Памяти основателя кафедры органической химии РУДН, заслуженного деятеля науки РФ, проф. Н. С. Простакова посвящается

Ф. И. Зубков*, В. П. Зайцев, Е. С. Пузикова, Е. В. Никитина, В. Н. Хрусталёв^а, Р. А. Новиков⁶, А. В. Варламов

РАСКРЫТИЕ ЭПОКСИДНОГО МОСТИКА 3a,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-1-ОНОВ В СИСТЕМЕ BF₃·Et₂O-Ac₂O

В работе показано, что раскрытие эпоксидного мостика в *N*-замещённых 2,3,7,7атетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1-онах под действием $BF_3 \cdot Et_2O$ в среде уксусного ангидрида (25 °C, 1 ч) протекает по механизму S_N 1. Образующийся на первой стадии катион аллильного типа стабилизируется присоединением ацетоксигруппы в положение 5 изоиндольного цикла, давая смесь *цис-* и *транс-*изомеров 5,6-диацетокси-2,3,5,6,7,7а-гексагидроизоиндол-1-онов, которые в тех же условиях в течение суток ароматизируются до 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-онов.

Ключевые слова: изоиндол, 7-оксабицикло[2.2.1]гептен, фуран, фурфуриламин, 3а,6-эпоксиизоиндол, ароматизация, внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера.

Известно, что реакции нуклеофильного раскрытия 7-оксабицикло[2.2.1]гептенов протекают с высокой регио- и стереоселективностью, преимущественно, по механизму $S_N 2'$ (сопровождаются миграцией кратной связи) [1, 2] и благодаря этому широко используются для стереонаправленного синтеза полизамещённых циклогексенов [3, 4]. Закономерности электрофильного расщепления эпоксидного мостика в 7-оксабицикло[2.2.1]гептенах изучены менее подробно. В этом случае, в зависимости от условий, возможно образование разнообразных и зачастую непредсказуемых продуктов [5–7].

Настоящая публикация является продолжением наших систематических исследований превращений оксабициклогептенового кольца в 3а,6-эпоксиизоиндол-1-онах **1** в кислой среде [8, 9]. Согласно литературным данным [10– 14], даже на однотипных объектах в близких условиях эксперимента, подобные реакции могут приводить к различным продуктам. Некоторые примеры такого рода превращений представлены на следующей странице. Но чаще всего действие электрофилов (H₃PO₄ [8], HCl [15], *p*-TsOH [16], BF₃·Et₂O [17]) на оксабициклогептены провоцирует тандемную последовательность расщепление оксамостика – дегидратация – ароматизация, что в конечном итоге приводит к 2,3-дигидроизоиндолам.

Недавно было показано [9], что взаимодействие пергидро-3a,6:4,5-диэпоксиизоиндолов с $BF_3 \cdot Et_2O$ в уксусном ангидриде сопровождается не только раскрытием оксиранового фрагмента, но и оригинальной скелетной перегруппировкой Вагнера—Меервейна. О превращениях 3a,6-эпоксиизоиндолов типа **1** в аналогичных условиях сообщается в настоящей работе.



Исходные для выполнения настоящего исследования 3а,6-эпоксиизоиндолоны 1а–f были получены по известным методикам [8, 9, 18] из фурфуриламинов и ангидридов α , β -непредельных кислот. Для улучшения растворимости в уксусном ангидриде соответствующие карбоновые кислоты были превращены в метиловые эфиры 1с,d,f. Исходные изоиндолоны 1а–f использовались в виде индивидуальных диастереомеров с относительной конфигурацией, как показано на схеме:



Продолжительное выдерживание производных **1а,с** в уксусном ангидриде при комнатной температуре не приводит к сколько-нибудь заметным изменениям. Повышение температуры сопровождается постепенным образованием многокомпонентной смеси продуктов. Добавление в реакционную массу 2–3 экв. эфирата трёхфтористого бора уже при комнатной температуре вызывает быстрое (обычно требуется не более 2 ч) селективное превращение соединений **1**.

