклеофильное замещение. Показана возможность восстановительной перегруппировки спироциклического фуранилзамещенного оксиндола в производное пирана под действием цинка в уксусной кислоте.

Ключевые слова: 2-ароил-2,3-дигидрофураны, 1,3-дикарбонильные соединения, изатины, илidy пиридиния, спирооксиндолы, многокомпонентные реакции, реакция Кнёвенагеля, реакция Михаэля.

Спирооксиндолы широко представлены среди природных соединений, в первую очередь алкалоидов, и синтетически полученных продуктов, проявляющих широкий спектр биологического действия, в связи с чем в последнее время уделяется большое внимание разработке новых методов их синтеза.¹ Введение фармакофорных гетероциклических фрагментов, спиро-сочлененных с оксиндолым, может в значительной степени изменять биологическую активность подобных

гибридных структур. Одним из таких фрагментов является частично или полностью гидрированный фурановый цикл. В качестве примеров спиро[оксиндол-3,3'-фуранов] можно привести обладающие противораковой активностью коикспиролактамы **1** и **2**,² проявляющий антидиабетическое действие гликозид **3**,³ а также анальгетик фунапид (**4**) и дигидрофуран **5**⁴ с антибактериальной активностью (рис. 1). В литературе описаны трехкомпонентные варианты получения

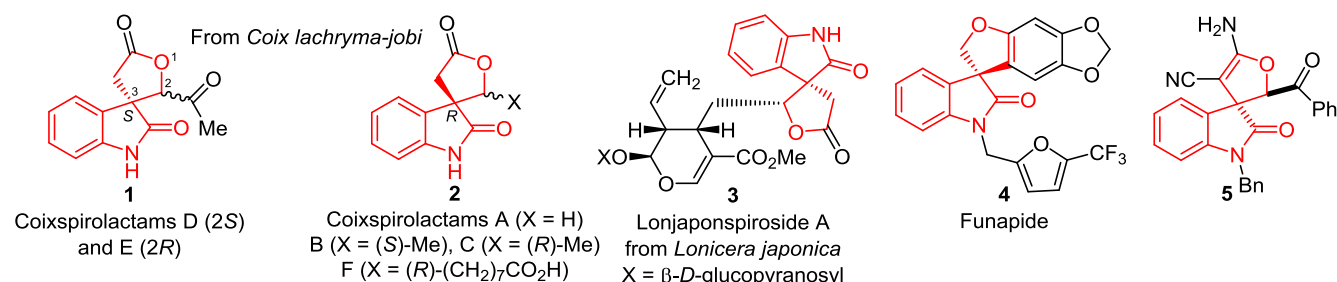


Рисунок 1. Природные и биологически активные спиро[оксиндол-3,3'-фураны].

2*H*-спиро[индолин-3,3'-фуран]-2-онов из илидов пиридиния, изатинов и некоторых СН-кислот, в качестве которых использовались только β-кетонитрилы,⁵ 1,3-циклогександионы^{6,7} и 1,3-диметилбарбитуровая кислота.^{6,7}

В продолжение исследований по разработке двух- и трехкомпонентных вариантов синтеза конденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов⁸ нами предложен метод получения 2'-ароил-2'*H*-спиро[индолин-3,3'-фуран]-2-онов **11a–f** на основе *N*-фенацилпиридиниевых солей **6**, изатинов **7** и циклических 1,3-дикарбонильных соединений: 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пирин-2-она (**8**), 4-гидроксикумарина (**9**) и димедона (**10**) (схема 1).

Реакции проводили при кипячении эквимольной смеси реагентов в MeCN в течение 8 ч в присутствии

