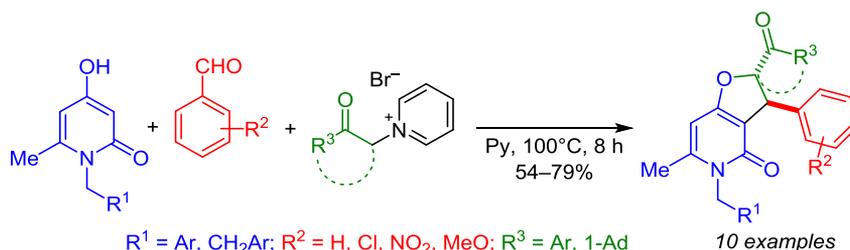


## Регио- и диастереоселективный синтез *N*-замещенных 3-арил-2-ацил-3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-онов

Евгений А. Кветкин<sup>1</sup>, Дмитрий В. Осипов<sup>1</sup>, Павел Е. Красников<sup>1</sup>,  
Виталий А. Осянин<sup>1\*</sup>, Юрий Н. Климочкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный технический университет,  
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyenin@mail.ru

Поступило 12.07.2020  
Принято после доработки 3.08.2020

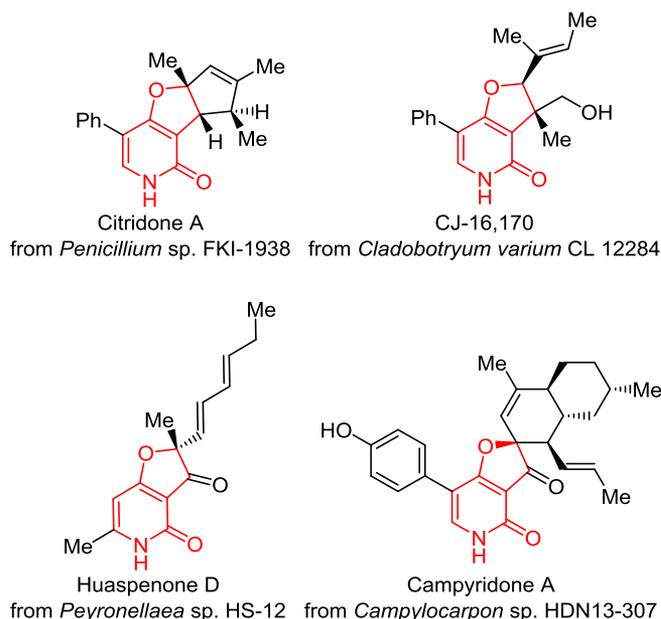


Трехкомпонентной конденсацией генерируемых *in situ* ацилметилидов пиридиния с ароматическими альдегидами и 4-гидрокси-6-метилпиридоном получена серия 3-арил-2-ацил-3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-онов. Реакция протекает диастереоселективно с образованием *транс*-изомеров и представляет собой каскадный процесс, включающий конденсацию Кнёвенагеля, карбо-реакцию Михаэля и внутримолекулярное нуклеофильное замещение.

**Ключевые слова:** 3-арил-2-ацил-3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-оны, илidy пиридиния, многокомпонентные реакции, реакция MIRC.