Оксабициклический фрагмент соединений **1**а,**b** под действием ацетильного катиона легко расщепляется, причём на первой стадии образуется карбокатион аллильного типа **1**'. Этот катион стабилизируется присоединением ацетоксианиона по атому углерода C-5 резонансной структуры **1**''. Вероятно, такое направление присоединения обусловливается стерическими причинами.



 $\mathbf{a} \mathbf{R} = \mathbf{H}, \mathbf{b} \mathbf{R} = \mathbf{M}\mathbf{e}$

Атака ацетокси-аниона на катионный центр структуры 1'' протекает с образованием пары диастереоизомеров A и B. В случае изоиндола 1a (R = H) в выделенной смеси существенно преобладает *транс*-5,6-диацетоксиизомер 2aA, что, возможно, объясняется стерическим отталкиванием карбонильных фрагментов группы OAc и ацетокси-аниона в переходном состоянии. В случае изоиндола 1b (R = Me) реакция протекает менее гладко, давая многокомпонентную смесь, из которой с выходом 43% выделен лишь *транс*-5,6-диацетоксиизомер 2bA. Вероятно, образование многокомпонентной смеси в этом случае связано с возможностью альтернативного расщепления эпоксидного мостика изоиндола 1b с образованием третичного катиона C, что приводит к побочным продуктам с иным положением ацетоксигрупп.

Следует отметить, что даже после 15 мин выдерживания эпоксипроизводного **1a** в указанных на схеме условиях в реакционной смеси содержится до 22% продукта ароматизации **3a** (ЯМР ¹Н выделенной смеси до разделения дробной кристаллизацией). Отщепление фрагментов уксусной кислоты, скорее всего, осуществляется под действием $BF_3 \cdot Et_2O$ через стадию образования карбокатиона типа **1'** (**1''**) с последующим элиминированием протона. При увеличении времени реакции последний путь превращений становится основным. Так, выдерживание эпоксиизоиндолонов **1a**,**b** или соответствующих диацетоксипроизводных **2a**,**b** в реакционной смеси в течение суток сопровождается ароматизацией бициклического фрагмента и образованием изоиндолов **3a**,**b**.

Изомерные изоиндолы **2aA** и **2aB** были выделены в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии (суммарный выход составил 62%), их строение доказано методом PCA. Это послужило основанием для однозначного отнесения сигналов в их спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С и для определения стереохимии остальных синтезированных изоиндолов **2**.

Аналогичные превращения под действием эфирата трёхфтористого бора имеют место и в случае сложных эфиров **1c**,**d**. Эпоксиизоиндолон **1c** (R = H) за 1.5 ч при комнатной температуре превращается в *транс*-5,6-диацетоксигексагидроизоиндол **2cA** (выход 37%).



Эпоксиизоиндолон 1d (R = Br) реагирует при комнатной температуре в присутствии двукратного избытка кислоты Льюиса крайне медленно, а при 50 °C и пятикратном мольном избытке $BF_3 \cdot Et_2O$ в течение 2 суток наблюдается сильное осмоление. При этом анализ спектра ЯМР ¹Н полученной смеси (после стандартной обработки выделено 20% смеси продуктов) показал наличие, помимо исходного эфира 1d и целевого циклогексена 2dA, продукта ароматизации оксабициклогептенового фрагмента типа 3. С препаративной точки зрения подробный анализ этой смеси представляется нецелесообразным. Низкая реакционная способность соединения 1d, на наш взгляд, может быть связана либо со стерическими препятствиями, создаваемыми атомом брома при C-6 для атаки электрофила на мостиковый атом кислорода, либо с понижением электронной плотности на последнем.



Метильный заместитель при C-7а в 3а,6-эпоксиизоиндолонах 1e,f, также как и сложноэфирная группа в положении 7 соединения 1c, не оказывает существенного влияния на скорость и направление раскрытия 3а,6-кислородного мостика. Диацетоксипроизводные 2e,f образуются с умеренными выходами в виде пары диастереоизомеров A и B. В отличие от аналогов 2a-c, ароматизация производных 2e,f до изоиндолов типа 3 при комнатной температуре не наблюдается даже в течение недели. Очевидно, это связано с невозможностью элиминирования метильного радикала от С-7а.

