

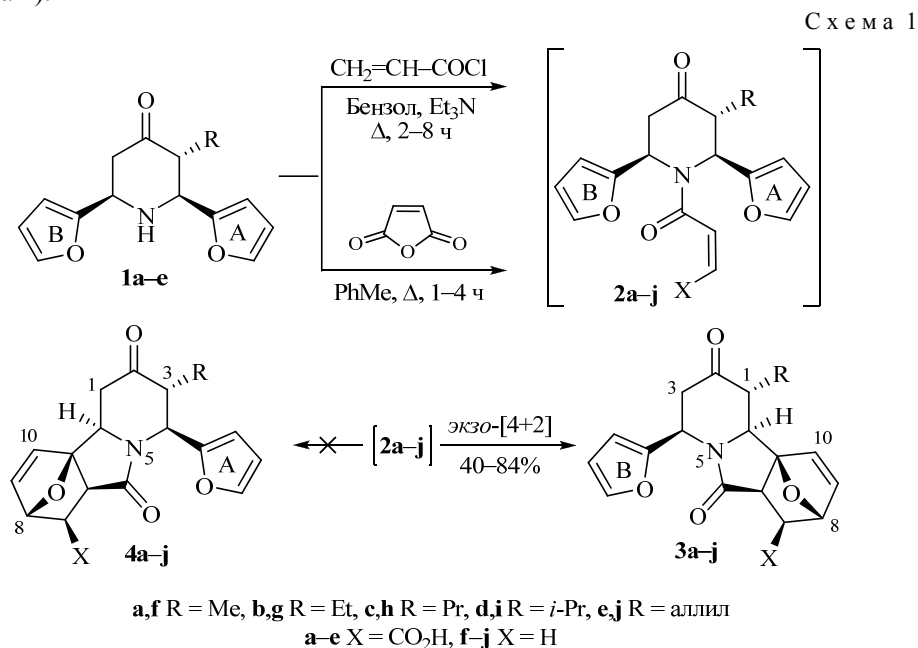
Ф. И. Зубков*, Е. В. Никитина, В. П. Зайцев, В. Н. Хрусталёв^а,
Р. А. Новиков^б, Р. С. Борисов^в, А. В. Варламов

**ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТЬ [4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ
В *N*-МАЛЕИЛ- И *N*-АЛЛИЛ-2,6-ДИФУРИЛПИПЕРИДИН-4-ОНАХ**

На основе анализа конформаций переходного состояния сделана попытка объяснить высокую хемоселективность внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения в 3-алкил-*N*-maleил-2,6-дифурилпиперидин-4-онах. Показано, что термическая реакция Дильса–Альдера в указанных производных пиперидина протекает через конформацию "ванна" и приводит к образованию гидрированных 1-алкил-4-(2-фурил)-2*H*-8,10а-эпоксипиридо[2,1-*a*]изоиндол-2-онов. Альтернативные региоизомеры, 3-алкил-4-(2-фурил)-2*H*-8,10а-эпоксипиридо[2,1-*a*]изоиндол-2-оны, практически не образуются. В то же время внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера в изоструктурных 3-алкил-*N*-аллил-2,6-дифурилпиперидин-4-онах, напротив, протекает нерегиоселективно из конформации "кресло".

Ключевые слова: пиперидин-4-он, пиридо[2,1-*a*]изоиндол, фуран, фурфурил-амин, 3а,6-эпоксиизоиндол, внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера, внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение, конформация "ванна", стереохимия.

В предыдущих исследованиях [1–3], посвящённых разработке препаративных стереоселективных методов синтеза пиридо[2,1-*a*]изоиндолов, мы показали, что реакция ацилирования 2,6-дифурилпиперидин-4-онов типа **1** ангидридами и хлорангидридами α,β-непредельных кислот не останавливается на стадии образования амидов **2**, а сопровождается спонтанным внутримолекулярным [4+2]-циклоприсоединением олефинового фрагмента к фурановому ядру (схема 1).



К сожалению, промежуточные амиды **2** ни в одном из случаев не удалось выделить и охарактеризовать. В результате реакции сразу образуются экзо-аддукты Дильса–Альдера – гидрированные 2*H*-8,10*a*-эпоксипиридо[2,1-*a*]-изоиндолы **3**.

В тех же публикациях утверждается, что в случае 3-алкил-2,6-дифурилпиперидин-4-онов **1a–e** реакция протекает не только стерео-, но и регио-(хемо)селективно. Из двух возможных изомеров **3** и **4** образуются только 1-алкилпиридо[2,1-*a*]изоиндолы **3a–j** – продукты циклоприсоединения по 2-фурильному заместителю А. Альтернативные 3-алкилзамещённые производные **4** в большинстве случаев обнаружены не были. В работах [2, 3] удовлетворительного объяснения этим наблюдениям предложено не было.

В настоящем сообщении мы делаем попытку объяснить эти факты.

Известно [4–8], что *N*-незамещённые и *N*-алкил-замещённые 2,6-диарилпиперидин-4-оны (в том числе и 2,6-дифурилпроизводные) существуют в конформации "уплощённое кресло" независимо от наличия и природы заместителей в положениях 3 и 5. Введение к атому азота 2,6-диарилпиперидин-4-онов групп, вступающих в *p*- π -сопряжение с его неподелённой парой электронов, коренным образом меняет ситуацию. Например, согласно данным спектров ЯМР, теоретического расчёта конформационных энергий [9] и РСА [10] *N*-нитрозо-2,6-ди(2-фурил)-3,5-диметилпиперидин-4-он (**5**) как в растворе, так и в кристаллическом состоянии существует исключительно в форме "слегка искажённая ванна"* **5A** и **5B** (рис. 1). Конформация **5B** более выгодна по сравнению с **5A**, так как в ней отсутствует неблагоприятное 1,4-трансаннулярное взаимодействие между флагштоковым атомом водорода