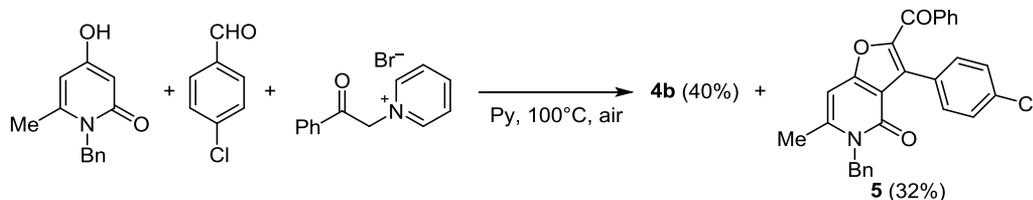
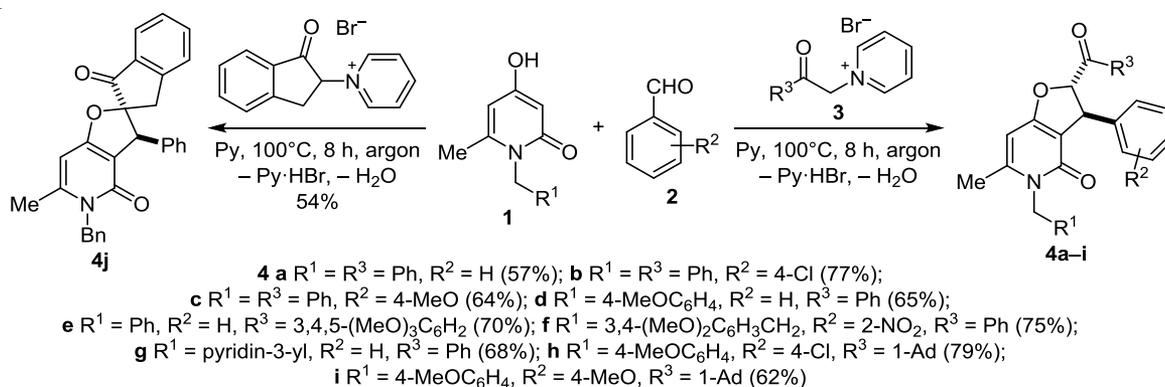
Трансформации, инициируемые реакцией Михаэля и приводящие к последующему замыканию цикла (Michael Initiated Ring Closure, MIRC),<sup>1</sup> широко используются для получения производных циклопропана из электродефицитных олефинов и *C*-нуклеофилов, содержащих в своей структуре хорошую уходящую группу.<sup>2</sup> Значительно реже подобные процессы применяются для получения гетероциклов, в частности хроменохинолинов,<sup>3</sup> производных дигидрофуранов<sup>4</sup> и их конденсированных аналогов.<sup>5</sup> Среди последних большой интерес представляют 3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-оны как ключевые фрагменты ряда 4-гидрокси-2-пиридоновых алкалоидов, обладающих широким спектром биологического действия,<sup>6</sup> например цитридон А,<sup>7</sup> фуоропиридиновый антибиотик CJ-16,170,<sup>8</sup> поликетид хуаспенон D<sup>9</sup> и кампиридон А<sup>10</sup> (рис. 1). Также среди 4-гидрокси-2-пиридоновых алкалоидов описаны ингибиторы митохондриального комплекса I.<sup>11</sup>

В настоящей работе мы показали, что при взаимодействии 4-гидрокси-6-метилпиридонов **1** с ароматическими альдегидами **2** и ацилметилидами пиридиния, генерируемыми *in situ* из соответствующих пиридиние-



**Рисунок 1.** Алкалоиды с фрагментом 3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-она.

Схема 1



вых солей **3**, с выходами 54–79% образуются *транс*-3-арил-2-ацил-3,5-дигидрофуоро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-оны **4a–j** (схема 1). Образование *цис*-изомеров отмечено не было. Реакцию проводили в пиридине при 100 °C в атмосфере аргона. Проведение реакции в присутствии кислорода воздуха приводит к частичной ароматизации производных дигидрофурана, что было показано на примере получения соединения **4b**. Методом колоночной хроматографии с выходом 32% был выделен также замещенный фуоро[3,2-*c*]пиридин-4(5*H*)-он **5** (схема 1). Более высокие выходы наблюдались при использовании ароматических альдегидов, содержащих акцепторную группу (соединения **4b,f,h**), из-за большей электрофильной активности карбонильного атома углерода в конденсации Кнёвенагеля. В случае пиридиниевой соли на основе 2-бромидан-1-она был синтезирован дигидрофуоропиридин спироциклического строения **4j**.

Кроме того, мы попытались использовать в данной конденсации илidy серы в роли доноров Михаэля. Однако в случае бромида фенацилдиметилсульфония, бензальдегида и 1-бензил-4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-она выход продукта **4a** оказался сравним и составил 50%.

Необходимые для синтеза 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-оны **1** получены из 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она и первичных аминов при кипячении в  $\text{H}_2\text{O}$ . Попытки совместить стадию образования пиридинонов **1** и последующую их конденсацию с альдегидами и пиридиниевыми солями в четырехкомпонентном варианте не увенчались успехом. Так, в случае

4-хлорбензальдегида, 4-метоксибензиламина, бромида фенацилпиридиния и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она с выходом 45% был выделен описанный в литературе *транс*-2,3-дигидро-4*H*-фуоро[3,2-*c*]пиран-4-он **6** (схема 2), который был получен ранее из указанных соединений в отсутствие 4-метоксибензиламина.<sup>12</sup> Следует также отметить, что нам не удалось найти в литературе примеры превращения 2,3-дигидро-4*H*-фуоро[3,2-*c*]пиран-4-онов в 3,5-дигидрофуоро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-оны.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a–h** два дублета в интервалах 4.55–4.77 (при 5.60 м. д. для соединения **4f**) и 5.43–6.01 м. д. с вичинальными КССВ 4.1–4.8 Гц соответствуют атомам водорода 3-СН и 2-СН дигидрофуранового цикла в *транс*-положении относительно друг друга.<sup>5b,13</sup> В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  спироциклического дигидрофуоропиридина **4j** присутствует один синглетный сигнал при 4.84 м. д., отвечающий метиновому протону 3-СН. В спектрах продуктов **4a–j** протоны метильной группы и протон Н-7 проявляются в виде синглетных сигналов соответственно при 2.15–2.32 и 5.90–6.15 м. д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  характеристичными являются сигналы в интервалах 21.4–21.6, 44.2–50.7, 89.5–92.1, 95.3–96.2, 107.3–110.0 и 149.1–150.0 м. д., которые относятся к метильному атому углерода и атомам углерода в положениях 3, 2, 7, 3а и 6 дигидрофуоро[3,2-*c*]пиридинонового фрагмента соответственно. Лактамный атом углерода С-4 резонирует при 160.5–161.1 м. д., а атом углерода С-7а, связанный с атомом кислорода, – при 166.8–167.3 м. д. В случае арильных