Основные изомеры 2eA и 2fA были выделены в индивидуальном виде дробной кристаллизацией и хроматографически соответственно. Минорные изомеры 2eB и 2fB в чистом виде выделить не удалось, они были охарактеризованы спектрами $\text{ЯMP}^{1}\text{H}$ и ^{13}C соответствующих смесей.

Пространственное строение изомеров **2aA** и **2aB** было установлено методом PCA (рис. 1 и 2). Необходимо отметить, что кристалл соединения **2aA** содержал сокристаллизационную молекулу изоиндола **3a** в соотношении 3:1, т. е. его элементарная ячейка включает три кристаллографически независимые молекулы основного соединения **2aA** и одну молекулу изоиндола **3a**. Три кристаллографически независимые молекулы **2aA** имеют близкую геометрию и представляют различные энантиомеры в соотношении 2:1 с относительными конфигурациями асимметрических центров – $5R^*, 6R^*, 7aS^*$. Определить, какой из энантиомеров преобладает, невозможно, в связи с отсутствием в молекула **3a** оказалась разупорядоченной по двум положениям, связанным поворотом на 180° в плоскости молекулы, вследствие чего в кристалле изомера **2aA** возникает псевдоцентр инверсии, значительно затрудняющий расшифровку его кристаллической структуры.

Кристалл *цис*-5,6-диацетоксиизоиндола **2аВ** является рацематом и состоит из энантиомерных пар со следующими относительными конфигурациями трёх асимметрических центров при атомах углерода С-5, С-6 и С-7а – $5S^*, 6R^*, 7aS^*$.

Соединение **2a** – 2-фенил-5,6-диацетилокси-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-изоиндол-1-он содержит два *транс*-сочленённых цикла: 2-пирролидиноновый и циклогексеновый. Пирролидиноновый цикл в молекулах обоих диастереомеров **2aA** и **2aB** имеет конформацию "конверта" (атом углерода С-3а выходит из среднеквадратичной плоскости, проведённой через остальные атомы цикла), а циклогексеновый – несимметричного "полукресла" (атомы углерода С-6 и С-7 отклоняются по разные стороны от среднеквадратичной плоскости, проведённой через остальные атомы цикла, в меньшей и большей степени соответственно). Угол между плоскими частями этих циклов составляет 20.1(1), 25.5(1) и 27.1(1)° (для трёх кристаллографически независимых молекул)



Рис. 1. Молекулярная структура диастереомера **2аА** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью (показана одна из трёх кристаллографически независимых молекул)



Рис. 2. Молекулярная структура диастереомера **2аВ** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью (альтернативная позиция разупорядоченного карбоксилатного заместителя не показана)

в диастереомере **2aA** и 26.4(2)° в диастереомере **2aB**. Двугранный угол между плоскостями фенильного заместителя и плоской частью пирролидинонового фрагмента составляет 18.2(1), 18.7(1) и 14.9(1)° (для трёх кристаллографически независимых молекул) в диастереомере **2aA** и 11.0(2)° в диастереомере **2aB**. Наибольшие различия в геометрии между молекулами диастереомеров соединения **2a** обусловлены различными конформациями ацетоксигрупп в положениях 5 и 6. Диапазон значений модулей торсионных углов (C=)C–C–O–C(=O) и (H₂)C–C–O–C(=O) для трёх кристаллографически независимых молекул в диастереомере **2aA** равен 86.5(2)–97.3(2)°, в то время как в диастереомере **2aB** эти углы составляют 95.0(4)/121.8(4) (для двух альтернативных позиций) и –155.6(2)° соответственно.