Схема 1

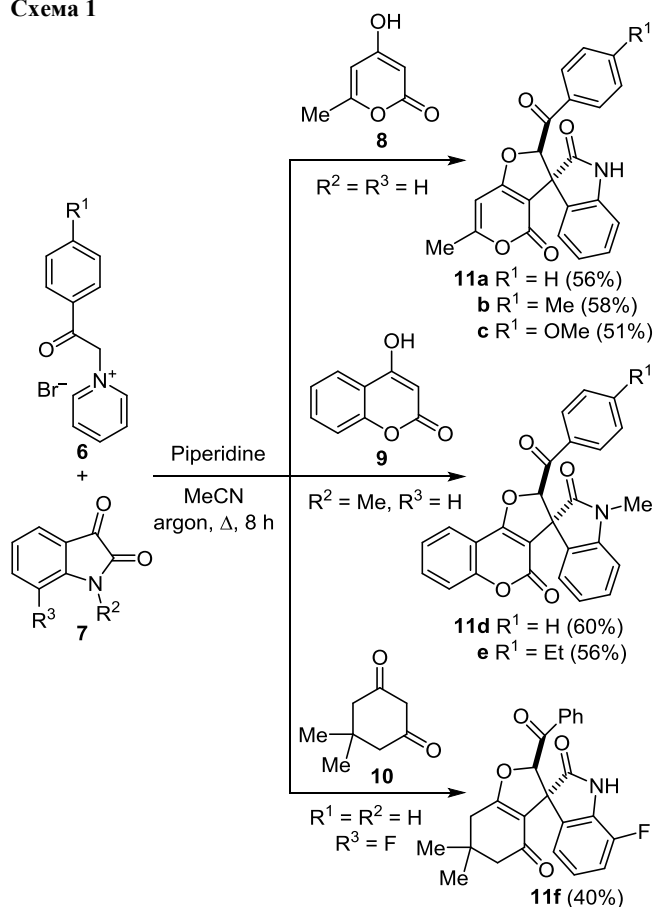


Схема 2

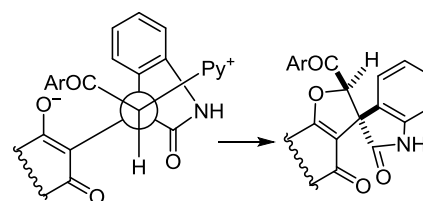
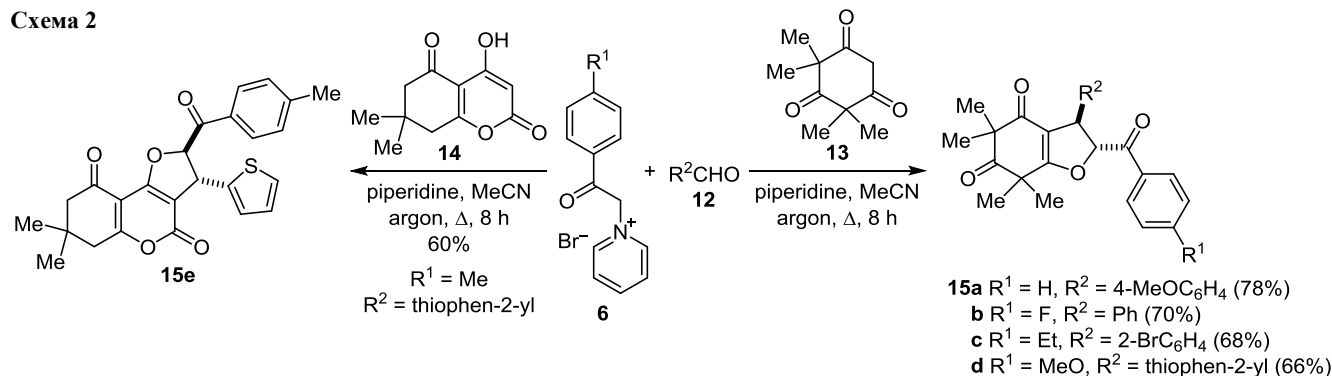


Рисунок 2. Проекция Ньюмена для цвиттер-ионного интермедиата на основе изатина.

1.2 экв. пиперидина в качестве основания. Помимо самого изатина в трехкомпонентную конденсацию успешно были введены 7-фторизатин и *N*-метилизатин. Выходы спиросамещенных оксиндолов **11a–f** варьировались от 40 до 60%.

Реакция протекала диастереоселективно с образованием продуктов, имеющих *транс*-расположение карбонильных групп в положениях 2 и 3 дигидрофуранового фрагмента. Данный факт подтверждается отсутствием в спектрах NOESY кросс-пика, отвечающего взаимодействию протона в α-положении дигидрофуранового цикла и протона в положении 4 бензольного цикла. Термодинамическая выгодность образования таких изомеров обусловлена меньшим электростатическим отталкиванием карбонильных групп (рис. 2).

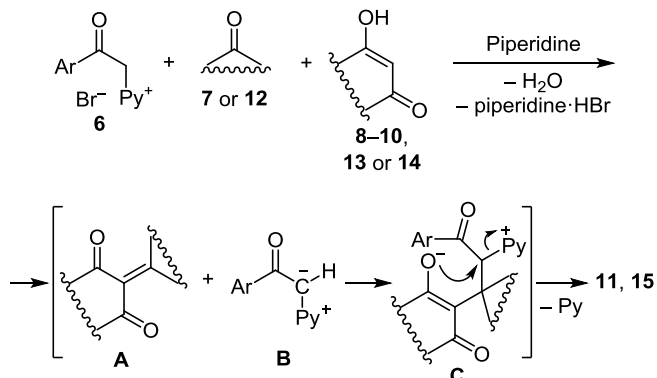
Помимо изатинов в конденсацию с пиридиниевыми солями **6** были введены ароматические альдегиды **12**, а в качестве СН-кислот, содержащих 1,3-дикарбонильный фрагмент, – синкарпиновая кислота (**13**) и 4-гидрокси-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-хромен-2,5(6*H*)-дион (**14**) (схема 2). Реакции также проводили в кипящем MeCN в присутствии 1.2 экв. пиперидина в атмосфере аргона для предотвращения ароматизации дигидрофуранового цикла. Продукт **15e**, содержащий в своей структуре фрагмент новой гетероциклической системы 2,3,6,7,8,9-гексагидро-4*H*-фуро[3,2-*c*]хромена, был выделен с выходом 60%.