Схема 2

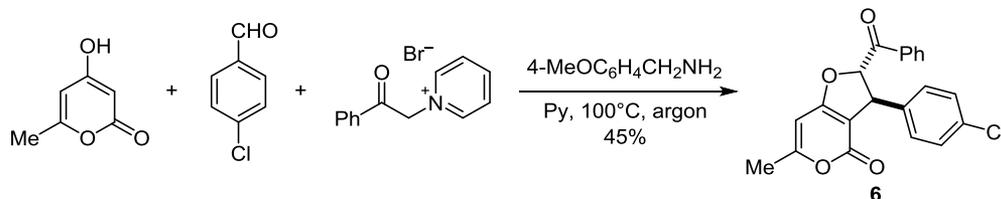
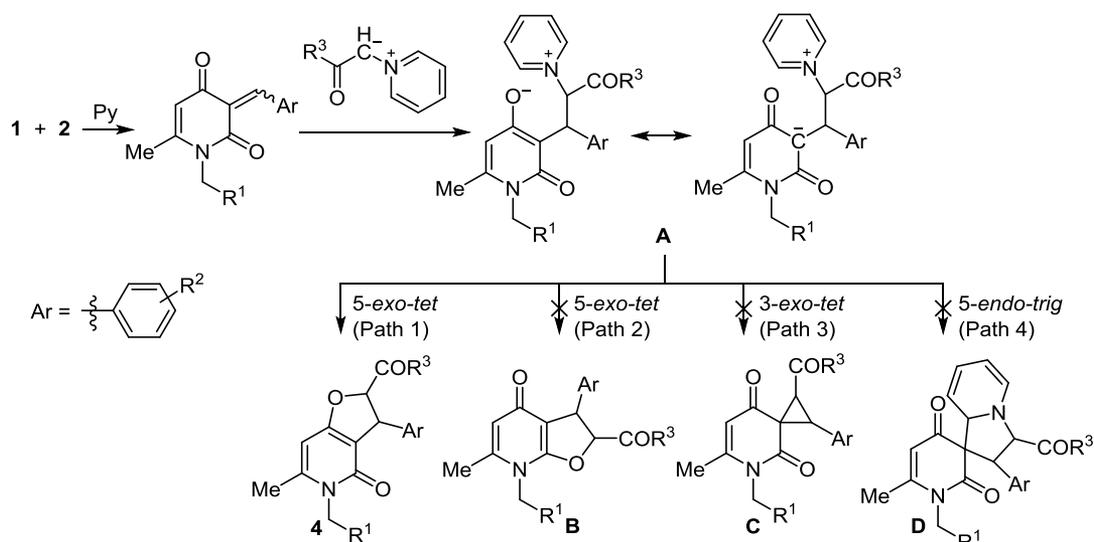


Схема 3



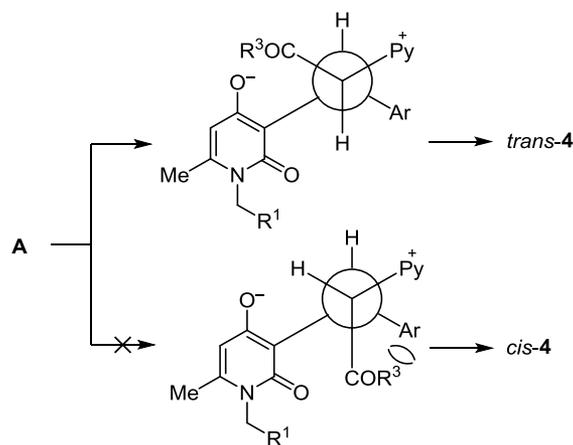
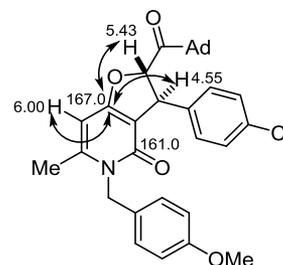
производных **4a–g** карбонильный атом углерода проявляется в области 192.0–193.6 м. д.

