

*Посвящается академику РАН Б. А. Трофимову
в связи с его 70-летием*

**Э. Э. Шульц, Г. Н. Андреев^а, М. М. Шакиров, И. Ю. Багрянская,
Г. А. Толстикова**

ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ С УЧАСТИЕМ ЦИКЛИЧЕСКИХ СУЛЬФОНОВ

9*. СИНТЕЗ 10-ОКСО-1Н-ТЕТРАГИДРОФЛУОРЕНО[2,1-*b*]ТИОФЕНДИОКСИДОВ

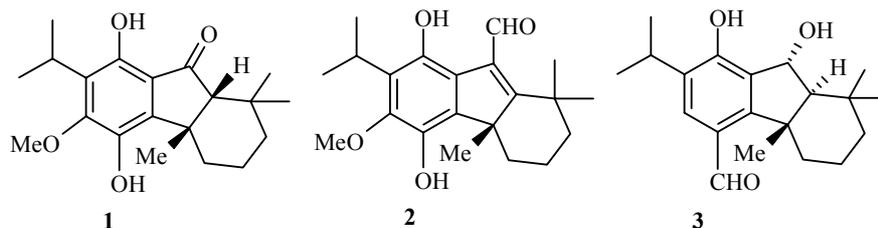
Обработка 5-арил-4',6'-диоксо-2,3,3а,4,5,6-гексагидроспиро[бензотиофен-4,5'-1,3-диоксан]-1,1-диоксидов эфиратом трехфтористого бора в дихлорэтаноле приводит к образованию продуктов внутримолекулярного ацилирования — соответствующих 10-оксо-1Н-5,5а,10а,10b-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов. Во всех случаях дополнительно выделяют 5-арил-4-карбоксигексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксиды. Соотношение продуктов зависит от структуры ароматического заместителя при атоме С(5) спироаддуктов. Строение 4-карбокси-7-метил-5-(2-метоксифенил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида подтверждено данными РСА.

Ключевые слова: бензо[*b*]тиофендиоксиды, флуорено[2,1-*b*]тиофендиоксиды, внутримолекулярное ацилирование по Фриделю–Крафтсу, реакция Дильса–Альдера.

Растительные трициклические дитерпеноиды, содержащие необычный 4а-метилтетрагидро- или гексагидрофлуореновый остов — тайваниахиноиды [тайваниахинол В (**1**), тайваниахинол D (**2**), стандишинал (**3**)], относятся к числу редких растительных метаболитов. Для соединений этого типа характерна ингибирующая активность в отношении ароматазы [2, 3] и, соответственно, указанные метаболиты и их аналоги представляют интерес в качестве соединений-лидеров для разработки новых противоопухолевых агентов [2–5]. Предложены схемы синтеза тайваниахиноидов [6–9].

В настоящей работе нами описывается подход к синтезу серусодержащих аналогов указанных соединений — 10-оксо-1Н-5,5а,10а,10b-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов **4а–d** из соответствующих 5-арил-4',6'-диоксо-2,3,3а,4,5,6-гексагидроспиро[бензотиофен-4,5'-1,3-диоксан]-1,1-диоксидов **5а–d** [10]. Мы установили, что непродолжительное нагревание раствора спиросоединений **5а–d** в дихлорэтаноле или диоксане в присутствии эфирата трехфтористого бора приводит к образованию продуктов внутримолекулярного ацилирования **4а–d** (выход 12–82%). Дополнительно выделяли соответствующие 5-арил-4-карбокси-7-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксиды **6а–d** (выход 8–55%) (таблица).

* Сообщение 8 см. [1].



Из данных таблицы видно, что состав продуктов реакции зависит от заместителя при атоме С(5) спироаддуктов. Наибольший выход 10-оксотетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов **4** наблюдается при введении в реакцию спироаддуктов, содержащих 3-метокси(гидрокси)группу в ароматическом заместителе. Наличие метоксигруппы в положениях 2 и 4 ароматического заместителя приводит к снижению выхода продукта внутримолекулярного ацилирования; при этом увеличивается содержание 5-арил-4-карбокси-7-метилгексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов **6**. Полученные нами данные согласуются с результатами ацилирования бензильных производных кислоты Мельдрума, катализируемого трифлатами [11],

Условия и выход продуктов реакции ацилирования
5-арилгексагидроспиро(бензотиофендиоксидо-1,3-диоксан-4,6-дионов)

При- мер	Исходные соеди- нения	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %
1	5a	0.10 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80 °С, 30 мин	4a 6a	12 55
2	5b	0.10 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80 °С, 30 мин	4b 6b	82 8
3	5c	0.10 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80 °С, 30 мин	4c 6c	52 22
4	5c	0.20 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80 °С, 20 мин	4c 6c	32 12
5	5c	0.15 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, диоксан, 80 °С, 30 мин	4c 6c	50 20
6	5c	0.05 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 60 °С, 30 мин, затем еще 0.05 моль%, 80 °С, 20 мин	4c 6c	58 20
7	5d	0.10 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80 °С, 30 мин	4d 6d	18 52
8	7 + 8a	Кипячение раствора 7 и 8a (по 2.25 ммоль) в диоксане, 25 ч, затем обработка 0.23 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 100 °С, 30 мин	4a 6a	8 51
9	7 + 8b	Кипячение раствора 7 и 8b (по 2.25 ммоль) в диоксане, 25 ч, затем обработка, как в примере 8	4b 6b	58 5

и 5-алкилиденпроизводных кислоты Мельдрума в присутствии эфирата

трехфтористого бора [12]. Варьирование условий реакции (растворитель, температура реакции, количество $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) незначительно влияет на состав продуктов. Некоторое увеличение выхода 10-оксотетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксида **4c** наблюдается при постепенном добавлении кислоты Льюиса (таблица, пример 6).

Тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксид **4b** может быть также получен без выделения спироаддукта путем обработки эфиратом трехфтористого бора реакционной массы, образующейся при циклоприсоединении 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида (**7**) к 5-(2,3-диметоксибензилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диону (**8b**) (таблица). При аналогичной обработке реакционной массы, образующейся при реакции Дильса–Альдера диена **7** с 5-(2-метоксибензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (**8a**), в качестве основного продукта реакции выделяли 4-карбоксив-7-метил-5-(2-метоксифенил)гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид **6a**.

Все соединения выделяли колоночной хроматографией и последующей кристаллизацией. Продукты **4a–d** и **6a–d** образуются в виде хроматографически индивидуальных соединений, строение которых однозначно установлено на основании спектральных данных и элементного анализа.

В ИК спектрах производных оксотетрагидрофлуоренотиофендиоксидов и гексагидробензотиофендиоксидов содержатся полосы валентных колебаний сульфоновых групп (ν 1100–1120, 1295–1330 cm^{-1}). Характерной особенностью ИК спектров флуоренонов **4a–d** является наличие валентных колебаний сопряженной карбонильной группы (ν 1676–1684 cm^{-1}), а бензотиофендиоксидов **6a–d** – карбоксильных групп (ν 1710–1720, 3420–3430 cm^{-1}). Спектры ЯМР ^1H 10-оксотетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов **4a–d** имеют характерные признаки, позволяющие отнести их к (5*aS*,10*aS*,10*bR*)-стереоизомерам. Анализ констант вицинальных взаимодействий протонов H-5*a* и H-10*a* позволил определить их *цис*-расположение ($J = 5.0\text{--}6.3$ Гц); *транс*-расположение протонов H-10*a* и H-10*b* определяется по наличию аксиально-аксиальной КССВ между указанными протонами ($J = 10.6\text{--}11.2$ Гц). Взаимная ориентация атомов H-5, H-10*a* и H-10*b* в соединениях **4a–d** подтверждается данными NOE-эксперимента соединения **4c**: протон H-10*b* имеет NOE-эффект на сильнополюном протоне H-5; протон H-10*a* имеет кросс-пик со слабополюным протоном H-5. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H аннелированных флуоренонов **4a–d** являются значительное увеличение разницы между химическими сдвигами сигналов протонов H-5 и необычный сильнополюный сдвиг одного из них, например, δ 1.92 и 2.98 м. д. для **4c**. Протон H-10*a* в спектрах 10-оксо-1*H*-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов **4a–d** сдвигается в значительно более слабое поле по сравнению с протоном H-4 производных бензотиофендиоксида **6a–d**, что обусловлено влиянием карбонильного заместителя в α -положении циклической системы в соединениях **4a–d**. *транс*-Расположение протонов H-3*a* и H-4 в замещенных гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидах следует из наличия аксиально-аксиальной КССВ между указанными протонами ($J = 11.2\text{--}11.6$ Гц).