В спектрах ЯМР ¹H оксиндолов **11a–c,f** протон NH проявляется в виде синглетного сигнала в области 10.69–11.02 м. д., а метиновый протон дигидрофуранового цикла – при 6.58–6.99 м. д. (соединения **11a–f**). В спектрах ЯМР ¹³C метиновые атомы углерода дигидрофуранового цикла обнаруживаются при 91.7–93.6 (C-2) и 58.1–59.0 м. д. (C-3), а карбонильные атомы углерода оксиндольного и ароильного фрагментов соответственно в интервалах 174.7–176.7 и

190.5–192.6 м. д. В спектрах ЯМР ^1H 2-ароил-2,3-дигидрофуранов **15a–e**, полученных на основе ароматических альдегидов, протоны в положениях 2 и 3 дигидрофуранового цикла резонируют при 5.95–6.46 и 4.33–5.08 м. д. (вицинальные КССВ 4.1–4.8 Гц), что отвечает их *транс*-расположению,^{8b,9} а связанные с ними атомы углерода в спектрах ЯМР ^{13}C проявляются соответственно в интервалах 90.9–91.7 и 41.9–49.2 м. д. В целом в спектрах ЯМР ^1H оксидолов **11a–f** сигнал протона в α -положении дигидрофуранового цикла проявляется в более слабом поле, по сравнению со спектрами соединений **15a–e**, что можно объяснить анизотропным эффектом карбонильной группы оксидольного фрагмента. В спектрах ЯМР ^{13}C производных синкарпиновой кислоты **15a–d** карбонильный атом углерода в положении 6 обнаруживается при 212.6–213.0 м. д., а карбонильный атом углерода в положении 4 и ароильном фрагменте – в области 191.7–193.4 м. д.

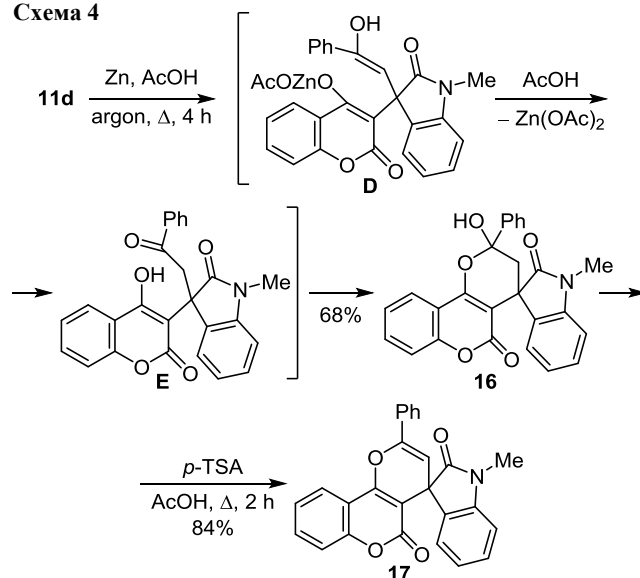
Механизм реакции получения соединений **11a–f**, **15a–e** приведен на схеме 3. По-видимому, сначала под действием пиперидина из 1,3-дикарбонильного соединения и изатина или альдегида образуется аддукт Кнёвенагеля **A**, а из пиридиниевой соли **6** генерируется соответствующий илид **B**. Последующее присоединение по Михаэлю и внутримолекулярная атака енолят-иона на электронодефицитный атом углерода, связанный с пиридиновым фрагментом, в диполярном аддукте **C** приводят к формированию дигидрофуранового цикла, содержащего два вицинальных стереоцентра.