Из других практически важных геометрических параметров диастереомеров **2aA** и **2aB** следует отметить значения торсионных углов H–C(OAc)–C(OAc)–H между ацетоксигруппами в положениях 5 и 6: 159.6, 157.1 и 156.0° для трёх кристаллографически независимых молекул в диастереомере **2aA** и 42.4° в диастереомере **2aB**. Таким образом, для мажорных *транс*-изомеров **A** КССВ ³ $J_{5,6}$ должна быть близка к 8 Гц, а для *цис*-изомеров **B** та же КССВ ³ $J_{5,6} \sim$ 3 Гц. Эти данные помогают различить указанные диастереомеры методом ЯМР ¹Н спектроскопии. В углеродных спектрах наиболее информативными являются хорошо идентифицируемые сигналы атомов C-5 при 71–73 и C-6 при 70–73 м. д. для основных изомеров **A** и C-5 при 64–65 и C-6 при 68–69 м. д. для минорных изомеров **B**.

Таким образом, в работе показано, что расщепление кислородного мостика в N-замещённых гидрированных За,6-эпоксиизоиндол-1-онах легко протекает при комнатной температуре в системе BF₃·Et₂O–Ac₂O. При непродолжительном времени реакции (15 мин – 2 ч) с выходами от умеренных до хороших образуется смесь изомерных по расположению ацетоксигрупп *цис*-и *транс*-5,6-диацетокси-2,3,5,6,7,7а-гексагидроизоиндол-1-онов с существенным преобладанием *транс*-изомера. Увеличение продолжительности реакции приводит к ароматизации бициклического фрагмента и образованию 2-*R*-изоиндолин-1-онов с умеренным выходом. Обнаруженные превращения существенно расширяют синтетический потенциал легкодоступных За,6-эпоксиизоиндол-1-онов, позволяя получать на их основе полифункционально замещённые гидрированные производные изоиндола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на приборах Bruker AMX-400 (400 МГц) и JEOL JNM-ECA600 (600 МГц) для ~3% растворов в CDCl₃, внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя (δ 7.26 м. д.). Спектры ЯМР ¹³С записаны на спектрометре Bruker Avance 600 (150 МГц) и Bruker AMX-400 (100 МГц), в качестве стандарта использован центральный сигнал триплета CDCl₃ (δ 77.4 м. д.). Масс-спектры получены на масс-спектрометре Thermo Trace DSQ (электронная ионизация 70 эВ, температура в источнике 200 °С, прямой ввод) или хромато-масс-спектрометре Finnegan MAT-95-XL с прямым вводом образца в источник ионов. Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе SMP 30 (не корректированы). Для TCX использовали пластины Sorbfil, элюент EtOAc–гексан, 1:2, проявление парами иода, для колоночной хроматографии – Al₂O₃ (активированный, нейтральный, 50–200 меш), элюент EtOAc–гексан, 1:2. Соотношение изомеров в продуктах реакций определялось по спектрам ЯМР ¹Н как отношение интегральных интенсивностей сигналов однотипных протонов и по данным хромато-масс-спектрометрии.

Реактивы фирмы Acros Organics применяли без дополнительной очистки, для синтезов использовали свежеперегнанные растворители. Синтез, а также спектральные, физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений **1а–d** [9] и **1е*** были опубликованы ранее.

Монокристаллы изомеров 2аА и 2аВ были получены медленной кристаллизацией из смеси EtOAc-гексан образцов, полученных после хроматографического разделения см. ниже. Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для соединений 2аА и 2аВ измерены на автоматических трёхкружных дифрактометрах Bruker SMART 1K CCD (λ Mo K_{α} -излучение, графитовый монохроматор, φ- и ω-сканирование) (соединение **2aA**) и Bruker SMART APEX-II CCD (λ Mo K_{α} -излучение, графитовый монохроматор, ф- и @-сканирование) (соединение **2aB**). Основные кристаллоструктурные данные представлены в таблице. Структуры обоих соединений определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристалл соединения 2аА содержит сокристаллизационную молекулу 2-фенилизоиндолин-1-она (За) в соотношении 3:1, которая разупорядочена по двум положениям, связанным поворотом на 180° в плоскости молекулы, с заселённостями 0.6:0.4. Один из двух карбоксилатных заместителей в соединении 2аВ разупорядочен по двум положениям с равными заселённостями. В обоих соединениях атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель "наездника") и тепловыми $(U_{\mu_{30}}(H) = 1.5U_{3\kappa_{B}}(C)$ для CH₃-групп и $U_{\mu_{30}}(H) = 1.2U_{3\kappa_{B}}(C)$ для всех остальных групп) параметрами. Все расчёты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [19]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединений **2аА**. ¹/₃C₁₄H₁₁NO и **2аВ** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (ССDС 860029 и 860030).