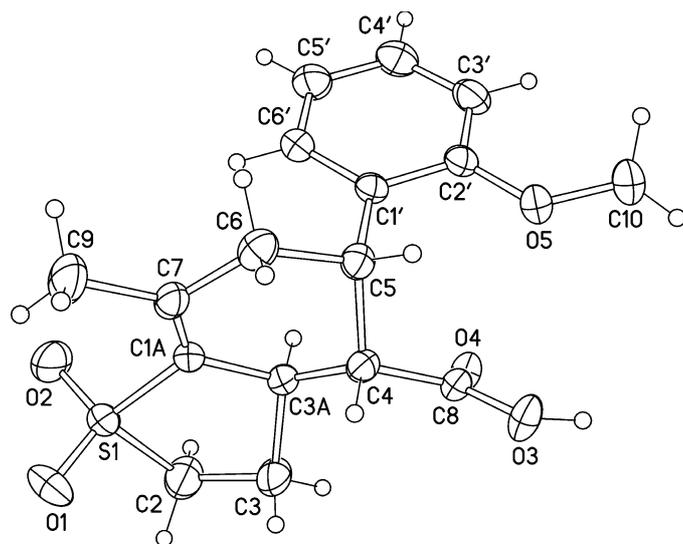


Рис. 1. Пространственное строение молекулы соединения **6a**, по данным РСА

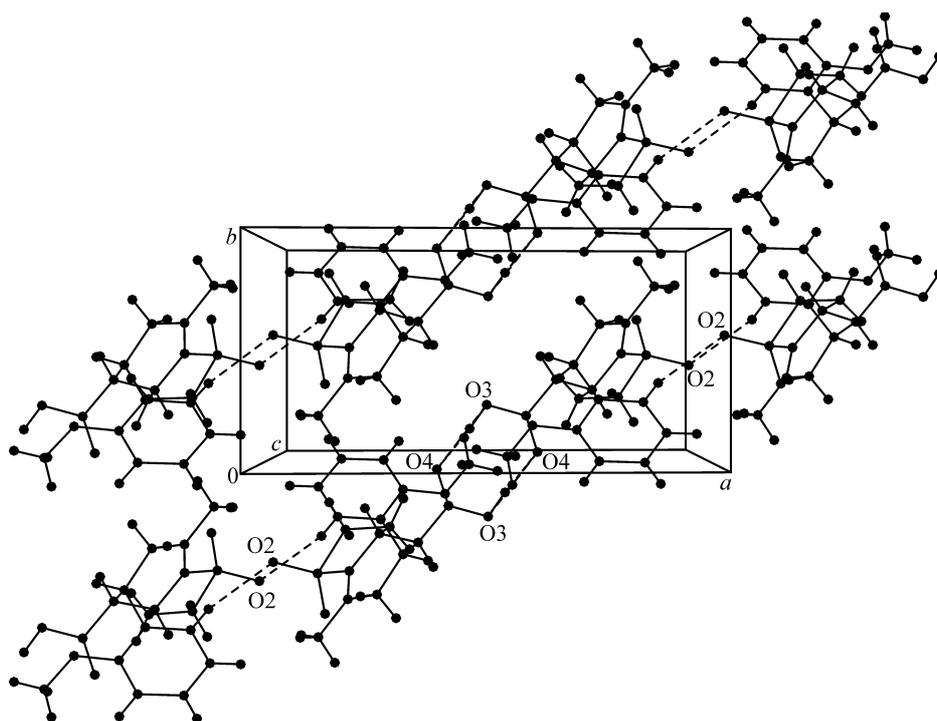
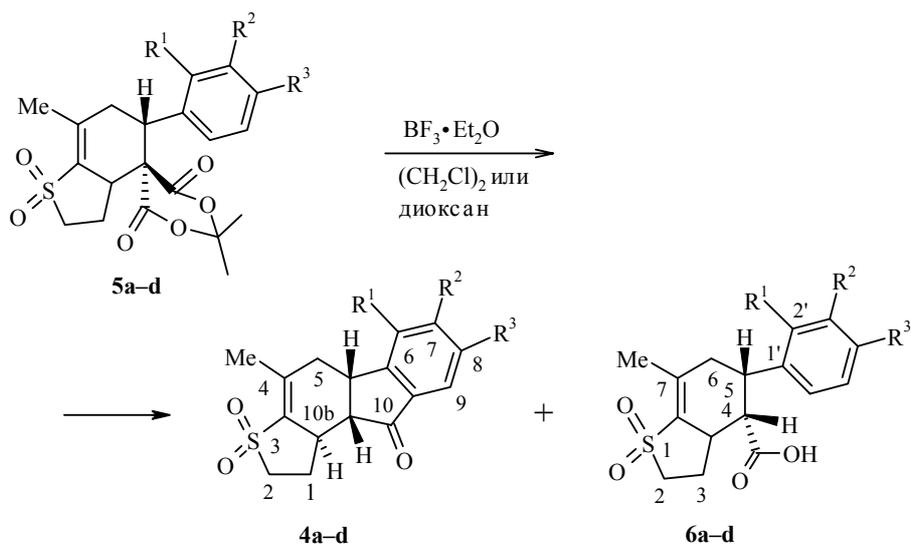


Рис. 2. Упаковка молекул соединения **6a** в кристалле вдоль оси *c*

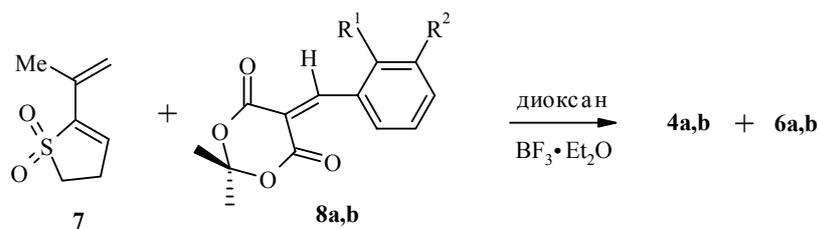
Схема 1



4-6 a $R^1 = \text{OMe}, R^2 = R^3 = \text{H}$, **b** $R^1 = R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}$, **c** $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{OMe}$,
d $R^1 = R^2 = R^3 = \text{OMe}$

Структура 4-карбокси-7-метил-5-(2-метоксифенил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида **6a** подтверждена данными РСА (рис. 1). Анализ структуры и конформации циклов, а также межмолекулярных взаимодействий проведен с помощью программы PLATON [13]. Длины связей в молекуле близки к среднестатистическим [14] и в пределах 3σ совпадают с таковыми для описанного нами ранее 4-карбамоил-4-карбокси-7-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофендиоксида [10] и (+)-3-бензилокси-5(4Н)оксо-2,3,3а,7а-тетрагидробензо[*b*]тиофендиоксида [15]. Пятичленный цикл имеет форму конверта с выходом атома С(3) на 0.623(5) Å из плоскости остальных четырех атомов (среднеквадратичное отклонение 0.026 Å). Циклогексеновый фрагмент имеет форму слегка искаженного *полукресла*: атом С(4) выходит из плоскости, в которой лежат остальные пять атомов, на 0.701(3) Å, среднеквадратичное отклонение атомов С(5), С(6), С(7), С(1А), С(3А) от плоскости 0.049 Å. Карбоксильная группа развернута к названной выше плоскости под углом 56.1(2)°, а фенильное кольцо – под углом 87.77(7)°.