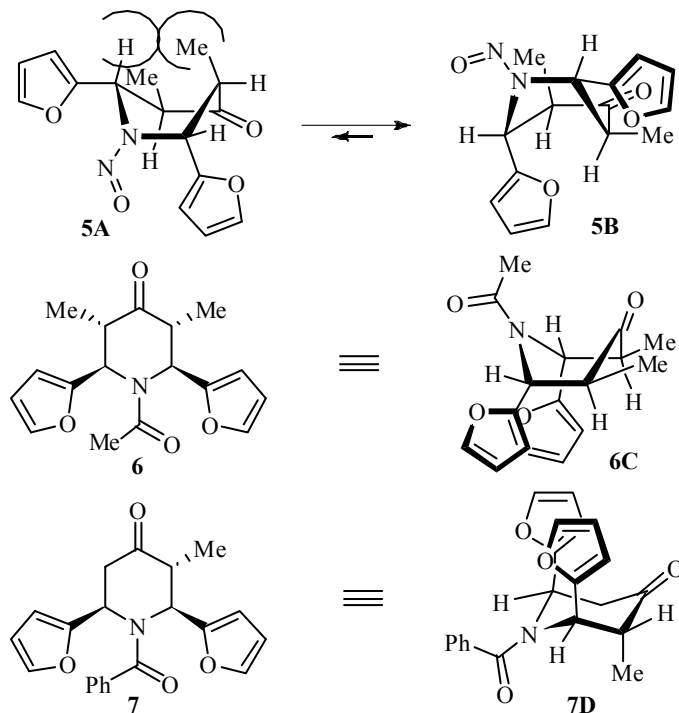


Рис. 1. Конформационный анализ *N*-замещённых-2,6-дифурилпиперидин-4-онов **5–7**

* Для наглядности и удобства здесь и далее изображены конформации классическая "ванна" вместо "слегка искажённая ванна".

H-2 и 5-Me. Трансаннулярное взаимодействие между H-5 и 2-Fug в конформере **5B** менее значительно. Как показано в работе [11] методом молекулярной механики на примере структурно схожих 3-алкил-1-нитрозо-2,6-дифенилпиперидин-4-онов, 1,4-трансаннулярное взаимодействие между атомом водорода и фенильным кольцом в конформерах типа **5B** меньше, чем аналогичное взаимодействие между флагштоковыми атомом водорода и метильной группой в конформере типа **5A**.

Дестабилизация конформации "кресло" соединения **5** объясняется стерическими взаимодействиями, возникающими между нитрозогруппой и одним из экваториальных фурильных заместителей.

Авторы работ [7, 12, 13] убедительно доказали (в том числе с использованием данных РСА [14]), что *N*-ацетил-3,5-диметил-2,6-ди(2-фурил)пиперидин-4-он (**6**) в кристаллическом состоянии и в растворе находится в конформации "слегка искажённая ванна" **6C**, в которой фурильные заместители занимают псевдоаксиальное положение, а метильные группы – псевдоэкваториальное.

В ещё более необычной конформации в кристаллической форме существует *N*-бензоил-3-метил-2,6-ди(2-фурил)пиперидин-4-он (**7**), молекулы которого, по данным РСА [15], находятся в конформации "кресло" **7D**. При этом все заместители занимают аксиальные позиции.

Обобщая цитированные данные можно сделать вывод, что конформация "кресло" с 2,6-диэкваториальным расположением заместителей в *N*-ацил-2,6-диарилпиперидин-4-онах не реализуется.

Согласно данным РСА, пиперидиновый фрагмент в ранее синтезированном метиловом эфире аддукта **3a** (R = Me, X = CO₂Me) [2] находится в конформации "слегка искажённая ванна", в которой 4-фурильный заместитель занимает псевдоаксиальное, а 1-CH₃ псевдоэкваториальное положение. То есть конформация пиперидинового цикла в структуре **3a** близка к геометрии пиперидинового фрагмента в переходном состоянии **2aB** (схема 2). С учётом этого факта, а также известных пространственных требований для реакции [4+2]-циклоприсоединения мы предполагаем, что переходное состояние **2**→**3** (схема 1) реакции Дильса–Альдера имеет геометрию, близкую к конформации образующегося аддукта.

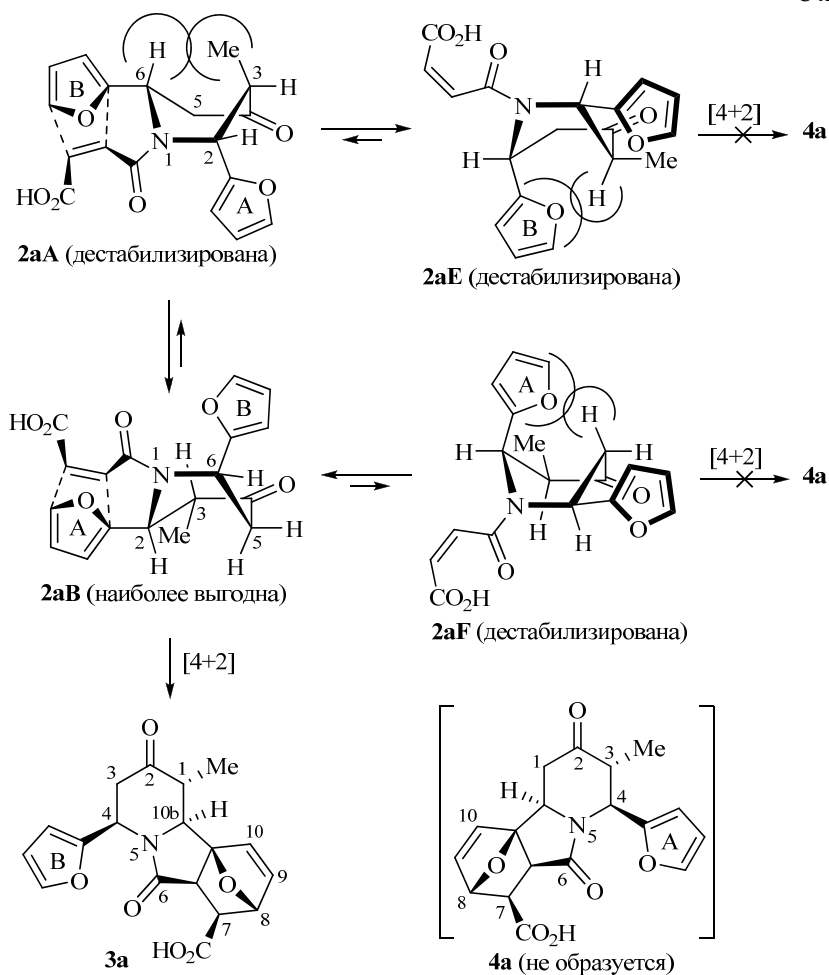
Опираясь на данные публикаций [9–15], можно утверждать, что промежуточные *N*-малеиламиды **2** (схема 1) предпочтительно существуют в одной из конформаций типа **5A** (**5B**), **6C** или **7D** (рис. 1).