Схема 3



Также было показано, что под действием Zn в кипящей AcOH спирооксидол **11d** перегруппировывается в стабильный полукеталь **16**, дегидратация которого в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к спирозамещенному 4*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-5-ону **17** (схема 4). Механизм перегруппировки, по-видимому, включает двухкратный одноэлектронный перенос от Zn к карбонильной группе дигидрофурана с последующим раскрытием цикла и образованием цинкового енолята **D**, который при протонировании трансформируется в кетон **E**. Последующая внутримолекулярная полукетализация приводит к 2-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-5-ону **16**, структурный фрагмент которого входит в состав ряда производных соединений.¹⁰

Схема 4



Таким образом, нами был разработан органокалитический метод получения конденсированных дигидрофуранов, в том числе спирозамещенных с оксидолами, на основе каскада реакций Кнёвенагеля – Михаэля – нуклеофильного замещения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F (400, 100 и 376 МГц соответственно), DEPT-135, а также ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^{13}C HMQC и NOESY (время смешивания 0.7 с) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в ДМСО- d_6 или CDCl_3 , внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителей (ДМСО- d_6 : 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C) или CFCl_3 – 0.0 м. д. для ядер ^{19}F . 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 I_2 . Для колоночной хроматографии использован Merck Silica gel 60, фракция 0.04–0.063 мм.

Соединение **14** получено по известной методике.¹¹

Получение 2-ароил-2,3-дигидрофуранов 11a–f, 15a–e (общая методика). К смеси 1 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения **8–10**, **13** или **14**, 1 ммоль изатина **7** или альдегида **12** и 1 ммоль соли пиридиния **6** в 5 мл MeCN добавляют 0.12 мл (1.2 ммоль) пиперидина и полученный раствор нагревают при кипении в атмосфере аргона в течение 8 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией (продукты **11a–c**). Если осадок не выпадает, растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 для соединений **11d–f**, **15e** либо гексан– CHCl_3 , 2:1, для соединений **15a–d**) с последующей перекристаллизацией из подходящего растворителя.

(2'R*,3R*)-2'-Бензоил-6'-метил-2'H,4'H-спиро[индолин-3,3'-фуоро[3,2-с]пиран]-2,4'-дион (11a). Выход 210 мг (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 327–330°C (с разл., EtOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 6.41 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 6.63–6.65 (2H, м, 2'-CH, H Ar); 6.73–6.77 (2H, м, H-7', H Ar); 6.95 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.26 (2H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.33 (2H, д, *J* = 7.3, H Ar); 7.46 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 10.69 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 20.5 (CH₃); 58.1 (C-3'); 92.2 (2'-CH); 95.8 (7'-CH); 101.6 (C-3'a); 109.9 (CH); 122.3 (CH); 125.2 (CH); 126.4; 127.9 (2CH); 128.9 (2CH); 129.8 (CH); 134.3 (CH); 134.9; 142.0; 158.8 (C-4'); 168.4 (C-6'); 172.7 (C-7'a); 176.6 (NC=O); 192.6 (C=O). Найдено, %: C 70.85; H 3.98; N 3.65. C₂₂H₁₅NO₅. Вычислено, %: C 70.77; H 4.05; N 3.75.

(2'R*,3R*)-6'-Метил-2'-(4-метилбензоил)-2'H,4'H-спиро[индолин-3,3'-фуоро[3,2-с]пиран]-2,4'-дион (11b). Выход 225 мг (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 315–316°C (с разл., ДМФА–EtOH, 1:4). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.23 (3H, с, CH₃); 2.25 (3H, с, CH₃); 6.46 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 6.64–6.68 (3H, м, H Ar, 2'-CH, H-7'); 6.74 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 6.96 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.08 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.26 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 10.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 20.5 (CH₃); 21.7 (CH₃); 58.1 (C-3); 92.0 (2'-CH); 95.8 (7'-CH); 101.7 (C-3'a); 109.9 (CH); 122.3 (CH); 125.3 (CH); 126.4; 128.0 (2CH); 129.5 (2CH); 129.8 (CH); 132.4; 142.0; 144.9; 158.8 (C-4); 168.4 (C-6'); 172.8 (C-7'a); 176.6 (NC=O); 191.9 (C=O). Найдено, %: C 71.26; H 4.37; N 3.54. C₂₃H₁₇NO₅. Вычислено, %: C 71.31; H 4.42; N 3.62.