В кристалле молекулы соединения **6a** за счет типичной для структур с карбоксильной группой водородной связи $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{O}$ [16] образуют димеры ($\text{O}(3)-\text{H}(1)\dots\text{O}(4)$: $\text{O}(3)-\text{H}(1)$ 0.94(3), $\text{H}(1)\dots\text{O}(4)$ 1.67(3), $\text{O}(3)\dots\text{O}(4)$ 2.612(2) Å, угол 177(3)°). Димеры, в свою очередь, посредством более слабой водородной связи $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}$ типа $(\text{C}(6')-\text{H}(6'\text{A}))\dots\text{O}(2)$: $\text{C}(6')-\text{H}(6'\text{A})$ 0.93, $\text{H}(6'\text{A})\dots\text{O}(2)$ 2.56, $\text{C}(6')\dots\text{O}(2)$ 3.272(3) Å, угол 134°) связаны в бесконечные цепочки, образуя 1D супрамолекулярный мотив в кристалле (рис. 2).



8 a R¹ = OMe, R² = H, **b** R¹ = R² = OMe

Таким образом, предложен одностадийный метод синтеза фармакологически привлекательных 10Н-оксо-4-метил-5,5а,10а,10b-тетрагидро-1Н-флуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов из β-арилзамещенных спироаннелированных производных кислоты Мельдрума. Показано, что выход продукта внутримолекулярного ацилирования зависит от заместителей в ароматическом фрагменте.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов соединений получали на спектрометрах Bruker AV-300 (300 и 75 МГц), AM-400 (400 и 101 МГц) и Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (COSY, COLOC), а также ЯМР ¹H 2D-спектроскопии эффекта Оверхаузера NOESY (для **4a–d**). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения Finnigan MAT-8200 с ионизирующим напряжением 70 эВ (температура испарителя 270–300 °С). ИК спектры регистрировали на приборе VECTOR-22 в таблетках КВг. УФ спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV-vis в этаноле (*c* 10⁻⁴ моль/л). Рентгеноструктурные эксперименты для соединения **6a** проводили на дифрактометре Bruker P4 (MoKα-излучение с графитовым монохроматором, 2θ/θ-сканирование в области 2θ ≤ 52°).

Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с обнаружением веществ путем проявления в иодной камере. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ–этанол).

Синтезы и характеристики 5-арил-4',6'-диоксо-2,3,3а,4,5,6-гексагидроспиро[бензотиофен-4,5'-1,3-диоксан]-1,1-диоксидов **5a–d** и 5-арилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-2,3-дионов **8a,b** описаны нами в работе [10]. 5-Изопропенил-2,3-дигидро-тиофен-1,1-диоксид (**7**) получали по методике работы [17]. В работе использовали BF₃·Et₂O, свежеперегнанный над гидридом кальция.

(5aS,10aS,10bR)-4-Метил-6-метокси-10-оксо-5,5а,10а,10b-тетрагидро-1Н-флуорено[2,1-*b*]тиофендиоксид (4a) и (3aR,4S,5S)-4-карбокси-7-метил-5-(2-метоксифенил)-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид (6a). А. К раствору 0.42 г (1 ммоль) спироаддукта **5a** в 5 мл дихлорэтана добавляют при перемешивании в токе аргона раствор 0.013 мл (0.1 ммоль) эфирата трехфтористого бора в 2 мл дихлорэтана. Раствор нагревают при 80 °С в течение 30 мин и оставляют на ночь. Реакционную смесь разбавляют 20 мл хлористого метилена, промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат MgSO₄ и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле. Последовательно выделяют 0.19 г (55%) соединения **6a** и 0.039 г (12%) вещества **4a**.

Б. Раствор 0.36 г (2.25 ммоль) диена **7**, 0.59 г (2.25 ммоль) 2,2-диметил-5-(2-метоксibenзилиден)-1,3-диоксандиона (**8a**) в 10 мл диоксана кипятят с обратным холодильником 25 ч (контроль по ТСХ) до исчезновения соединения **8a**. По охлаждении в токе аргона добавляют раствор 0.028 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в 2 мл диоксана. Раствор нагревают до 100 °С в течение 30 мин, реакционную смесь охлаждают, разбавляют 20 мл хлористого метилена, промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат MgSO_4 и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле. Последовательно выделяют 0.38 г (51%) соединения **6a** и 0.056 г (8%) вещества **4a**.