На схеме 2 приведён пример конформационного анализа *N*-малеиламида **2a**, начального продукта ацилирования пиперидона **1a** малеиновым ангидридом. Из конформационного анализа амида **2a** исключаются малостабильные конформации "кресло" с экваториальными фурановыми заместителями [9–15], а также поворотные изомеры типа **7D** – из-за пространственной удалённости диенового и диенофильного фрагментов.

Таким образом, из всех возможных конформеров для протекания внутримолекулярного циклоприсоединения благоприятны лишь четыре конформации типа "ванна": **2aA**, **2aB**, **2aE** и **2aF** (схема 2). Менее предпочтительным является конформер **2aA** (ведёт к изомерному аддукту **4a**), что обуславливается 1,4-трансаннулярным взаимодействием между атомом водорода H_γ-6 и 3-Me_γ во флагштоковых положениях. Поворотные изомеры **2aE** и **2aF**,

несущие фурановые радикалы во флагштоковых положениях, испытывают сходные стерические затруднения. Конформер **2aB** свободен от 1,4-трансаннулярного напряжения и, по всей вероятности, имеет наименьшую энергию среди поворотных изомеров, изображённых на схеме 2 (см., например, теоретические расчёты конформационных энергий аналогичных структур [11]).

Схема 2

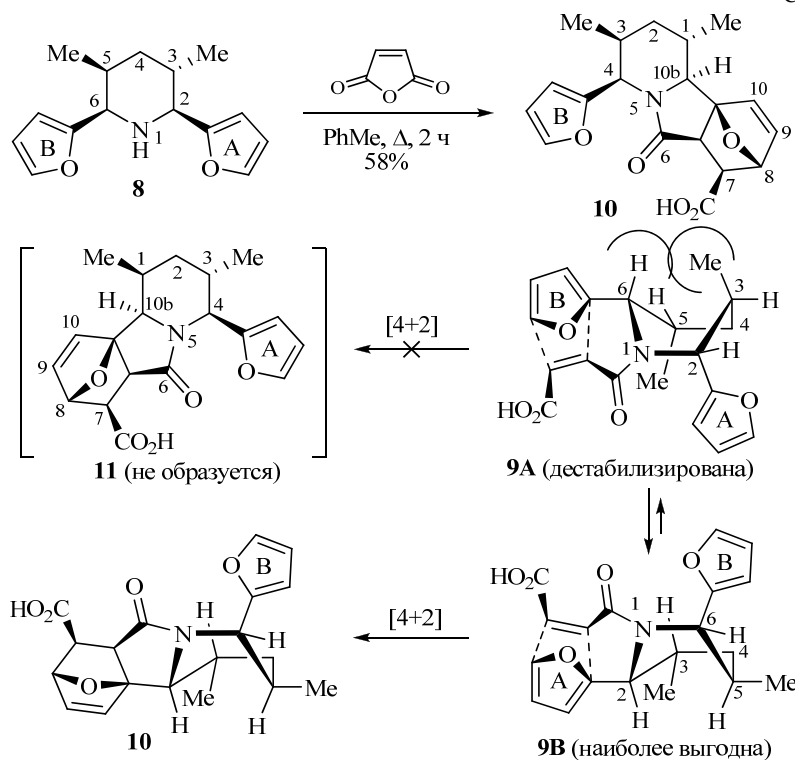


Кроме этого, диэдральный угол C(O)–N(1)–C(2)–C(Fur) в конформере **2aB** близок к 0°, то есть бушпритный 2-фурильный заместитель (A) и непредельный фрагмент предорганизованы для процесса [4+2]-циклоприсоединения.

Приведённый на схеме 2 анализ переходного состояния позволяет удовлетворительно объяснить кажущуюся удивительной региоселективность присоединения малеинового ангидрида к 3e,5a-диметил-2e,6e-ди(2-фурил)-пиперидину (**8**) [2] (схема 3). Здесь, как и в предыдущем случае, внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение протекает селективно по фурановому кольцу A через переходное состояние **9B**. Это связано с более низкой энергией конформации "ванна" **9B** (3-Me занимает псевдоэкваториальное положение, 5-Me – бушпритное) по сравнению с **9A** (3-Me занимает флагштоковое положение, а 5-Me – псевдоаксиальное). В результате образуется единственный диастереомер **10**, альтернативный эпимер **11** в продуктах реакции обнаружить не удалось.

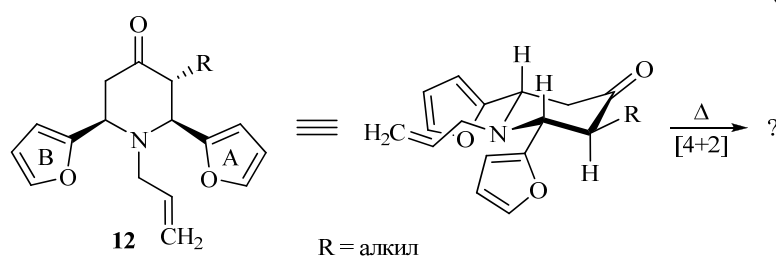
Очевидно, приведённые рассуждения справедливы лишь для *N*-ацилзамещённых пиперидонов с тригонально-планарной конфигурацией атома азота. Мы предположили, что если атом азота в пиперидонах **1** будет пирамидальным, то соединения **1** преимущественно будут существовать в обычной конформации "кресло", и наблюдающаяся в амидах **2** высокая региоселективность внутримолекулярного циклоприсоединения исчезнет.