Что касается механизма реакции (схема 3), то, по-видимому, сначала протекает конденсация Кнёвенагеля между 4-гидрокси-6-метилпиридоном **1** и ароматическим альдегидом **2** с последующим присоединением по Михаэлю карбонилстабилизированного илида пиридиния. При этом используемый в качестве растворителя пиридин не только катализирует конденсацию Кнёвенагеля, но и способствует генерированию в низкой концентрации соответствующего илида. Образующийся цвиттер-ионный интермедиат **A** может претерпевать превращения по нескольким направлениям. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение пиридина (путь 1) в результате 5-экзо-тет-циклизации будет приводить к конечным 3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]-пиридин-4(2*H*)-онам **4a–j**.

Стереохимия процесса  $S_N2$  требует, чтобы атака отрицательно заряженным атомом кислорода происходила с тыльной стороны относительно уходящей группы, связанной с электрофильным центром. Основываясь на этом, можно предположить, что большие по размеру ацильная и арильная группы по стерическим причинам должны находиться в переходном состоянии в антиперипланарном положении, что приводит в итоге к термодинамически более стабильным *транс*-изомерам (рис. 2).

Потенциально возможное участие лактамной карбонильной группы в гетероциклизации в данном случае не реализуется. Поскольку изомерные 3,5-дигидрофуро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-оны **4** и 3,7-дигидрофуро[2,3-*b*]пиридин-4(2*H*)-оны **B** на основании рутинных спектров ЯМР из-за близости соответствующих сигналов различить достоверно не удастся,<sup>7,8,13b</sup> для соединений **4c, h** были записаны двумерные спектры  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC. На рис. 3 представлены наиболее значимые корреляционные взаимодействия через 2 и 3 ковалентные связи для атома C-7a.

Наличие трех кросс-пиков с протонами в положениях 2, 3 и 7 свидетельствует об образовании продук-

Рисунок 2. Проекция Ньюмена для интермедиата **A**.Рисунок 3. Отдельные кросс-взаимодействия в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC соединения **4h**.

тов **4**. В случае соединений **B** таких кросс-пиков было бы два (C-4/H-3 и C-4/H-5). Хотя аддукты Михаэля из илидов пиридиния и электронодефицитных олефинов часто стабилизируются за счет 3-экзо-тет- (путь 3) или 5-эндо-триг-циклизации (путь 4),<sup>14</sup> образования производных циклопропана **C** или индолизина **D** в данном случае также не наблюдается, что, по-видимому, связано с невыгодностью потери энергии сопряжения (схема 3).<sup>15</sup>

Таким образом, мы показали, что анионная домино-реакция между ацилметилидами пиридиния, ароматическими альдегидами и *N*-замещенными 4-гидрокси-

6-метилпиридонами протекает регио- и диастереоселективно и приводит к образованию 3-арил-2-ацил-3,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4(2H)-онов.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (400 и 100 МГц соответственно), DEPT-135, а также  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC, NOESY (время смешивания 0.7 с) и COSY (для соединений **4c,h**) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя (7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.0 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). 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  $\text{F}_{254}$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 98:2, проявление в УФ свете и парах  $\text{I}_2$ . Для колоночной хроматографии использован Merck Silica gel 60, фракция 0.04–0.063 мм.

**Получение 3,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4(2H)-онов 4a–j** (общая методика). Смесь 2.5 ммоль 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-она **1**, 2.5 ммоль альдегида **2** и 2.5 ммоль пиридиниевой соли **3** в 6 мл пиридина при перемешивании нагревают при 100 °С в атмосфере аргона в течение 8 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент  $\text{CHCl}_3$ ) с последующей перекристаллизацией.

**транс-5-Бензил-2-бензоил-6-метил-3-фенил-3,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4a)**. Выход 240 мг (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 131–132 °С (MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.77 (1H, д, *J* = 4.4, 3-CH); 5.05 (1H, д, *J* = 15.5,  $\text{CH}_2$ ); 5.39 (1H, д, *J* = 15.5,  $\text{CH}_2$ ); 5.99 (1H, д, *J* = 4.4, 2-CH); 6.15 (1H, с, H-7); 7.06 (2H, д, *J* = 7.1, H Ar); 7.18–7.38 (8H, м, H Ar); 7.43–7.48 (2H, м, H Ar); 7.61 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.85 (2H, д, *J* = 7.3, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 ( $\text{CH}_3$ ); 47.0 ( $\text{CH}_2$ ); 49.9 (3-CH); 92.1 (2-CH); 96.2 (7-CH); 109.6 (C-3a); 126.6 (2CH); 127.4 (CH); 127.7 (2CH); 128.9 (2CH); 129.0 (2CH); 129.1 (3CH); 129.2 (2CH); 133.4; 134.2 (CH); 136.6; 141.0; 149.9 (C-6); 161.0 (C-4); 167.2 (C-7a); 193.4 (C=O). Найдено, %: C 79.87; H 5.45; N 3.23.  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 79.79; H 5.50; N 3.32.