Соединение 4a, т. пл. 131–134 °С (эфир). ИК спектр, cm^{-1} : 732, 798, 834, 918, 1011, 1089, 1120, 1295, 1324, 1506, 1597, 1694. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ , м. д. (J , Гц): 1.79 (1H, д. д. д, $J = 15.0, J = 11.1, J = 1.2$, H-5); 2.33 (1H, м, H-1); 2.30 (3H, д, $J = 2.2$, CH_3); 2.68 (1H, м, H-10b); 2.81 (1H, д. д, $J = 10.6, J = 6.3$, H-10a); 2.82–3.09 (3H, м, H-1,2,5); 3.24 (1H, м, H-2); 3.62 (1H, д. д. д, $J = 11.1, J = 7.0, J = 6.3$, H-5a); 3.78 (3H, с, OCH_3); 7.09 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 7.7$, H-9); 7.45 (1H, т, $J = 7.7$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.83 (к, CH_3); 26.68 (т, C-1); 36.02 (т, C-5); 36.86 (д, C-10b); 37.76 (д, C-5a); 51.52 (т, C-2); 53.45 (д, C-10a); 55.12 (к, OCH_3 при C-6); 117.22 (д, C-7); 120.31 (д, C-9); 126.42 (д, C-8); 135.61 (с, C-3a); 137.81 (с, C-9a); 139.32 (с, C-5b); 143.12 (с, C-4); 156.12 (с, C-6); 204.48 (с, C-10). Найдено, %: C 64.32; H 5.3; S 10.36. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 64.13; H 5.70; S 10.07.

Соединение 6a, т. пл. 238–241 °С (этилацетат). ИК спектр, cm^{-1} : 728, 760, 961, 1027, 1089, 1120, 1296, 1334, 1586, 1602, 1615, 1712, 3420. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 204 (3.72), 275 (2.49), 282 (2.46). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.67 (1H, м, H-3); 2.21 (3H, д, $J = 2.4$, CH_3); 2.36 (1H, м, H-3); 2.44 (1H, д. д, $J = 19.4, J = 2.4$, H-6); 2.56 (1H, д. д, $J = 11.0, J = 3.7$, H-4); 2.67 (1H, м, H-3a); 2.86 (1H, д. д. д, $J = 19.4, J = 7.0, J = 4.6$, H-6); 2.96 (1H, м, H-2); 3.17 (1H, м, H-2); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.14 (1H, д. д, $J = 7.0, J = 3.7$, H-5); 6.84 (1H, д. д, $J = 8.3, J = 1.2$, H-3'); 6.87 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 6.96 (1H, д. д, $J = 7.6, J = 1.8$, H-6'); 7.21 (1H, д. т, $J = 8.3, J = 1.8$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.43 (к, CH_3); 25.94 (т, C-3); 33.38 (д, C-5); 35.69 (д, C-3a); 39.75 (т, C-6); 50.01 (д, C-4); 51.50 (т, C-2); 55.01 (к, OCH_3); 110.64 (д, C-3'); 121.09 (д, C-5'); 127.98 (д, C-6'); 128.90 (д, C-4'); 129.56 (с, C-1'); 135.45 (с, C-7a); 142.73 (с, C-7); 157.86 (с, C-2'); 174.87 (с, CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 $[\text{M}]^+$ (16), 304 (41), 290 (100), 275 (36), 260 (20), 226 (19), 211 (21), 197 (27), 183 (53), 121 (28), 108 (77), 94 (32), 77 (55). Найдено: m/z 336.10554 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено: M 336.10314.

(5aS,10aS,10bR)-4-Метил-6,7-диметокси-10-оксо-5,5a,10a,10b-тетрагидро-1H-флуорено[2,1-b]тиофендиоксид (4b) и (3aR,4S,5S)-5-(2,3-диметоксифенил)-4-карбокситетрагидро-2,3,3a,4,5,6-гексагидробензо[b]тиофен-1,1-диоксид (6b) получают аналогично соединениям **4a** и **6a** по методам А (из аддукта **5b**) или Б (реакция 0.32 г диена **7** и 0.63 г 5-арилден-2,2-диметил-1,3-диоксандиона **8b** в 10 мл диоксана). Выходы приведены в таблице.

Соединение 4b, т. пл. 198–200 °С (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 733, 777, 834, 868, 1010, 1080, 1100, 1133, 1284, 1322, 1498, 1596, 1678. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 207 (3.76), 285 (3.41). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.87 (1H, д. д. д, $J = 14.8, J = 11.4, J = 1.2$, H-5); 2.38 (1H, м, H-1); 2.31 (3H, д, $J = 2.2$, CH_3); 2.64 (1H, м, H-10b); 2.81 (1H, д. д, $J = 11.0, J = 6.2$, H-10a); 2.86–3.06 (3H, м, H-1,2,5); 3.22 (1H, м, H-2); 3.60 (1H, д. д. д, $J = 11.4, J = 7.0, J = 6.2$, H-5a); 3.96 (3H, с, OCH_3); 4.03 (3H, с, OCH_3); 7.04 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.56 (1H, д, $J = 8.2$, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.90 (к, CH_3); 27.11 (т, C-1); 36.62 (т, C-5); 36.73 (д, C-10b); 37.54 (д, C-5a); 51.46 (т, C-2); 53.52 (д, C-10a); 56.20 (к, OCH_3 при C-7); 60.60 (к, OCH_3 при C-6); 113.32 (д, C-8); 120.63 (д, C-9); 129.78 (с, C-9a); 135.09 (с, C-3a); 143.38 (с, C-4); 145.12 (с, C-5); 148.66 (с, C-6); 158.39 (с, C-7); 204.25

(с, С-10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 $[M]^+$ (37), 320 (1), 269 (11), 255 (11), 241 (12), 225 (13), 190 (19), 167 (31), 138 (18), 91 (54), 43 (100). Найдено: m/z 348.10416 $[M]^+$. $C_{18}H_{20}O_5S$. Вычислено: М 348.10314.