Схема 3



Для проверки этой гипотезы были синтезированы изомерные 3-алкил-*N*-аллил-2,6-дифурилпиперидоны **12** и изучена их термическая циклизация (схема 4).

Схема 4

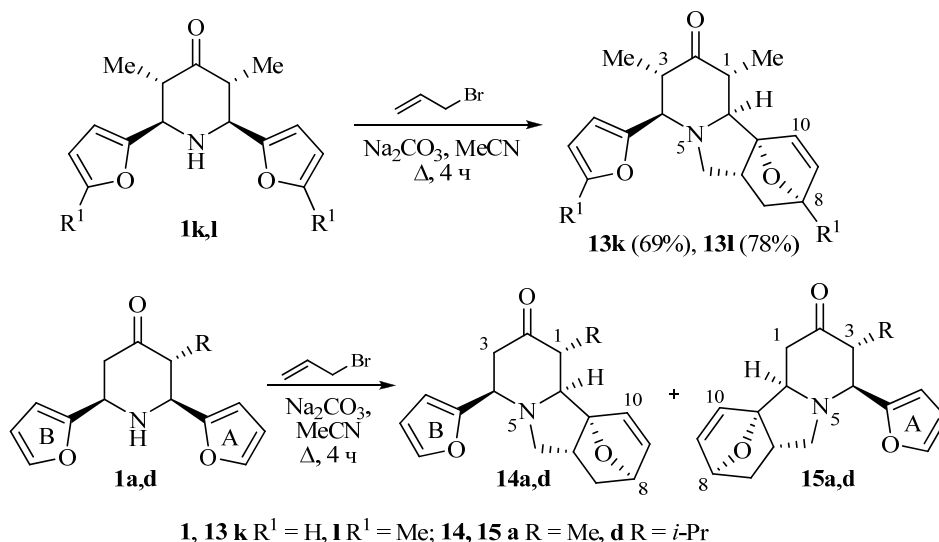


Вероятность внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения в *N*-аллилпроизводных **12** априори невысокая, поскольку электроноизбыточный аллильный фрагмент является гораздо худшим диенофилом по сравнению с электронодефицитным малеильным фрагментом в амидах **2** (схема 1). Тем не менее принципиальная возможность такой реакции была продемонстрирована на наиболее доступных симметричных пиперидонах **1k,l** (схема 5).

Мы опасались, что алкилирование пиперидонов **1k,l** будет сопровождаться побочным образованием четвертичной аммониевой соли, однако взаимо-

действие пиперидонов **1k,l** с трёхкратным молярным избытком аллилбромида при 80 °С протекает гладко и приводит к индивидуальным диастереомерам **13k,l**. Промежуточные *N*-аллилзамещённые пиперидоны типа **12** и четвертичные соли обнаружить не удалось.

Схема 5



Взаимодействие несимметричных *all-e*-3-алкил-2,6-дифурилпиперидин-4-онов **1a,d** с аллилбромидом в тех же условиях приводит к смеси соединений **14** и **15** с низкой региоселективностью. Общий выход региоизомеров **14a/15a** составил 86% (соотношение 59:41), для пары **14d/15d** – 90% (53:47). Очевидно, стерический объём заместителя (R = Me или *i*-Pr) не влияет ни на выход, ни на соотношение образующихся региоизомеров.

Изомеры **14a/15a** и **14d/15d** имеют близкие индексы хроматографического удерживания и не разделяются даже на колонке хромато-масс-спектрометра. Имеющие низкую растворимость изомеры **14a** и **15d** были выделены в индивидуальном виде многократной дробной перекристаллизацией реакционных смесей из гексана. Более растворимые компоненты **14d** и **15a** были охарактеризованы на основании анализа спектров ЯМР ¹H и ¹³C соответствующих смесей.

Как и для случая образования аддукта **3a** (схема 1), можно предположить, что геометрия молекулы **12** в переходном состоянии близка к конфигурации образующегося аддукта **14** (**15**). Конформация соединения **14a** (аналог соединения **3a**) однозначно установлена методом PCA (рис. 2). Кристалл эпоксипирдиноизоиндолона **14a** является рацематом и состоит из энантиомерных пар с относительной конфигурацией 1*RS*,4*RS*,6*aRS*,8*RS*,10*aRS*,10*bSR*.

Наиболее важна для понимания стереохимии внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения конформация пиперидинового кольца, которое в молекуле **14a** принимает форму "слегка искажённое кресло" (диапазон значений модулей эндоциклических торсионных углов 42.4(2)–68.6(2)°). Узловой атом азота N(5) имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота 335.7°), при этом 1-метильный и 4-фурильный заместители в тетрагидропиридиновом цикле занимают стерически наиболее выгодные экваториальные позиции.