(2'R*,3R*)-6'-Метил-2'-(4-метоксибензоил)-2'H,4'H-спиро[индолин-3,3'-фуоро[3,2-с]пиран]-2,4'-дион (11c). Выход 205 мг (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 275–278°C (с разл., ДМФА–EtOH, 1:4). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 3.72 (3H, с, CH₃O); 6.49 (1H, д, *J* = 7.8, H-7); 6.62 (1H, с, H-7'); 6.65 (1H, д, *J* = 7.3, H-4); 6.66 (1H, с, 2'-CH); 6.74 (1H, т, *J* = 7.3, H-5); 6.80 (2H, д, *J* = 8.7, H-3,5 4-MeOC₆H₄); 6.97 (1H, т, *J* = 7.8, H-6); 7.36 (2H, д, *J* = 8.7, H-2,6 4-MeOC₆H₄); 10.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 20.5 (CH₃); 56.1 (CH₃O); 58.2 (C-3); 91.7 (2'-CH); 95.8 (7'-CH); 101.7 (C-3'a); 109.9 (7'-CH); 114.3 (3,5-CH 4-MeOC₆H₄); 122.3 (5-CH); 125.3 (4-CH); 126.4 (C-3a); 127.7 (C-4 4-MeOC₆H₄); 129.7 (6-CH); 130.4 (2,6-CH 4-MeOC₆H₄); 142.0 (C-7a); 158.8 (C-4'); 164.0 (COMe); 168.4 (C-6'); 172.8 (C-7'a); 176.7 (NC=O); 190.5 (C=O). Найдено, %: C 68.51; H 4.20; N 3.36. C₂₃H₁₇NO₆. Вычислено, %: C 68.48; H 4.25; N 3.47.

(2'R*,3R*)-2'-Бензоил-1-метил-2'H,4'H-спиро[индолин-3,3'-фуоро[3,2-с]пиран]-2,4'-дион (11d). Выход 255 мг (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 264–266°C (с разл., ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.96 (3H, с, CH₃); 6.59 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 6.81–6.87 (2H, м, H Ar); 6.99 (1H, с, 2'-CH); 7.05–7.10 (1H, м, H Ar); 7.21–7.29 (4H, м, H Ar); 7.45–7.52 (3H, м, H Ar); 7.76–7.81 (1H, м, H Ar); 7.93 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.6, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 27.1 (CH₃); 58.6 (C-3'); 93.6 (2'-CH); 104.0 (C); 108.9 (CH); 111.7; 117.6 (CH); 123.2 (CH); 123.7 (CH); 125.1 (CH); 125.4; 125.6

(CH); 127.7 (2CH); 128.8 (2CH); 130.2 (CH); 134.2 (CH); 134.8 (CH, C); 143.2; 155.3; 157.4; 168.3; 174.7 (NC=O); 192.2 (C=O). Найдено, %: C 73.81; H 3.99; N 3.25. C₂₆H₁₇NO₅. Вычислено, %: C 73.75; H 4.05; N 3.31.

(2'R*,3R*)-1-Метил-2'-(4-этилбензоил)-2'H,4'H-спиро[индолин-3,3'-фуоро[3,2-с]пиран]-2,4'-дион (11e). Выход 253 мг (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 257–259°C (с разл., ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.09 (3H, т, *J* = 7.6, CH₃CH₂); 2.53 (2H, к, *J* = 7.6, CH₃CH₂); 2.96 (3H, с, CH₃N); 6.59 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 6.80–6.86 (2H, м, H Ar); 6.94 (1H, с, 2'-CH); 7.08–7.16 (5H, м, H Ar); 7.51 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.76–7.80 (1H, м, H Ar); 7.93 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 15.9 (CH₃); 27.1 (CH₃N); 28.7 (CH₂); 58.7 (C-3'); 93.6 (2'-CH); 104.0; 108.8 (CH); 111.7; 117.6 (CH); 123.2 (CH); 123.7 (CH); 125.0 (CH); 125.5; 125.6 (CH); 127.9 (2CH); 128.2 (2CH); 130.1 (CH); 132.6; 134.8 (CH); 143.2; 151.0; 155.3; 157.4; 168.4; 174.7 (NC=O); 191.8 (C=O). Найдено, %: C 74.52; H 4.73; N 2.99. Вычислено, %: C 74.49; H 4.69; N 3.10.

(2R*,3R*)-2-Бензоил-6,6-диметил-7'-фтор-6,7-дигидро-2H-спиро[бензофуран-3,3'-индолин]-2',4'(5H)-дион (11f). Выход 162 мг (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 264–265°C (CHCl₃–MeOH, 1:4). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.02 (3H, с, CH₃); 1.07 (3H, с, CH₃); 1.98 (1H, д, *J* = 16.0, CH₂); 2.14 (1H, д, *J* = 16.0, CH₂); 2.64 (2H, с, CH₂); 6.46 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 6.58 (1H, с, 2-CH); 6.74–6.87 (2H, м, H Ar); 7.24–7.32 (4H, м, H Ar); 7.45 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 11.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 27.8 (CH₃); 28.7 (CH₃); 34.8 (C-6); 37.2 (CH₂); 50.7 (CH₂); 59.0 (C-3); 91.9 (2-CH); 114.0; 116.2 (д, ²J_{CF} = 17.2, 6'-CH); 120.7 (д, ⁴J_{CF} = 1.9, 4'-CH); 123.0 (д, ³J_{CF} = 6.7, 5'-CH); 127.8 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0 (д, ²J_{CF} = 12.4, C-6'); 130.6 (д, ³J_{CF} = 3.8, C-5'); 134.2 (CH); 135.0; 146.4 (д, ¹J_{CF} = 241.2, CF); 177.3; 178.7; 192.0 (C=O); 192.9 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: –133.4 (1F, с). Найдено, %: C 71.16; H 5.01; N 3.37. C₂₄H₂₀FNO₄. Вычислено, %: C 71.10; H 4.97; N 3.45.