Соединение 6b, т. пл. 243–245 °С (этилацетат). ИК спектр, cm^{-1} : 730, 752, 870, 985, 1049, 1092, 1108, 1128, 1291, 1586, 1600, 1626, 1710, 1726, 3195, 3430. УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 204 (3.82), 280 (2.57). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.57 (1H, м, Н-3); 2.19 (3H, д, $J = 2.4$, CH_3); 2.38–2.42 (2H, м, Н-3,6); 2.56 (1H, д. д, $J = 11.2$, $J = 4.0$, Н-4); 2.67 (1H, м, Н-3a); 2.86 (1H, д. д. д, $J = 19.2$, $J = 7.2$, $J = 4.6$, Н-6); 2.98 (1H, м, Н-2); 3.20 (1H, м, Н-2); 3.79 (3H, с, OCH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 4.08 (1H, д. д, $J = 7.2$, $J = 4.0$, Н-5); 6.64 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.8$, Н-4'); 6.88 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.8$, Н-6'); 6.98 (1H, т, $J = 8.0$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.66 (к, CH_3); 24.34 (т, С-3); 32.62 (д, С-5); 34.91 (д, С-3a); 39.26 (т, С-6); 49.81 (д, С-4); 50.38 (т, С-2); 54.91 (к, OCH_3 при С-3'); 59.87 (к, OCH_3 при С-2'); 111.52 (д, С-4'); 119.23 (д, С-6'); 123.37 (д, С-5'); 133.87 (с, С-1'); 134.86 (с, С-7a); 140.98 (с, С-7); 146.72 (с, С-2'); 152.16 (с, С-3'); 174.65 (с, CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 $[M]^+$ (55), 334 (30), 305 (45), 256 (21), 241 (20), 227 (21), 176 (25), 164 (81), 151 (22), 138 (100), 124 (30), 115 (24), 77 (54). Найдено: m/z 366.11420 $[M]^+$. $C_{18}H_{22}O_6S$. Вычислено: М 366.11370.

(5aS,10aS,10bR)-7-Гидрокси-4-метил-8-метокси-10-оксо-5,5a,10a,10b-тетрагидро-1H-флуорено[2,1-b]тиофендиоксид (4c) и (3aR,4S,5S)-5-(3-гидрокси-4-мет-оксифенил)-4-карбоксо-7-метил-2,3,3a,4,5,6-гексагидробензо[b]тиофен-1,1-ди- оксид (6c). А. К раствору 0.44 г (1 ммоль) спироаддукта **5c** в 5 мл дихлорэтана добавляют при перемешивании в токе аргона раствор 0.026 мл (0.2 ммоль) эфирага трехфтористого бора в 2 мл дихлорэтана. Раствор нагревают при 80 °С в течение 20 мин, реакцию смесь разбавляют 20 мл хлористого метилена, промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат $MgSO_4$ и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле. Последовательно выделяют 0.042 г (12%) соединения **6c** и 0.11 г (32%) вещества **4c**.

Б. Обрабатывают 0.44 г (1 ммоль) спироаддукта **5c** 0.07 мл эфирага трехфтористого бора в 5 мл дихлорэтана, выдерживают 30 мин при 60 °С, повторно добавляют указанное количество реагента при 60 °С и получают соединения **4c** и **6c** с выходом 58 и 20% соответственно.

В. При обработке 0.65 г (1.5 ммоль) аддукта **5c** 0.03 мл $BF_3 \cdot Et_2O$ в 8 мл диоксана (30 мин, 80 °С) выделяют 0.11 г (20%) соединения **6c** и 0.26 г (50%) вещества **4c**.