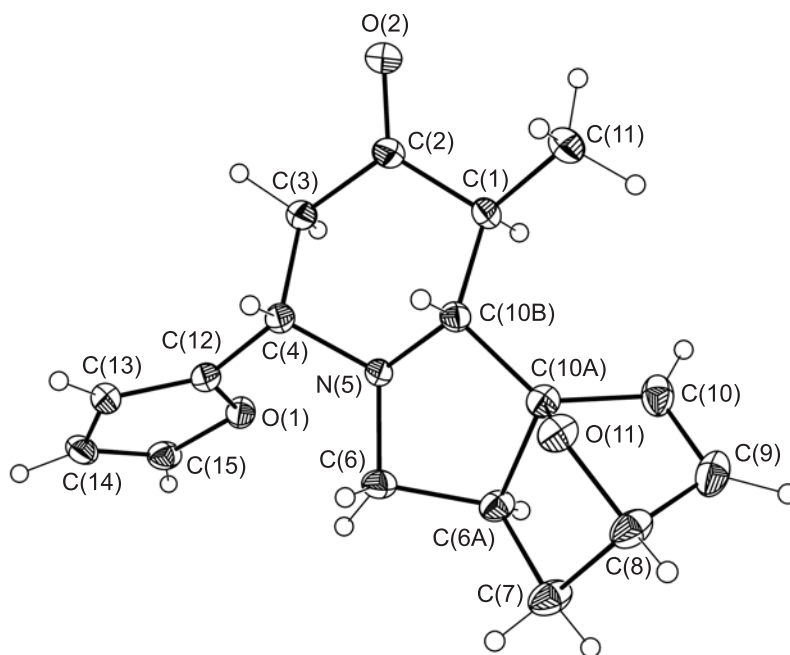


Рис. 2. Молекулярная структура аддукта **14a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Изложенные факты позволяют сделать вывод, что образование соединений **13–15** протекает через промежуточные *N*-аллилпиперидоны **12**, существующие в конформации "кресло", в которой фурановые циклы А или В одинаково доступны для внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения.

Интересно отметить, что полученный нами ранее по той же реакционной схеме аналог соединения **14a** – метиловый эфир 1-метил-2,6-диоксо-4-(2-фурил)-1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2*H*-8,10a-эпоксипиридо[2,1-*a*]изоиндол-7-карбоновой кислоты (**3a**) [2] образуется в виде иного диастереомера (схема 1). При этом, в отличие от соединения **14a**, пиперидиновый цикл в соединении **3a** принимает конформацию "искажённая ванна", а атом азота N(5) имеет тригонально-планарную конфигурацию (сумма валентных углов при атоме азота равна 360.0°). Напротив, пирролидиновый, дигидрофурановый и тетрагидрофурановый циклы молекулы **14a** и метилового эфира аддукта **3a** имеют сходную геометрию, а именно принимают обычную конформацию "конверт" с отклонением атомов C(6) и O(11) (в случае обоих гидрированных фурановых циклов), соответственно, от среднеквадратичных плоскостей, проведённых через остальные атомы этих циклов.

Таким образом, опираясь на конформационный анализ переходного состояния реакции Дильса–Альдера, в работе предлагается феноменологический подход к объяснению проблемы региоселективности внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения в *N*-аллил- и *N*-малеил-2,6-дифурилпиперидин-4-онах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker AMX-400 (400 МГц) для ~3% растворов в CDCl₃, внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя

(δ 7.26 м. д.). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AMX-400 (100 МГц), в качестве стандарта использован центральный сигнал триплета CDCl_3 (77.4 м. д.). Масс-спектры ЭУ получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Focus DSQ II (энергия ионизации 70 эВ, температура источника ионов 230 °С, диапазон сканирования 40–750 Да, скорость сканирования 1 скан/с, хроматографическая колонка Supelco SPB-5MS (30 м \times 0.25 мм \times 0.25 мкм), начальная температура печи хроматографа 60 °С, выдержка в течение 3 мин, затем нагрев со скоростью 15 °С/мин до 290 °С с последующей выдержкой в течение 15 мин, газ-носитель – гелий). Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе SMP 30. Для ТСХ использованы пластины Sorbfil, элюент EtOAc–гексан, 1:6, проявление парами иода, затем раствором KMnO_4 . Соотношение изомеров соединений **14** и **15** в продуктах реакций определено по спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей после стандартной обработки и удаления растворителей, как отношение интегральных интенсивностей сигналов однотипных протонов.

Для синтезов использовали свежеперегранные ацетонитрил и аллилбромид. Спектральные, физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений **1**, **3**, **8**, **10** опубликованы ранее [2].

2H-8,10a-Эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-оны 13–15 (общая методика). Смесь 5 ммоль пиперидона **1a,d,k,l**, 1.3 мл (15 ммоль) аллилбромида и 0.8 г (7.5 ммоль) безводного Na_2CO_3 в 30 мл MeCN кипятят 4 ч. Слабо-жёлтую реакционную смесь охлаждают, выливают в 250 мл воды, экстрагируют эфиром (4 \times 80 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2 \times 70 мл), осушают MgSO_4 . В случаях аддуктов **13k,l** остаток после удаления растворителя и избытка аллилбромида быстро кристаллизуется. Кристаллы растирают с ~5 мл гексана и отфильтровывают. После перекристаллизации осадка из смеси гексан–EtOAc с добавлением активированного угля получают целевые вещества в виде бесцветных кристаллов. В случаях соединений **14a/15a** и **14d/15d** остаток после удаления растворителя представляет стекловидное, жёлтое масло, которое по данным спектров ЯМР ^1H содержит не более 7% посторонних примесей. После добавления гексана масла кристаллизуются. Образующиеся белые порошки 4–5 раз перекристаллизовывают из гексана, получая индивидуальные изомеры **14a** и **15d**. Изомеры **14d** и **15a** при этом остаются в фильтрате.

(1RS,3SR,4RS,6aRS,8RS,10aRS,10bSR)-1,3-Диметил-4-(2-фурил)-

1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-он (13k). Выход 1.03 г (69%). Бесцветные ромбические пластинки или толстые иголки. Т. пл. 141–142 °С (гексан–EtOAc). R_f 0.35. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, д, $J_{\text{CH}_3,3} = 6.9$, 3- CH_3); 1.18 (3H, д, $J_{\text{CH}_3,1} = 6.2$, 1- CH_3); 1.28 (1H, д, д, $J_{7A,7B} = 11.8$, $J_{7A,6a} = 7.5$) и 1.57 (1H, д, д, д, $J_{7A,7B} = 11.8$, $J_{7B,8} = 4.4$, $J_{7B,6a} = 3.5$, 7- CH_2); 1.98–2.01 (2H, м, 6- CH_2); 2.45 (1H, д, $J_{10b,1} = 11.8$, H-10b); 2.73–2.93 (3H, м, H-1,3,6a); 3.33 (1H, д, $J_{3,4} = 10.0$, H-4); 4.98 (1H, д, д, $J_{8,7B} = 4.4$, $J_{8,9} = 1.6$, H-8); 6.21 (1H, д, д, $J_{9,8} = 1.6$, $J_{9,10} = 5.6$, H-9); 6.24 (1H, уш. д, $J_{3',4'} = 3.1$, H-3'); 6.31 (1H, д, д, $J_{4',3'} = 3.1$, $J_{4',5'} = 1.7$, H-4'); 6.51 (1H, д, $J_{10,9} = 5.6$, H-10); 7.40 (1H, уш. д, $J_{5',4'} = 1.7$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.4 и 10.7 (1,3- CH_3); 27.5 (C-7); 44.3 (C-6a); 47.2 и 48.6 (C-1,3); 55.1 (C-6); 64.7 (C-4); 70.5 (C-10b); 79.5 (C-8); 98.3 (C-10a); 108.8 (C-3'); 109.9 (C-4'); 134.2 и 134.7 (C-9,10); 142.3 (C-5'); 152.8 (C-2'); 209.6 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299 $[\text{M}]^+$ (5), 271 (2), 176 (6), 136 (10), 108 (100), 79 (28), 53 (5), 41 (25). Найдено, %: C 72.17; H 6.81; N 4.73. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 72.22; H 7.07; N 4.68.