транс-2-Бензоил-5,5,7,7-тетраметил-3-(4-метоксифенил)-3,7-дигидробензофуран-4,6(2H,5H)-дион (15a). Выход 325 мг (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 153–154°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (3H, с, CH₃); 1.31 (3H, с, CH₃); 1.61 (3H, с, CH₃); 1.63 (3H, с, CH₃); 3.81 (3H, с, CH₃O); 4.39 (1H, д, *J* = 4.1, 3-CH); 5.95 (1H, д, *J* = 4.1, 2-CH); 6.90 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.16 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.47 (2H, т, *J* = 7.8, H Ar); 7.63 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.83 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 24.1 (CH₃); 24.3 (2CH₃); 24.8 (CH₃); 45.7 (C-7); 49.2 (3-CH); 55.3 (CH₃O); 55.8 (C-5); 91.5 (2-CH); 113.6; 114.6 (2CH); 128.1 (2CH); 128.8 (2CH); 129.0 (2CH); 132.6; 132.8 (CH); 134.2; 159.1 (COMe); 177.9 (C-7a); 192.4 (C=O); 193.4 (C=O); 213.0 (6-C=O). Найдено, %: C 74.70; H 6.24. C₂₆H₂₆O₅. Вычислено, %: C 74.62; H 6.26.

транс-5,5,7,7-Тетраметил-3-фенил-2-(4-фторбензоил)-3,7-дигидробензофуран-4,6(2H,5H)-дион (15b). Выход 285 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–155°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц):

1.12 (3H, с, CH₃); 1.14 (3H, с, CH₃); 1.41 (3H, с, CH₃); 1.51 (3H, с, CH₃); 4.33 (1H, д, $J = 4.1$, 3-CH); 6.31 (1H, д, $J = 4.1$, 2-CH); 7.17 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.25–7.29 (1H, м, H Ar); 7.32–7.39 (4H, м, H Ar); 7.87–7.92 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 23.9 (CH₃); 24.7 (CH₃); 24.9 (CH₃); 25.1 (CH₃); 45.6 (C-7); 49.2 (3-CH); 55.6 (C-5); 91.3 (2-CH); 113.1; 116.6 (д, ² $J_{CF} = 21.9$, 3,5-CH 4-FC₆H₄); 127.7 (2CH Ph); 128.0 (CH); 129.4 (2CH Ph); 130.4 (C-1 4-FC₆H₄); 132.5 (д, ² $J_{CF} = 9.5$, 2,6-CH 4-FC₆H₄); 141.1; 166.1 (д, ¹ $J_{CF} = 252.7$, CF); 178.0 (C-7a); 192.7 (C=O); 192.8 (C=O); 212.7 (6-C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: (DMCO-*d*₆): –104.0 (1F, с). Найдено, %: С 73.80; Н 5.74. C₂₅H₂₃FO₄. Вычислено, %: С 73.88; Н 5.70.

транс-3-(2-Бромфенил)-5,5,7,7-тетраметил-2-(4-этилбензоил)-3,7-дигидробензофуран-4,6(2H,5H)-дион (15с). Выход 337 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102–103°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 1.27 (3H, с, CH₃); 1.32 (3H, с, CH₃); 1.55 (3H, с, CH₃); 1.58 (3H, с, CH₃); 2.71 (2H, к, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 5.08 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 5.94 (1H, д, $J = 4.4$, 2-CH); 7.13–7.18 (2H, м, H Ar); 7.25–7.34 (3H, м, H Ar); 7.57 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 15.1 (CH₃CH₂); 24.1 (CH₃); 24.3 (CH₃); 24.4 (CH₃); 24.8 (CH₃); 29.1 (CH₂); 45.8 (C-7); 48.8 (3-CH); 55.9 (C-5); 90.2 (2-CH); 113.3; 123.8; 128.4 (CH); 128.6 (2CH); 129.0 (уш. с, CH); 129.2 (2CH); 129.4 (CH); 131.0; 133.7 (CH); 139.7; 151.6; 178.2 (C-7a); 191.7 (C=O); 193.3 (C=O); 213.0 (6-C=O). Найдено, %: С 65.54; Н 5.44. C₂₇H₂₇BrO₄. Вычислено, %: С 65.46; Н 5.49.