Метиловый эфир (3aRS,6SR,7RS,7aSR)-2-бензил-7а-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7агексагидро-3а,6-эпоксиизоиндоло-7-карбоновой кислоты (1f). К суспензии 3 г (0.01 моль) (3aRS,6SR,7RS,7aSR)-2-бензил-7а-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндоло-7-карбоновой кислоты [20] в 50 мл МеОН добавляют 1 мл конц. H_2SO_4 , кипятят 10–12 ч (контроль TCX, суспензия полностью переходит в раствор). Реакционную смесь охлаждают, выливают в 100 мл воды, экстрагируют CHCl₃ (3 × 50 мл). Экстракт сушат безв. MgSO₄. Остаток после отгонки CHCl₃ перекристаллизовывают из смеси EtOAc-гексан. Бесцветные пластинки. Выход 0.90 г (32%). Т. пл. 103–104 °C. ИК спектр, v, см⁻¹: 1681 (N–C=O), 1734 (O–C=O).

^{*} Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, И. К. Айриян, В. Д. Голубев, Е. С. Пузикова, Е. А. Сорокина, Е. В. Никитина, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2012, в печати.

Параметры	$2\mathbf{a}\mathbf{A}\cdot \frac{1}{3}\mathbf{C}_{14}\mathbf{H}_{11}\mathbf{NO}$	2aB
Брутто-формула	$3(C_{18}H_{19}NO_5) \cdot C_{14}H_{11}NO$	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅
Молекулярная масса	1197.26	329.34
<i>Т</i> , К	100	296
Сингония	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 1	$P2_{1}/c$
<i>a</i> , Å	8.246(2)	8.2172(8)
<i>b</i> , Å	11.297(3)	6.1754(6)
<i>c</i> , Å	15.997(5)	34.190(3)
α, град.	95.190(6)	90
β, град.	103.399(6)	96.590(3)
ү, град.	90.346(7)	90
<i>V</i> , Å ³	1443.1(7)	1723.5(3)
Ζ	1	4
$d_{\rm c}, \mathrm{f} \cdot \mathrm{cm}^{-3}$	1.378	1.269
<i>F</i> (000)	632	696
μ, мм ⁻¹	0.099	0.093
20 _{<i>max</i>} , град.	56	52
Число измеренных отражений	14983	15782
Число независимых отражений	12900 ($R_{\rm int} = 0.024$)	3362 ($R_{int} = 0.032$)
Число отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	10098	2377
Число уточняемых параметров	811	217
$R1 \ (I > 2\sigma(I))$	0.058	0.062
wR2 (все данные)	0.157	0.173
GOF	1.004	1.002

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения для соединений 2aA и 2aB

Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15 (3H, с, CH₃); 2.24 (1H, с, H-7); 3.52 (1H, д, *J* = 11.5, H-3); 3.62 (1H, д, *J* = 11.5, H-3); 3.76 (3H, с, OCH₃); 4.20 (1H, д, *J* = 15.1) и 4.70 (1H, д, *J* = 15.1, NCH₂Ph); 5.05 (1H, д, *J* = 1.7, H-6); 6.37 (1H, д, *J* = 5.7, H-4); 6.47 (1H, д. д, *J* = 1.7, *J* = 5.7, H-5); 7.19 (2H, д, *J* = 7.7, H-2,6 Ph); 7.22 (1H, т, *J* = 7.7, H-4 Ph); 7.29 (2H, т, *J* = 7.7, H-3,5 Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0TH}, %): 313 [M]⁺ (2), 232 (6), 222 (6), 186 (36), 127 (100), 99 (13), 91 (63), 81 (53), 53 (19), 39 (10). Найдено, %: С 68.63; H 6.35; N 4.65. C₁₈H₁₉NO₄. Вычислено, %: С 69.00; H 6.11; N 4.47.