Соединение 4c, т. пл. 228–230 °С (этилацетат). ИК спектр, cm^{-1} : 725, 773, 832, 857, 875, 1010, 1026, 1051, 1098, 1121, 1288, 1320, 1343, 1499, 1583, 1612, 1676, 3377. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.92 (1H, д. д. д, $J = 14.9$, $J = 11.1$, $J = 1.4$, Н-5); 2.26 (1H, м, Н-1); 2.30 (3H, д, $J = 2.2$, CH_3); 2.67 (1H, м, Н-10b); 2.75 (1H, д. д, $J = 10.2$, $J = 5.4$, Н-10a); 2.88 (1H, м, Н-1); 2.98 (1H, м, Н-5); 3.22 (1H, м, Н-2); 3.32 (1H, м, Н-2); 3.50 (1H, д. д. д, $J = 11.1$, $J = 7.5$, $J = 5.4$, Н-5a); 3.95 (3H, с, OCH_3); 7.04 (1H, с, Н-6); 7.22 (1H, с, Н-9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.96 (к, CH_3); 27.95 (т, С-1); 38.71 (т, С-5); 39.09 (д, С-10b); 39.48 (д, С-5a); 52.49 (т, С-2); 54.74 (д, С-10a); 56.71 (к, OCH_3 при С-8); 105.68 (д, С-6); 112.09 (д, С-9); 128.71 (с, С-9a); 136.67 (с, С-3a); 144.62 (с, С-4); 150.27 (с, С-5b); 154.31 (с, С-8); 156.16 (с, С-7); 206.33 (с, С-10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 $[M]^+$ (8), 320 (7), 270 (7), 177 (18), 161 (13), 108 (37), 93 (100), 91 (23), 77 (35), 44 (39), 28 (50). Найдено: m/z 334.08490 $[M]^+$. $C_{17}H_{18}O_5S$. Вычислено: М 334.08411.

Соединение 6c, т. пл. 265–268 °С (этилацетат). ИК спектр, cm^{-1} : 730, 755, 872, 985, 1019, 1068, 1096, 1112, 1130, 1295, 1318, 1589, 1600, 1625, 1642, 1715, 3176, 3377, 3420. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.62 (1H, м, Н-3); 2.21 (3H, д, $J = 2.5$, CH_3); 2.36–2.42 (2H, м, Н-3,6); 2.60 (1H, д. д, $J = 11.6$, $J = 4.2$,

H-4); 2.70 (1H, м, H-3a); 2.82 (1H, д. д. д, $J = 19.0, J = 7.5, J = 4.8$, H-6); 2.92 (1H, м, H-2); 3.25 (1H, м, H-2); 3.92 (3H, с, OCH₃); 4.12 (1H, д. д, $J = 7.5, J = 4.2$, H-5); 6.87 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.06 (1H, д, $J = 1.5$, H-2'); 7.12 (1H, д. д, $J = 8.4, J = 1.5$, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.68 (к, CH₃); 24.87 (т, C-3); 33.12 (д, C-5); 34.98 (д, C-3a); 39.61 (т, C-6); 50.09 (д, C-4); 51.18 (т, C-2); 55.16 (к, OCH₃ при C-4'); 111.93 (д, C-5'); 116.38 (д, C-2'); 122.86 (д, C-6'); 132.25 (с, C-1'); 134.86 (с, C-7a); 140.98 (с, C-7); 147.08 (с, C-3'); 149.01 (с, C-4'); 174.65 (с, CO₂H). Найдено, %: C 58.02; H 5.78; S 9.61. C₁₇H₂₀O₆S. Вычислено, %: C 57.94; H 5.72; S 9.10.

(5aS,10aS,10bR)-4-Метил-6,7,8-триметокси-10-оксо-5,5a,10a,10b-тетрагидро-1H-флуорено[2,1-b]тиофен-1,1-диоксид (4d) и (3aR,4S,5S)-4-карбокситетрагидро-1H-флуорено[2,1-b]тиофен-1,1-диоксид (6d) получают по методу А. Выходы продуктов приведены в таблице.

Соединение 4d, т. пл. 206–209 °С (этилацетат). ИК спектр, см⁻¹: 735, 778, 830, 870, 1010, 1026, 1067, 1096, 1130, 1292, 1333, 1500, 1600, 1620, 1715. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.87 (1H, д. д. д, $J = 14.7, J = 11.2, J = 1.6$, H-5); 2.18 (1H, м, H-1); 2.31 (3H, д, $J = 2.2$, CH₃); 2.60 (1H, м, H-10b); 2.80 (1H, д. д, $J = 10.2, J = 5.0$, H-10a); 2.82–3.08 (3H, м, H-1,2,5); 3.20 (1H, м, H-2); 3.68 (1H, д. д. д, $J = 11.4, J = 7.0, J = 5.0$, H-5a); 3.77 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃); 6.41 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.32 (к, CH₃); 28.15 (т, C-1); 32.84 (т, C-5); 33.79 (д, C-10b); 34.57 (д, C-5a); 50.77 (т, C-2); 53.42 (д, C-10a); 55.81 (к, OCH₃ при C-8); 60.79 (к, OCH₃ при C-6); 60.94 (к, OCH₃ при C-7); 103.40 (д, C-9); 123.12 (с, C-5b); 132.01 (с, C-9a); 134.90 (с, C-3a); 141.94 (с, C-4); 150.80 (с, C-7); 151.37 (с, C-8); 152.88 (с, C-6); 204.86 (с, C-10). Найдено, %: C 60.08; H 5.48; S 8.10. C₁₉H₂₂O₆S. Вычислено, %: C 60.30; H 5.86; S 8.47.