При использовании вместо пиридиниевой соли **3** бромид фенацилдиметилсульфония выход соединения **4b** составил 50%.

**транс-5-Бензил-2-бензоил-6-метил-3-(4-хлорфенил)-3,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4b)**. Выход 350 мг (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.69 (1H, д, *J* = 4.6, 3-CH); 5.03 (1H, д, *J* = 15.8,  $\text{CH}_2$ ); 5.39 (1H, д, *J* = 15.8,  $\text{CH}_2$ ); 5.92 (1H, д, *J* = 4.6, 2-CH); 6.09 (1H, с, H-7); 7.07 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.18–7.28 (5H, м, H Ar); 7.32 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.44–7.48 (2H, м, H Ar); 7.59–7.64 (1H, м, H Ar); 7.84 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.5 ( $\text{CH}_3$ ); 46.7 ( $\text{CH}_2$ ); 49.3 (3-CH); 91.7 (2-CH); 95.6 (7-CH);

108.9 (C-3a); 126.5 (2CH); 127.4 (CH); 129.0 (6CH); 129.1 (2CH); 129.3 (2CH); 133.5 (2CH); 134.3 (CH); 136.7; 139.7; 150.0 (C-6); 161.0 (C-4); 166.9 (C-7a); 193.3 (C=O). Найдено, %: C 73.80; H 4.81; N 2.97.  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: C 73.76; H 4.86; N 3.07.

При проведении реакции в присутствии кислорода воздуха методом колоночной хроматографии (элюент  $\text{CHCl}_3$ ) последовательно были выделены фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-он **5** с выходом 145 мг (32%) и соединение **4b** с выходом 182 мг (40%).

**5-Бензил-2-бензоил-6-метил-3-(4-хлорфенил)фуоро[3,2-с]пиридин-4(5H)-он (5)**. Выход 145 мг (32%), желтые кристаллы, т. пл. 150–151 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.37 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ); 6.49 (1H, с, H-7); 7.10 (2H, д, *J* = 7.3, H Ar); 7.20–7.32 (7H, м, H Ar); 7.41 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.47 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.73 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.8 ( $\text{CH}_3$ ); 46.9 ( $\text{CH}_2$ ); 95.9 (7-CH); 112.7; 126.3 (2CH); 127.5 (CH); 127.8 (2CH); 128.0; 128.2 (2CH); 129.0 (2CH); 129.6 (2CH); 132.3 (2CH, C); 132.7 (CH); 134.7; 136.4; 137.1; 146.4; 147.6; 160.1; 160.4; 184.6 (C=O). Найдено, %: C 73.98; H 4.50; N 2.97.  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: C 74.09; H 4.44; N 3.09.

**транс-5-Бензил-2-бензоил-6-метил-3-(4-метокси-фенил)-3,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4c)**. Выход 290 мг (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 155–156 °С (PhMe). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.65 (1H, д, *J* = 4.5, 3-CH); 5.01 (1H, д, *J* = 15.6,  $\text{CH}_2$ ); 5.40 (1H, д, *J* = 15.6,  $\text{CH}_2$ ); 5.96 (1H, д, *J* = 4.5, 2-CH); 6.11 (1H, с, H-7); 6.88 (2H, д, *J* = 8.0, H-3,5 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ); 7.06 (2H, д, *J* = 8.0, H-2,6 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ); 7.18–7.27 (5H, м, H Ph); 7.43–7.47 (2H, м, H-3,5  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C=O}$ ); 7.61 (1H, т, *J* = 7.4, H-4  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C=O}$ ); 7.84 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C=O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.5 ( $\text{CH}_3$ ); 46.8 ( $\text{CH}_2$ ); 49.4 (3-CH); 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 92.1 (2-CH); 95.8 (7-CH); 109.6 (C-3a); 114.5 (3,5-CH 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ); 126.6 (2,6-CH 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ); 127.3 (CH Ph); 128.7 (2CH Ph); 128.8 (2CH Ph); 128.9 (3,5-CH  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C=O}$ ); 129.1 (2,6-CH  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C=O}$ ); 133.2 (C-1 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ); 133.4 ( $\text{C-C=O}$ ); 134.1 (4-CH  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C=O}$ ); 136.7 ( $\text{C-CH}_2$ ); 149.7 (C-6); 159.1 (C-OMe); 161.1 (C-4); 166.8 (C-7a); 193.6 (C=O). Найдено, %: C 77.07; H 5.55; N 3.21.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 77.14; H 5.58; N 3.10.