транс-5,5,7,7-Тетраметил-2-(4-метоксибензоил)-3-(тиофен-2-ил)-3,7-дигидробензофуран-4,6(2H,5H)-дион (15d). Выход 280 мг (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 165–166°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, с, CH₃); 1.19 (3H, с, CH₃); 1.42 (3H, с, CH₃); 1.48 (3H, с, CH₃); 3.84 (3H, с, CH₃O); 4.64 (1H, д, $J = 3.7$, 3-CH); 6.32 (1H, д, $J = 3.7$, 2-CH); 6.97–7.01 (2H, м, H тиофен); 7.09 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.43 (1H, д, д, $J = 5.0$, $J = 1.1$, H тиофен); 7.89 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 23.5 (CH₃); 24.7 (2CH₃); 25.5 (CH₃); 44.5 (3-CH); 45.6 (C-7); 55.7 (C-5); 56.3 (CH₃O); 90.9 (2-CH); 112.9; 114.9 (2CH); 125.6 (CH); 125.8 (CH); 126.1; 127.9 (CH); 131.9 (2CH); 144.6; 164.6 (COMe); 178.2 (C-7a); 191.8 (C=O); 192.7 (C=O); 212.6 (6-C=O). Найдено, %: С 67.82; Н 5.71; S 7.44. C₂₄H₂₄O₅S. Вычислено, %: С 67.90; Н 5.70; S 7.55.

транс-7,7-Диметил-2-(4-метилбензоил)-3-(тиофен-2-ил)-3,6,7,8-тетрагидро-4H-фуоро[3,2-с]хромен-4,9(2H)-дион (15е). Выход 260 мг (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 202–205°C (с разл., CHCl₃–MeOH, 1:3). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.00 (6H, с, 2CH₃); 2.32–2.38 (5H, м, CH₂, CH₃); 2.78 (2H, с, CH₂); 4.76 (1H, д, $J = 4.8$, 3-CH); 6.46 (1H, д, $J = 4.8$, 2-CH); 6.93–6.96 (2H, м, H тиофен); 7.31 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.42 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 1.8$, H тиофен); 7.80 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 21.2 (CH₃); 27.4 (CH₃); 27.6 (CH₃); 31.7 (C-7); 41.2 (CH₂); 41.9 (3-CH); 50.8 (CH₂); 91.7 (2-CH); 102.2; 106.4; 125.75 (CH);

125.84 (CH); 127.3 (CH); 129.3 (2CH); 129.5 (2CH); 130.6; 142.6; 145.1; 157.6; 167.5; 177.8; 191.8 (C=O); 191.9 (C=O). Найдено, %: С 69.15; Н 5.08; S 7.27. C₂₅H₂₂O₅S. Вычислено, %: С 69.11; Н 5.10; S 7.38.

2'-Гидрокси-1-метил-2'-фенил-2',3'-дигидро-5'H-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромен]-2,5'-дион (16). Смесь 0.25 г (0.6 ммоль) дигидрофурана **11d** и 0.20 г (3 ммоль) Zn в 10 мл AcOH нагревают при кипении и интенсивно перемешивают в атмосфере аргона на течение 4 ч. Смесь охлаждают, выливают в 30 мл H₂O и продукт экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Экстракт промывают 5 мл H₂O, 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, 5 мл насыщенного водного раствора NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 170 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 216–218°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 2.30 (2H, с, CH₂); 3.14 (3H, с, NCH₃); 6.93–7.05 (2H, м, H Ar); 7.24–7.28 (1H, м, H Ar); 7.36–7.46 (5H, м, H Ar); 7.63–7.42 (4H, м, H Ar); 7.94 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.28 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 27.1 (CH₃); 44.2 (CH₂); 47.2 (C спиро); 100.6; 102.6; 108.8 (CH); 115.6; 117.0 (CH); 122.2 (CH); 123.5 (CH); 125.2 (CH); 126.0 (2CH); 127.1 (CH); 128.6 (CH); 129.0 (2CH); 129.4 (CH); 131.9; 133.5 (CH); 143.1; 144.8; 152.6; 160.0; 160.2; 178.3 (NC=O). Найдено, %: С 73.37; Н 4.45; N 3.19. C₂₆H₁₉NO₅. Вычислено, %: С 73.40; Н 4.50; N 3.29.