1-Оксо-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H***-изоиндоло-5,6-диил диацетаты 2а–f** (общая методика). К раствору 2.2 ммоль соответствующего 3а,6-эпоксиизоиндолона **1а–f** в 10 мл уксусного ангидрида прибавляют 0.70 мл (5.5 ммоль) BF₃·Et₂O. Перемешивают 15 мин – 2 ч при комнатной температуре (контроль TCX). По завершении реакции реакционную смесь выливают в 50 мл воды, подщелачивают водным раствором NaHCO₃, экстрагируют CHCl₃ (3 × 20 мл). Экстракт сушат безв. MgSO₄. Остаток после удаления CHCl₃ очищают либо колоночной хроматографией, либо дробной перекристаллизацией, как указано ниже. Получают изоиндолы **2а–e** в виде бесцветных кристаллов или слабо-жёлтого масла (соединение **2f**).

(5RS,6RS,7aSR)-1-Оксо-2-фенил-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-изоиндол-5,6-диил диацетат (2аА) и (5RS,6SR,7aRS)-1-оксо-2-фенил-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*изоиндол-5,6-диил диацетат (2аВ). После удаления СНСІ₃ получают 0.44 г смеси продуктов 2аА/2аВ/3а в соотношении ~73:18:9 (по данным ЯМР ¹Н спектроскопии). После колоночной хроматографии получают две основные фракции.

Фракция 1, 0.36 г (~50%). Смесь соединений 2аА и За в соотношении 92:8 (по данным ЯМР ¹Н спектроскопии). После перекристаллизации из EtOAc-гексан выпадают кристаллы, пригодные для РСА, содержащие соединения 2аА и За в соотношении 3:1. Индивидуальный изомер 2аА получают после повторной перекристаллизации из той же системы в виде порошка, непригодного для PCA; т. пл. 154-156 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1689 (N–С=О), 1736 (О–С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц), б, м. д. (*J*, Гц): 1.75 (1Н, к, *J* = 12.4, Н-7); 2.07 (6Н, с, СОСН₃); 2.57 (1Н, д. д. д. *J* = 4.1, *J* = 5.1, *J* = 12.4, H-7); 3.39–3.43 (1H, м, H-7а); 4.23 (1H, д. к, *J* = 0.9, *J* = 12.8, H-3); 4.52 (1H, д. к, *J* = 2.3, *J* = 12.8, H-3); 5.20 (1Н, д. д. д, *J* = 4.1, *J* = 7.7, *J* = 12.4, H-6); 5.53–5.57 (1Н, м, H-5); 5.74–5.76 (1H, м, H-4); 7.16 (1H, т, J = 7.8, H-4 Ph); 7.37 (2H, т, J = 7.8, H-3,5 Ph); 7.61 (2H, д, J = 7.8, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), б, м. д.: 21.12 и 21.14 (CH₃); 29.4 (C-7); 43.3 (C-7a); 51.7 (C-3); 72.3 (C-6); 72.6 (C-5); 119.2 (C-4); 119.8 (C-2,6 Ph); 125.0 (C-4 Ph); 129.1 (C-3,5 Ph); 136.7 (C-3a); 138.8 (C-1 Ph); 170.4 и 170.8 (OC=O); 171.0 (NC=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 329 [M]⁺ (5), 281 (23), 207 (100), 181 (37), 133 (15), 91 (17), 73 (25), 43 (91). Найдено, %: С 65.79; Н 6.01; N 4.14. С₁₈Н₁₉NO₅. Вычислено, %: С 65.64; Н 5.81; N 4.25.