**транс-2-Бензоил-6-метил-5-(4-метоксибензил)-3-фенил-3,5-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4d)**. Выход 293 мг (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 157–158 °С (PhMe). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.68 (1H, д, *J* = 4.3, 3-CH); 4.94 (1H, д, *J* = 15.3,  $\text{CH}_2$ ); 5.33 (1H, д, *J* = 15.3,  $\text{CH}_2$ ); 5.97 (1H, д, *J* = 4.3, 2-CH); 6.08 (1H, с, H-7); 6.78 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.03 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.24–7.38 (5H, м, H Ar); 7.45 (2H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.60 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.84 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.5 ( $\text{CH}_3$ ); 46.2 ( $\text{CH}_2$ ); 50.0 (3-CH); 55.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 91.9 (2-CH); 95.5 (7-CH); 109.3 (C-3a); 114.2 (2CH); 127.6 (2CH); 127.7 (CH); 128.1 (2CH); 128.9 (2CH, C); 129.1 (4CH); 133.5; 134.1 (CH); 141.2; 149.7 (C-6); 158.9; 161.1 (C-4); 166.8 (C-7a); 193.6

(C=O). Найдено, %: C 77.23; H 5.56; N 3.01. C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 77.14; H 5.58; N 3.10.

**транс-5-Бензил-6-метил-2-(3,4,5-триметоксibenзоил)-3-фенил-3,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4e).** Выход 358 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.69 (6H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.91 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 4.70 (1H, д, J = 4.8, 3-CH); 5.01 (1H, д, J = 15.6, CH<sub>2</sub>); 5.41 (1H, д, J = 15.6, CH<sub>2</sub>); 6.01 (1H, д, J = 4.8, 2-CH); 6.14 (1H, с, H-7); 7.02 (2H, с, H Ar); 7.05 (2H, д, J = 7.1, H Ar); 7.17–7.30 (4H, м, H Ar); 7.33–7.38 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>); 46.9 (CH<sub>2</sub>); 50.7 (3-CH); 56.1 (2CH<sub>3</sub>O); 61.1 (CH<sub>3</sub>O); 92.0 (2-CH); 96.1 (7-CH); 106.3 (2CH); 109.4 (C-3a); 126.5 (2CH); 127.4 (CH); 127.9 (3CH); 128.3; 128.8 (2CH); 129.2 (2CH); 136.6; 141.1; 143.3; 149.9 (C-6); 153.3 (2C); 161.0 (C-4); 167.1 (C-7a); 192.3 (C=O). Найдено, %: C 72.70; H 5.85; N 2.67. C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 72.78; H 5.71; N 2.74.

**транс-2-Бензоил-5-(3,4-диметоксифенэтил)-6-метил-3-(2-нитрофенил)-3,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4f).** Выход 405 мг (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–186 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.15 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.89 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 3.79 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.98–4.05 (1H, м, CH<sub>2</sub>N); 4.22–4.28 (1H, м, CH<sub>2</sub>N); 5.60 (1H, д, J = 4.1, 3-CH); 5.90 (1H, с, H-7); 5.98 (1H, д, J = 4.1, 2-CH); 6.62 (1H, с, H Ar); 6.71 (1H, д, J = 8.2, H Ar); 6.77 (1H, д, J = 8.2, H Ar); 7.31 (1H, д, J = 7.1, H Ar); 7.40–7.50 (3H, м, H Ar); 7.56–7.63 (2H, м, H Ar); 7.92 (1H, д, J = 7.8, H Ar); 7.99 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.4 (CH<sub>3</sub>); 34.4 (CH<sub>2</sub>); 44.2 (3-CH); 46.4 (CH<sub>2</sub>N); 56.0 (2CH<sub>3</sub>O); 89.5 (2-CH); 95.3 (7-CH); 107.3 (C-3a); 111.4 (CH); 112.2 (CH); 120.8 (CH); 125.2 (CH); 128.5 (CH); 128.9 (2CH); 129.3 (2CH); 130.3 (CH); 131.0; 133.7 (CH); 134.0 (CH); 134.6; 135.3; 147.9; 149.1 (2C); 149.7 (C-6); 160.5 (C-4); 167.3 (C-7a); 192.0 (C=O). Найдено, %: C 68.95; H 5.19; N 5.09. C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 68.88; H 5.22; N 5.18.

**транс-2-Бензоил-6-метил-5-(пиридин-3-илметил)-3-фенил-3,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4g).** Выход 367 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 159–160 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.67 (1H, д, J = 4.6, 3-CH); 5.07 (1H, д, J = 15.9, CH<sub>2</sub>); 5.34 (1H, д, J = 15.9, CH<sub>2</sub>); 5.98 (1H, д, J = 4.6, 2-CH); 6.12 (1H, с, H-7); 7.21–7.30 (4H, м, H Ar); 7.33–7.37 (2H, м, H Ar); 7.42–7.53 (3H, м, H Ar); 7.60 (1H, т, J = 7.5, H Ar); 7.84 (2H, д, J = 8.2, H Ar); 8.44–8.48 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>); 44.5 (CH<sub>2</sub>); 49.8 (3-CH); 91.9 (2-CH); 96.1 (7-CH); 109.5 (C-3a); 124.1 (CH); 127.6 (CH); 127.8 (CH); 129.0 (2CH); 129.1 (3CH); 129.2 (2CH); 133.0; 133.4; 134.2 (CH); 135.6 (CH); 140.9; 147.6 (CH); 148.2 (CH); 149.1 (C-6); 161.0 (C-4); 167.1 (C-7a); 193.4 (C=O). Найдено, %: C 76.83; H 5.19; N 6.59. C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 76.76; H 5.25; N 6.63.