1-Метил-2'-фенил-5'H-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромен]-2,5'-дион (17). К раствору 0.15 г (0.35 ммоль) пиранола **16** в 6 мл AcOH добавляют 10 мг моногидрата *n*-толуолсульфокислоты и кипятят в атмосфере аргона в течение 2 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, выливают в 15 мл H₂O, продукт экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Экстракт промывают 5 мл H₂O, 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, 5 мл насыщенного водного раствора NaCl и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 120 мг (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 282–284°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 3.20 (3H, с, CH₃); 5.87 (1H, с, H пиран); 6.98 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.07 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.21 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 7.31 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.41–7.48 (4H, м, H Ar); 7.52 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.71–7.76 (1H, м, H Ar); 7.85 (2H, д, д, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H Ar); 8.18 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 27.2 (CH₃); 47.5 (C спиро); 101.0; 101.4 (CH); 109.1 (CH); 113.8; 117.2 (CH); 123.2 (CH); 123.7 (CH); 124.8 (CH); 125.1 (2CH); 125.6 (CH); 129.4 (2CH); 129.5 (CH); 130.2 (CH); 131.7; 133.9 (CH); 134.1; 143.9; 147.6; 152.6; 157.5; 159.7; 176.7 (NC=O). Найдено, %: С 76.57; Н 4.17; N 3.37. C₂₆H₁₇NO₄. Вычислено, %: С 76.65; Н 4.21; N 3.44.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F всех полученных соединений и спектры ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC и NOESY соединений **11c,d**, 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) Saraswat, P.; Jeyabalan, G.; Hassan, M. Z.; Rahman, M. U.; Nyola, N. K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643. (b) Pavlovska, T. L.; Redkin, R. Gr.; Lipson, V. V.; Atamanuk, D. V. *Mol. Diversity* **2016**, *20*, 299. (c) Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165. (d) Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673. (e) Cheng, D.; Ishihara, Y.; Tan, B.; Barbas, C. F., III. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 743. (f) Ye, N.; Chen, H.; Wold, E. A.; Shi, P.-Y.; Zhou, J. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 382. (g) Boddy, A. J.; Bull, J. A. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1026. (h) Mei, G.-J.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6607. (i) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104. (j) Wang, Y.; Cobo, A. A.; Franz, A. K. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4315. (k) Roh, H. J.; Kim, S. Y.; Min, B. K.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 21. (l) Hong, L.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023. (m) Zhou, L.-M.; Qu, R.-Y.; Yang, G.-F. *Expert Opin. Drug Discovery* **2020**, *15*, 603. (n) Nasri, S.; Bayat, M.; Mirzaei, F. *Top. Curr. Chem.* **2021**, *379*, article number 25.
- (a) Lee, M.-Y.; Lin, H.-Y.; Cheng, F.; Chiang, W.; Kuo, Y.-H. *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 1933. (b) Chung, C.-P.; Hsu, C.-Y.; Lin, J.-H.; Kuo, Y.-H.; Chiang, W.; Lin, Y.-L. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 1185. (c) Han, A.-R.; Kang, U.; Kil, Y.-S.; Lee, J.; Seo, E.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 2401.
- Liu, Z.; Cheng, Z.; He, Q.; Lin, B.; Gao, P.; Li, L.; Liu, Q.; Song, S. *Fitoterapia* **2016**, *110*, 44.
- Gupta, N.; Bhojani, G.; Tak, R.; Jakhar, A.; Khan, N. H.; Chatterjee, S.; Kureshy, R. I. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 10902.
- Azimi, R.; Baharfar, R.; Bagheri, H. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2021**. DOI: 10.1080/10406638.2021.1933106.
- Baharfar, R.; Asghari, S.; Zaheri, F.; Shariati, N. *C. R. Chim.* **2017**, *20*, 359.
- Baharfar, R.; Zareyee, D.; Allahgholipour, S. L. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*(4), e4805.
- (a) Demidov, M. R.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7460. (b) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505. (c) Demidov, M. R.; Osipov, D. V.; Korol'kov, K. A.; Osyanin, V. A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3737.
- (a) Tangella, Y.; Manasa, K. L.; Nayak, V. L.; Sathish, M.; Sridhar, B.; Alarifi, A.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6837. (b) Indumathi, S.; Perumal, S.; Anbananthan, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3361.
- (a) Bittner, M.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; Grenz, M.; Silva, M. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3263. (b) Hoeneisen, M.; Silva, M.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1393. (c) Mahmoud, A. A.; Ahmed, A. A.; Iinuma, M.; Tanaka, T. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 543.
- Ziegler, E.; Junek, H.; Herzog, U. *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 1626.