(1RS,3SR,4RS,6aRS,8RS,10aRS,10bSR)-1,3,8-Триметил-4-(5-метилфуран-2-ил)-

1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-он (13l). Выход 1.27 г (78%). Крупные призмы. Т. пл. 89–90 °С (гексан–EtOAc). R_f 0.37. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, д, $J_{\text{CH}_3,3} = 6.9$, 3- CH_3); 1.18 (3H, д, $J_{\text{CH}_3,1} = 6.9$, 1- CH_3); 1.32 (1H, д, д, $J_{7A,7B} = 11.5$, $J_{7B,6a} = 4.4$) и 1.38 (1H, д, д, $J_{7A,7B} = 11.5$, $J_{7A,6a} = 7.5$, 7- CH_2); 1.58 (3H, с, 8- CH_3); 2.06 (1H, д, д, $J_{6A,6B} = 10.2$,

$J_{6A,6a} = 5.9$) и 2.12–2.16 (1H, м, 6-CH₂); 2.29 (3H, д, $J_{4',5'-CH_3} = 1.2$, 5'-CH₃); 2.39 (1H, д, $J_{10b,1} = 11.8$, H-10b); 2.79–2.92 (3H, м, H-1,3,6a); 3.24 (1H, д, $J_{3,4} = 10.6$, H-4); 5.88 (1H, д. кв, $J_{4',3'} = 3.1$, $J_{4',5'-CH_3} = 1.2$, H-4'); 6.05 (1H, д, $J_{9,10} = 5.9$, H-9); 6.09 (1H, д, $J_{3',4'} = 3.1$, H-3'); 6.50 (1H, д, $J_{10,9} = 5.9$, H-10). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.6 и 10.9 (1,3-CH₃); 13.7 (8-CH₃); 19.2 (5'-CH₃); 34.3 (C-7); 47.2, 47.7 и 48.7 (C-1,6a,3); 55.3 (C-6); 65.0 (C-4); 70.8 (C-10b); 87.3 (C-8); 98.1 (C-10a); 105.8 и 109.8 (C-4',3'); 135.3 и 137.6 (C-9,10); 152.2 и 150.9 (C-2',5'); 210.0 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 327 [M]⁺ (6), 299 (3), 284 (6), 230 (2), 202 (2), 190 (4), 150 (24), 123 (8), 122 (100), 107 (9), 95 (5), 79 (4). Найдено, %: C 73.21; H 7.84; N 4.39. C₂₀H₂₅NO₃. Вычислено, %: C 73.37; H 7.70; N 4.28.

(1RS,4RS,6aRS,8RS,10aRS,10bSR)-1-Метил-4-(2-фурил)-1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-он (14a). Остаток после удаления растворителя – жёлтое стекловидное масло (выход 1.22 г, 86%) медленно кристаллизуется при стоянии. Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии образец представляет собой смесь диастереомеров **14a/15a** в соотношении 59:41. После пятикратной дробной перекристаллизации этой смеси из гексана получают основной изомер **14a**. Выход 0.24 г (17%). Бесцветные призматические иголки. Т. пл. 110–111 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, д, $J_{CH_3,1} = 7.0$, 1-CH₃); 1.28 (1H, д. д, $J_{7A,7B} = 11.4$, $J_{7A,6a} = 7.6$) и 1.50 (1H, д. д. д, $J_{7A,7B} = 11.4$, $J_{7B,6a} = 4.1$, $J_{7B,8} = 4.1$, 7-CH₂); 2.00–2.04 (1H, м, H-6a); 2.07 (1H, д. д, $J_{6A,6B} = 9.9$, $J_{6A,6a} = 8.2$) и 2.84 (1H, д. д, $J_{6B,6A} = 9.9$, $J_{6B,6a} = 6.7$, 6-CH₂); 2.49 (1H, д, $J_{10b,1} = 11.6$, H-10b); 2.56 (1H, д. д, $J_{3A,3B} = 15.0$, $J_{3A,4} = 3.2$) и 2.93 (1H, д. д, $J_{3B,3A} = 15.0$, $J_{3B,4} = 11.8$, 3-CH₂); 2.75 (1H, д. кв, $J_{1,10b} = 11.6$, $J_{1,CH_3} = 7.0$, H-1); 3.76 (1H, д. д, $J_{4,3B} = 11.8$, $J_{4,3A} = 3.2$, H-4); 4.98 (1H, д. д, $J_{8,7B} = 4.1$, $J_{8,9} = 1.3$, H-8); 6.19–6.22 (1H, м, H-3'); 6.23 (1H, д. д, $J_{9,10} = 5.8$, $J_{9,8} = 1.3$, H-9); 6.29–6.32 (1H, м, H-4'); 6.47 (1H, д, $J_{10,9} = 5.8$, H-10); 7.35–7.37 (1H, м, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.5 (1-CH₃); 27.7 (C-7); 44.4 (C-6a); 46.1 (C-3); 47.6 (C-1); 55.1 (C-6); 57.5 (C-4); 70.1 (C-10b); 79.6 (C-8); 98.2 (C-10a); 107.7 (C-3'); 110.1 (C-4'); 134.5 (C-9); 134.6 (C-10); 142.4 (C-5'); 153.4 (C-2'); 208.5 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 285 [M]⁺ (13), 257 (5), 228 (2), 214 (2), 188 (2), 174 (2), 162 (9), 136 (25), 121 (5), 108 (26), 95 (7), 94 (100), 79 (11), 65 (9). Найдено, %: C 71.34; H 6.80; N 5.17. C₁₇H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 71.56; H 6.71; N 4.91.