**транс-2-(Адамантан-1-карбонил)-6-метил-5-(4-метоксибензил)-3-(4-хлорфенил)-3,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4h).** Выход 430 мг (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182–183 °C (EtOH).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.64–1.80 (9H, м, CH<sub>2</sub> Ad); 1.87–1.91 (3H, м, CH<sub>2</sub> Ad); 2.02 (3H, уш. с, CH Ad); 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 4.55 (1H, д, J = 4.6, 3-CH); 4.94 (1H, д, J = 15.2, CH<sub>2</sub>); 5.32 (1H, д, J = 15.2, CH<sub>2</sub>); 5.43 (1H, д, J = 4.6, 2-CH); 6.00 (1H, с, H-7); 6.78 (2H, д, J = 8.7, H-3,5 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.02 (2H, д, J = 8.5, H-2,6 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.23 (2H, д, J = 8.7, H-2,6 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.29 (2H, д, J = 8.5, H-3,5 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>); 27.7 (3CH Ad); 36.4 (3CH<sub>2</sub> Ad); 38.0 (3CH<sub>2</sub> Ad); 45.8 (C Ad); 46.3 (CH<sub>2</sub>N); 48.9 (3-CH); 55.4 (CH<sub>3</sub>O); 89.7 (2-CH); 95.6 (7-CH); 109.3 (C-3a); 114.2 (3,5-CH 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 128.1 (2,6-CH 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 128.7 (C-1 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 129.0 (2,6-CH 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 129.1 (3,5-CH 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 133.2 (C-Cl); 139.9 (C-1 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 149.9 (C-6); 158.9 (C-OMe); 161.0 (C-4); 167.0 (C-7a); 207.8 (C=O). Найдено, %: C 72.92; H 6.28; N 2.49. C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72.85; H 6.30; N 2.57.

**транс-2-(Адамантан-1-карбонил)-6-метил-5-(4-метоксибензил)-3-(4-метоксифенил)-3,5-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4(2H)-он (4i).** Выход 335 мг (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 183–184 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.62–1.81 (9H, м, CH<sub>2</sub> Ad); 1.87–1.93 (3H, м, CH<sub>2</sub> Ad); 2.02 (3H, уш. с, CH Ad); 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.77 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 4.56 (1H, д, J = 4.4, 3-CH); 4.94 (1H, д, J = 15.3, CH<sub>2</sub>); 5.32 (1H, д, J = 15.3, CH<sub>2</sub>); 5.47 (1H, д, J = 4.4, 2-CH); 6.03 (1H, с, H-7); 6.78 (2H, д, J = 8.5, H Ar); 6.85 (2H, д, J = 8.5, H Ar); 7.02 (2H, д, J = 8.5, H Ar); 7.23 (2H, д, J = 8.5, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>); 27.7 (3CH Ad); 36.4 (3CH<sub>2</sub> Ad); 38.1 (3CH<sub>2</sub> Ad); 45.7 (C Ad); 46.5 (CH<sub>2</sub>N); 48.8 (3-CH); 55.3 (CH<sub>3</sub>O); 55.4 (CH<sub>3</sub>O); 90.1 (2-CH); 96.0 (7-CH); 110.0 (C-3a); 114.2 (2CH); 114.4 (2CH); 128.1 (2CH); 128.6 (2CH); 128.7; 133.4; 149.6 (C-6); 158.9 (2C); 161.0 (C-4); 167.1 (C-7a); 208.0 (C=O). Найдено, %: C 75.72; H 6.86; N 2.52. C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 75.67; H 6.91; N 2.60.