Фракция 2, 0.09 г (12%), изомер **2аВ**. Бесцветные иглы, т. пл. 163–164 °C (ЕtOAcгексан). ИК спектр, v, см⁻¹: 1687 (N–C=O), 1740 (O–C=O). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.92 (1H, к, *J* = 12.0, H-7); 2.05 (3H, с, COCH₃); 2.09 (3H, с, COCH₃); 2.30 (1H, д. д. д. *J* = 3.3, *J* = 5.9, *J* = 12.0, H-7); 3.32–3.37 (1H, м, H-7a); 4.26 (1H, д, *J* = 12.8, H-3); 4.55 (1H, д. к, *J* = 2.3, *J* = 12.8, H-3); 5.08 (1H, д. т. *J* = 3.3, *J* = 12.0, H-6); 5.60–5.63 (1H, м, H-5); 5.77–5.80 (1H, м, H-4); 7.16 (1H, т. *J* = 7.6, H-4 Ph); 7.37 (2H, т. *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.62 (2H, д. *J* = 7.6, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), δ, м. д.: 20.9 и 21.0 (CH₃); 24.3 (C-7); 44.4 (C-7a); 52.0 (C-3); 65.3 (C-5); 69.4 (C-6); 118.3 (C-4); 119.8 (C-2,6 Ph); 125.0 (C-4 Ph); 129.1 (C-3,5 Ph); 137.5 (C-3a); 139.0 (C-1 Ph); 170.1 и 170.4 (OC=O); 171.0 (NC=O). Масс-спектр. *m/z* (I_{OTH} , %): 329 [M]⁺ (12), 209 (83), 181 (22), 156 (5), 104 (9), 91 (15), 77 (26), 43 (100). Найдено, %: C 65.37; H 5.56; N 4.01. C₁₈H₁₉NO₅. Вычислено, %: C 65.64; H 5.81; N 4.25.

(5*RS*,6*RS*,7a*SR*)-6-Метил-1-оксо-2-фенил-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-изоиндол-5,6-диил диацетат (2bA). После удаления CHCl₃ и перекристаллизации из смеси EtOAc-гексан получают 0.32 г (43%) индивидуального изомера 2bA. Бесцветные иглы, т. пл. 217–218 °C (EtOAc-гексан). ИК спектр, v, см⁻¹: 1708 (N–C=O), 1750 (O–C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.84 (3H, с, CH₃); 1.95 (3H, с, COCH₃); 2.10 (3H, с, COCH₃); 2.36 (1H, д. д, *J* = 6.2, *J* = 17.2, H-7); 2.45 (1H, д. д. к, *J* = 1.4, *J* = 11.0, *J* = 17.2, H-7); 3.11 (1H, д. д, *J* = 6.2, *J* = 11.0, H-7a); 4.11 (1H, д. *J* = 11.7, H-3); 4.52 (1H, д. *J* = 11.7, H-3); 5.59 (1H, д. к, *J* = 1.6, *J* = 5.5, H-5); 5.74 (1H, д. *J* = 5.5, H-4); 7.14 (1H, т, *J* = 7.6, H-4 Ph); 7.36 (2H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 8.9, H-3.5 Ph); 7.61 (2H, д. *J* = 8.9, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), δ , м. д.: 21.2; 21.8 и 23.6 (CH₃); 26.4 (C-7); 44.7 (C-7a); 51.5 (C-3); 65.3 (C-5); 80.4 (C-6); 117.5 (C-4); 119.4 (C-2,6 Ph); 124.5 (C-4 Ph); 129.1 (C-3,5 Ph); 139.3 (C-3a); 141.8 (C-1 Ph); 169.4 и 170.4 (OC=O); 171.4 (NC=O). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{0тн}, %): 343 [M]⁺ (4), 223 (32), 208 (53), 196 (29), 122 (16), 104 (49), 91 (25), 77 (28), 43 (100). Найдено, %: C 66.66; H 6.37; N 4.10. C₁₉H₂₁NO₅. Вычислено, %: C 66.46; H 6.16; N 4.08.