(3RS,4SR,6aSR,8SR,10aSR,10bRS)-3-Метил-4-(2-фурил)-1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-он (15a). Спектры ЯМР приведены для смеси изомеров **14a/15a** в соотношении 55:45. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, д, $J_{CH_3,3} = 6.7$, 3-CH₃); 1.28 (1H, д. д, $J_{7A,7B} = 11.3$, $J_{7A,6a} = 7.4$) и 1.47 (1H, д. д. д, $J_{7A,7B} = 11.3$, $J_{7B,6a} = 4.3$, $J_{7B,8} = 4.3$, 7-CH₂); 1.95–2.10 (2H, м, H-6A,6a); 2.70–2.85 (5H, м, 1-CH₂, H-3,6B,10b); 3.34 (1H, д, $J_{4,3} = 10.1$, H-4); 4.98 (1H, д. д, $J_{8,7B} = 4.3$, $J_{8,9} = 1.2$, H-8); 6.23 (1H, уш. д, $J_{3',4'} = 3.1$, H-3'); 6.26 (1H, д. д, $J_{9,10} = 5.8$, $J_{9,8} = 1.2$, H-9); 6.29–7.31 (1H, м, H-4'); 6.40 (1H, д, $J_{10,9} = 5.8$, H-10); 7.34–7.36 (1H, м, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.6 (3-CH₃); 27.6 (C-7); 44.0 (C-6a); 44.8 (C-1); 49.0 (C-3); 55.0 (C-6); 63.8 (C-10b); 64.3 (C-4); 79.8 (C-8); 98.3 (C-10a); 108.9 (C-3'); 110.0 (C-4'); 133.7 (C-10); 135.9 (C-9); 142.3 (C-5'); 152.7 (C-2'); 207.9 (C-2).

(3RS,4SR,6aSR,8SR,10aSR,10bRS)-3-Изопропил-4-(2-фурил)-1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-он (15d). Аналогично из 0.5 г (1.80 ммоль) 3-изопропил-2,6-ди(2-фурил)пиперидин-4-она (**1d**) получают 0.49 г (1.63 ммоль, 90%) слабо-жёлтого масла смеси изомеров **14d/15d** в соотношении 53:47 (согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, содержит менее 6% примесей). При добавлении гексана кристаллизуется. После 4-кратной перекристаллизации из гексана получают индивидуальный изомер **15d**. Выход 0.08 г (14%). Бесцветные игольчатые кристаллы. Т. пл. 117–118 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.72 (3H, д, $J_{CH_3-A,CH} = 7.0$) и 0.97 (3H, д, $J_{CH_3-B,CH} = 7.0$, CH(CH₃)₂); 1.28 (1H, д. д, $J_{7A,7B} = 11.5$, $J_{7A,6a} = 7.6$) и 1.52 (1H, д. д. д, $J_{7A,7B} = 11.5$, $J_{7B,8} = 4.4$, $J_{7B,6a} = 4.0$, 7-CH₂); 1.93–2.07 (3H, м, H-6A,6a, CHMe₂); 2.66–2.79 (4H, м, 1-CH₂, H-3,6B); 2.89 (1H, д. д,

$J_{10b,1A} = 11.2$, $J_{10b,1B} = 5.1$, H-10b) 3.74 (1H, д, $J_{4,3} = 9.0$, H-4); 4.97 (1H, д. д, $J_{8,7B} = 4.4$, $J_{8,9} = 1.6$, H-8); 6.23 (1H, уш. д, $J_{3',4'} = 2.9$, H-3'); 6.26 (1H, д. д, $J_{9,10} = 5.8$, $J_{9,8} = 1.6$, H-9); 6.30 (1H, д. д, $J_{4',3'} = 2.9$, $J_{4',5'} = 1.4$, H-4'); 6.39 (1H, д, $J_{10,9} = 5.8$, H-10); 7.37 (1H, уш. д, $J_{5',4'} = 1.4$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.9 и 20.3 (CH(C $\underline{\text{H}}_3$) $_2$); 27.3 (CHMe $_2$); 27.7 (C-7); 43.6 (C-6a); 44.9 (C-1); 55.4 (C-6); 59.2 (C-3); 60.3 (C-4); 62.4 (C-10b); 79.8 (C-8); 98.4 (C-10a); 108.4 (C-3'); 110.1 (C-4'); 133.6 (C-10); 135.9 (C-9); 142.1 (C-5'); 153.6 (C-2'); 208.2 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 313 [M] $^+$ (14), 298 (2), 285 (2), 271 (2), 242 (4), 215 (2), 188 (4), 174 (5), 162 (11), 136 (41), 121 (19), 108 (5), 94 (100), 81 (7), 69 (14), 41 (19). Найдено, %: C 72.78; H 7.63; N 4.38. C $_{19}$ H $_{23}$ NO $_3$. Вычислено, %: C 72.82; H 7.40; N 4.47.