Соединение 6d, т. пл. 272–274 °С (этилацетат). ИК спектр, см⁻¹: 699, 720, 749, 779, 873, 927, 1022, 1066, 1096, 1128, 1289, 1300, 1495, 1601, 1703, 1734, 3208, 3443. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.63 (1H, м, H-3); 2.21 (3H, д, $J = 2.1$, CH₃); 2.32–2.40 (2H, м, H-3,6); 2.53 (1H, д. д, $J = 11.2, J = 4.2$, H-4); 2.67 (1H, м, H-3a); 2.86 (1H, д. д. д, $J = 19.0, J = 7.2, J = 3.8$, H-6); 2.92 (1H, м, H-2); 3.20 (1H, м, H-2); 3.77 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 3.95 (1H, д. д, $J = 7.2, J = 4.2$, H-5); 6.60 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 6.68 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.13 (к, CH₃); 24.98 (т, C-3); 33.18 (д, C-5); 34.37 (д, C-3a); 39.33 (т, C-6); 49.17 (д, C-4); 50.64 (т, C-2); 55.67 (к, OCH₃ при C-4'); 60.29 (к, OCH₃ при C-2'); 60.34 (к, OCH₃ при C-3'); 106.99 (д, C-5'); 121.72 (д, C-6'); 125.50 (с, C-1'); 134.58 (с, C-7a); 141.33 (с, C-7 и C-3'); 151.48 (с, C-4'); 152.85 (с, C-2'); 177.43 (с, CO₂H). Найдено, %: C 57.21; H 6.38; S 8.22. C₁₉H₂₄O₇S. Вычислено, %: C 57.56; H 6.10; S 8.09.

Рентгеноструктурное исследование соединения 6a. Для эксперимента отобран кристаллический образец (из этилацетата) соединения размером 0.50 × 0.46 × 0.12 мм. Кристаллы моноклинные: $a = 13.954(1)$, $b = 7.0022(8)$, $c = 17.688(2)$ Å, $\beta = 94.241(8)^\circ$, $V = 1723.5(3)$ Å³, пространственная группа $P 2_1/n$, $Z = 4$, C₁₇H₂₀O₅S, $d_{\text{выч}} = 1.296$ г/см³, $\mu = 0.209$ мм⁻¹. Измерены интенсивности 3391 независимого отражения. Введена поправка на поглощение эмпирическим методом по Ψ -кривым (трансмиссия 0.84–0.94). Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-97 [18]. Уточнение параметров структуры проведено МНК в полноматричном анизотропно-изотропном (для атома водорода в группе OH) приближении по программе SHELXL-97 [18]. Параметры остальных атомов H рассчитаны в каждом цикле уточнения по координатам соответствующих атомов углерода (модель "наездника"). Окончательное уточнение структуры проведено по всем F_2 до $wR_2 = 0.1313$, $S = 1.02$, уточнены 212 параметров ($R = 0.0463$ для 2670 $F > 4\sigma$).

Структура **6a** зарегистрирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (депонент № CCDC 690623); данные PCA доступны по адресу

http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif_deposit

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 06-03-32150 и 08-03-00340).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Э. Шульц, Г. Н. Андреев, М. М. Шакиров, Н. И. Комарова, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, *ЖОрХ*, **44**, 1165 (2008).
2. J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 312 (2004).
3. С.-I. Chang, J.-Y. Chang, С.-С. Kuo, W.-Y. Pan, Y.-H. Kuo, *Planta Med.*, **71**, 72 (2005).
4. T. Minami, M. Iwamoto, H. Ohtsu, H. Ohishi, R. Tanaka, A. Yoshitake, *Planta Med.*, **68**, 742 (2002).
5. M. Iwamoto, H. Ohtsu, H. Tokuda, H. Nishino, S. Matsunaga, R. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1911 (2001).
6. E. Fillion, D. Fishlock, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 13144 (2005).
7. L. Planas, M. Mogi, H. Takita, T. Kajimoto, M. Node, *J. Org. Chem.*, **71**, 2896 (2006).
8. M. Banerjee, R. Mukhopadhyay, B. Achari, A. Kr. Banerjee, *J. Org. Chem.*, **71**, 2787 (2006).
9. G. Liang, Yue Xu, I. B. Seiple, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 11022 (2006).
10. Г. Н. Андреев, Э. Э. Шульц, А. А. Волков, М. М. Шакиров, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, Г. А. Толстиков, *ЖОрХ*, **40**, 892 (2004).
11. E. Fillion, D. Fishlock, *Org. Lett.*, **5**, 4653 (2003).
12. E. Fillion, A. M. Dumas, S. A. Hogg, *J. Org. Chem.*, **71**, 9899 (2006).
13. A. L. Spek, *PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool (Version 10M)*, Utrecht Univ., Utrecht, The Netherlands, 2003; A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, **36**, 7 (2003).
14. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1 (1987).
15. V. M. Lynch, D. Daniel, S. F. Martin, B. E. Davis, *Acta Crystallogr.*, **C47**, 1340 (1991).
16. G. R. Desiraju, *Chem. Commun.*, 1475 (1997).
17. C. S. Argyle, K. G. Mason, M. A. Smith, E. S. Stern, *J. Chem. Soc. (C)*, 2176 (1967)].
18. G. M. Sheldrick, SHELX-97 release 97-2. Univ. of Göttingen, Germany, 1998.

Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск 630090
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Поступило 11.06.2008
После доработки 14.07.2008

^aЯкутский государственный университет
им. М. К. Аммосова, Якутск 677000, Россия
e-mail: chemvoodoo@mail.ru