**(2'R\*,3'R\*)-5'-Бензил-6'-метил-3'-фенил-3',5'-дигидро-4'H-спиро[инден-2,2'-фуоро[3,2-с]пиридин]-1,4'(3H)-дион (4j).** Выход 234 мг (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–172 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.86 (1H, д, J = 17.4, CH<sub>2</sub>); 3.10 (1H, д, J = 17.4, CH<sub>2</sub>); 4.84 (1H, с, 3'-CH); 5.23 (1H, д, J = 15.7, CH<sub>2</sub>N); 5.35 (1H, д, J = 15.7, CH<sub>2</sub>N); 6.05 (1H, с, H-7'); 7.01 (2H, д, J = 6.7, H Ar); 7.11 (2H, д, J = 7.3, H Ar); 7.20–7.31 (7H, м, H Ar); 7.42 (1H, т, J = 7.4, H Ar); 7.58 (1H, т, J = 7.4, H Ar); 7.84 (1H, д, J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>); 36.0 (CH<sub>2</sub>); 47.1 (CH<sub>2</sub>N); 51.2 (3'-CH); 96.0 (C-2'); 96.3 (7'-CH); 109.9 (C-3a'); 125.5 (2CH); 126.4 (CH); 126.6 (2CH); 127.4 (CH); 127.8 (CH); 128.4 (CH); 128.6 (CH); 128.9 (4CH); 133.4; 136.1 (CH); 136.6; 138.0; 149.7 (C-6'); 150.6; 160.9 (C-4'); 167.3 (C-7a'); 200.6 (C=O). Найдено, %: C 80.37; H 5.40; N 3.18. C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 80.35; H 5.35; N 3.23.

**транс-2-Бензоил-6-метил-3-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-4H-фуоро[3,2-с]пиран-4-он (6).** Смесь 315 мг (2.5 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, 345 мг (2.5 ммоль) 4-метоксибензиламина, 350 мг (2.5 ммоль)

4-хлорбензальдегида и 695 мг (2.5 ммоль) бромиды фенацилпиридиния в 10 мл пиридина при перемешивании нагревают при 100 °С в атмосфере аргона в течение 8 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент СНCl<sub>3</sub>) с последующей перекристаллизацией из EtOH. Выход 410 мг (45%), бесцветные кристаллы, т. пл. 148–149 °С (т. пл. 145–147 °С<sup>12</sup>). Спектральные характеристики соединения **6** соответствуют описанным в литературе.<sup>12</sup>

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-03-01024.

### Список литературы

1. Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609.
2. (a) Dorofeeva, E. O.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Bushmarinov, I. S.; Belyakov, P. A.; Sokolova, O. O.; Nikishin, G. I. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4444. (b) Russo, A.; Lattanzi, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7993. (c) Russo, A.; Meninno, S.; Tedesco, C.; Lattanzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5096. (d) Wang, Q.-F.; Song, X.-K.; Chen, J.; Yan, C.-G. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1007. (e) Shtyrlin, Y. G.; Petukhov, A. S.; Strel'nik, A. D.; Shtyrlin, N. V.; Iksanova, A. G.; Pugachev, M. V.; Pavelyev, R. S.; Dzyurkevich, M. S.; Garipov, M. R.; Balakin, K. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 911. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 911.]
3. (a) Khan, A. T.; Das, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2345. (b) Kumari, S.; Khurana, J. M. *J. Chem. Sci.* **2017**, *129*, 1225.
4. (a) Chuang, C.-P.; Tsai, A.-I. *Synthesis* **2006**, 675. (b) Cheng, D.; Meng, X.; Qin, G.; Hu, Y. *Heterocycles* **2015**, *91*, 388.
5. (a) Yazdani-Elah-Abadi, A.; Morekian, R.; Simin, N.; Lashkari, M. *J. Chem. Res.* **2018**, *42*, 219. (b) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505.
6. Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168.
7. Fukuda, T.; Tomoda, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 315.
8. Sakemi, S.; Bordner, J.; DeCosta, D. L.; Dekker, K. A.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Kim, Y.-J.; Kojima, N.; Sims, J. C.; Sugie, Y.; Sugiura, A.; Sutcliffe, J. A.; Tachikawa, K.; Truesdell, S. J.; Wong, J. W.; Yoshikawa, N.; Kojima, Y. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 6.
9. Xiang, J.-G.; Shan, W.-G.; Liang, D.-E.; Ying, Y.-M.; Gan, L.-S.; Wang, J.-W.; Zhan, Z.-J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 997.
10. Zhu, M.; Zhang, X.; Feng, H.; Che, Q.; Zhu, T.; Gu, Q.; Li, D. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5679.
11. Christoforow, A.; Wilke, J.; Binici, A.; Pahl, A.; Ostermann, C.; Sievers, S.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14715.
12. Scala, A.; Cordaro, M.; Risitano, F.; Colao, I.; Venuti, A.; Sciortino, M. T.; Primerano, P.; Grassi, G. *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 325.
13. (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.
14. (a) Bertuzzi, G.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Catalysts* **2018**, *8*, 632. (b) Jacobs, J.; Van Hende, E.; Claessens, S.; De Kimpe, N. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1340. (c) Kakehi, A. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1529.
15. Emamian, S.; Jasiński, R. *Comput. Theor. Chem.* **2017**, *1114*, 87.