(1RS,4RS,6aRS,8RS,10aRS,10bSR)-1-Изопропил-4-(2-фурил)-1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-a]изоиндол-2-он (14d). Спектры ЯМР приведены для смеси изомеров **14d/15d** в соотношении 76:24. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, д, $J_{\text{CH}_3\text{-A,CH}} = 7.0$) и 1.16 (3H, д, $J_{\text{CH}_3\text{-B,CH}} = 7.0$, CH(C $\underline{\text{H}}_3$) $_2$); 1.28 (1H, д. д, $J_{7A,7B} = 11.2$, $J_{7A,6a} = 7.8$) и 1.51 (1H, д. д. д, $J_{7A,7B} = 11.2$, $J_{7B,8} = 4.4$, $J_{7B,6a} = 4.0$, 7-CH $_2$); 1.91–2.10 (3H, м, H-6A,6a, CHMe $_2$); 2.58 (1H, д. д, $J_{1,10b} = 11.2$, $J_{1,\text{CHMe}_2} = 2.2$, H-1); 2.67–2.77 (2H, м, 3-CH $_2$); 2.91 (1H, д. д, $J_{6A,6B} = 7.4$, $J_{6B,6a} = 7.4$, H-6B); 3.00 (1H, д, $J_{10b,1} = 11.2$, H-10b); 3.93 (1H, д. д, $J_{4,3A} = 6.7$, $J_{4,3B} = 6.7$, H-4); 4.99 (1H, д. д, $J_{8,7B} = 4.4$, $J_{8,9} = 1.3$, H-8); 6.16–6.20 (1H, м, H-3'); 6.21 (1H, д. д, $J_{9,10} = 5.8$, $J_{9,8} = 1.3$, H-9); 6.26–6.29 (1H, м, H-4'); 6.41 (1H, д, $J_{10,9} = 5.8$, H-10); 7.33–7.35 (1H, м, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.9 и 22.2 (CH(C $\underline{\text{H}}_3$) $_2$); 27.9 (C-7); 28.5 (CHMe $_2$); 44.2 (C-6a); 45.6 (C-3); 55.6 (C-6); 56.5 (C-4); 58.2 (C-1); 66.0 (C-10b); 79.7 (C-8); 98.6 (C-10a); 107.1 (C-3'); 110.1 (C-4'); 134.4 (2C, C-9,10); 142.2 (C-5'); 154.6 (C-2'); 209.2 (C-2).

Рентгеноструктурное исследование соединения 14a. Монокристалл соединения **14a** получен медленной кристаллизацией из гексана. Кристаллы соединения **14a** (C $_{17}$ H $_{19}$ NO $_3$, M 285.33) ромбические, пространственная группа $Pbca$, при 100 К: a 10.5925(13), b 16.182(2), c 16.716(2) Å; V 2865.3(6) Å 3 ; Z 8; $d_{\text{выч}}$ 1.323 г/см 3 ; $F(000)$ 1216; μ 0.091 мм $^{-1}$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 35518 отражений (4364 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.075$) определены на автоматическом трёхкружном дифрактометре с двухкоординатным детектором Bruker APEX-II CCD (λ MoK $_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 61°). Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель "наездник") и тепловыми ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экви}}(\text{C})$ для CH $_3$ -группы и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экви}}(\text{C})$ для всех остальных групп) параметрами. Окончательные значения факторов расходимости $R_1 = 0.055$ для 3211 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$ и $wR_2 = 0.131$ для всех независимых отражений, $GOOF$ 1.004. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ *SHELXTL* [16]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединения **14a** и метилового эфира аддукта **3a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 858818 и 719971).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 10-03-00177-а, 11-03-90416-Укр_ф_а, 11-04-01537-а и 10-04-90044-Вел_а) и программы "Молекулярная и клеточная биология" Президиума Российской академии наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, Е. В. Никитина, Р. С. Борисов, И. К. Айриян, К. Ф. Турчин, А. В. Варламов, *XTC*, 1101 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 886 (2008).]

2. F. I. Zubkov, I. K. Airiyan, K. F. Turchin, V. P. Zaytsev, A. V. Gurbanov, A. M. Maharramov, V. N. Khrustalev, A. S. Peregudov, E. V. Nikitina, A. V. Varlamov, *Synthesis*, 4235 (2009).
3. F. I. Zubkov, I. K. Airiyan, A. A. Dzyubenko, N. I. Yudina, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, A. V. Varlamov, V. N. Khrustalev, D. G. Grudin, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 400 (2010).
4. T. Ravindran, R. Jeyaraman, R. W. Murray, M. Singh, *J. Org. Chem.*, **56**, 4833 (1991).
5. С. З. Вацадзе, Ю. В. Крайнова, М. А. Ковалкина, Н. В. Зык, *XTC*, 1370 (2000). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **36**, 1185 (2000).]
6. M. B. Balasubramanian, N. Padma, *Tetrahedron*, **19**, 2135 (1963).
7. S. Balamurugan, A. Thiruvalluvar, R. J. Butcher, A. Manimekalai, J. Jayabharathi, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E64**, o59 (2008).
8. A. Manimekalai, K. Selvaraju, T. Maruthavanan, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 160 (2007).
9. A. Thangamani, J. Jayabharathi, A. Manimekalai, *J. Struct. Chem.*, **50**, 628 (2009).
10. N. Sukumar, M. N. Ponnuswamy, J. C. Thenmozhiyal, R. Jeyaraman, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1069 (1994).
11. R. Vijayalakshmi, M. Muthukumar, S. Ponnuswamy, R. Jeyaraman, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **45B**, 2720 (2006).
12. J. Jayabharathi, A. Manimekalai, T. Consalata Vani, M. Padmavathy, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 593 (2007).
13. J. C. Thenmozhiyal, M. Venkatraj, S. Ponnuswamy, R. Jeyaraman, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 1526 (2007).
14. S. Balamurugan, K. Selvaraju, A. Thiruvalluvar, A. Manimekalai, T. Maruthavanan, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E63**, o789 (2007).
15. A. Thiruvalluvar, S. Balamurugan, A. Manimekalai, K. Selvaraju, T. Maruthavanan, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E63**, o2909 (2007).
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

Поступило 31.01.2012

^a Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, ГСП-1, Москва 119991, Россия
e-mail: vkh@xrlab.ineos.ac.ru

^b Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта РАН,
ул. Вавилова, 32, Москва 119991, Россия
e-mail: novikovfff@bk.ru

^в Институт нефтехимического синтеза
им. А. В. Топчиева РАН,
Ленинский пр., 29, Москва 119991, Россия
e-mail: borisov@ips.ac.ru