Метиловый эфир (5*RS*,6*RS*,7*RS*,7*aSR*)-5,6-бис(ацетокси)-1-оксо-2-фенил-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-изоиндол-7-карбоновой кислоты (2c). После удаления СHCl₃ и перекристаллизации из смеси EtOAc–гексан получают 0.31 г (37%) индивидуального изомера 2c. Бесцветные пластинки, т. пл. 189–190 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр, v, см⁻¹: 1686 (N–C=O), 1741 (O–C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.05 (3H, с, COCH₃); 2.09 (3H, с, COCH₃); 3.57–3.60 (1H, м, H-7a); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.79 (1H, т, *J* = 5.5, H-7); 4.32 (1H, д, *J* = 13.1, H-3); 4.52 (1H, д. к, *J* = 2.8, *J* = 13.1, H-3); 5.26 (1H, д. д, *J* = 5.5, *J* = 8.3, H-6); 5.60 (1H, д. к, *J* = 2.8, *J* = 8.3, H-5); 5.76–5.78 (1H, м, H-4); 7.13 (1H, т, *J* = 7.3, H-4 Ph); 7.34 (2H, т, *J* = 7.3, H-3,5 Ph); 7.58 (2H, д, *J* = 7.3, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), δ , м. д.: 21.0 и 21.1 (CH₃); 43.4 (C-7a); 45.4 (C-7); 51.6 (C-3); 52.3 (OCH₃); 70.8 (C-6); 71.9 (C-5); 118.8 (C-4); 120.0 (C-2,6 Ph); 125.1 (C-4 Ph); 129.1 (C-3,5 Ph); 133.8 (C-3a); 138.8 (C-1 Ph); 169.7; 169.9 и 170.4 (ОС=О); 170.5 (NС=О). Масс-спектр, *m/z* (I_{0TH} , %): 387 [M]⁺ (52) , 327 (26), 285 (37), 267 (73), 224 (38), 208 (100), 166 (19), 107 (66), 91 (27), 77 (36), 59 (21), 43 (40). Найдено, %: С 62.48; Н 5.15; N 4.01. С₂₀Н₂₁NO₇. Вычислено, %: С 62.01; Н 5.46; N 3.62.

Метиловый эфир (5*RS*,6*SR*,7*SR*,7*aSR*)-5,6-бис(ацетокси)-6-бром-1-оксо-2-фенил-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-изоиндол-7-карбоновой кислоты (2d). После удаления CHCl₃ получают 0.18 г смеси продуктов с содержанием целевого соединения около 40%, детально состав смеси не исследовался. Спектр ЯМР ¹Н соединения 2d (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, COCH₃); 2.40 (3H, с, COCH₃); 3.12 (1H, д, *J* = 8.7, H-7a); 3.29 (1H, д, *J* = 8.7, H-7); 3.83 (3H, с, OCH₃); 4.32 (1H, д, *J* = 11.5, H-3); 4.43 (1H, д, *J* = 11.5, H-3); 6.49–6.54 (1H, м, H-5); 6.68 (1H, д, *J* = 5.5, H-4); 7.77 (2H, д, *J* = 9.2, H-2,6 Ph); 8.02–8.10 (3H, м, H-3,4,5 Ph).

(5RS,6RS,7aSR)-2-Бензил-7а-метил-1-оксо-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1H-изоиндол-5,6-диил диацетат (2еА) и (5RS,6SR,7aRS)-2-бензил-7а-метил-1-оксо-2,3,5,6,7,7агексагидро-1*H*-изоиндол-5,6-диил диацетат (2еВ). После удаления CHCl₃ получают 0.31 г (39%) смеси изомеров 2eA/2eB в соотношении ~75:25 (по данным ЯМР ¹Н спектроскопии). Основной изомер 2еА был выделен в индивидуальном виде дробной перекристаллизацией из смеси EtOAc-гексан. Бесцветные иглы, т. пл. 110-110.5 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1677 (N–С=О), 1736 (О–С=О). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц), б, м. д. $(J, \Gamma \mathfrak{u})$: 1.37 (3H, c, CH₃); 1.77 (1H, $\mathfrak{r}, J = 12.4, H-7$); 2.04 (3H, c, COCH₃); 2.05 (3H, c, СОСН₃); 2.23 (1Н, д. д, *J* = 4.1, *J* = 12.4, Н-7); 3.56 (1Н, д, *J* = 12.4, Н-3); 3.86 (1Н, д. т, J = 1.8, J = 12.4, H-3); 4.35 (1H, д, J = 15.1, NCH₂); 4.59 (1H, д, J = 15.1, NCH₂); 5.35 (1Н, д. д. д, J = 4.1, J = 7.3, J = 12.4, Н-6); 5.43–5.45 (1Н, м, Н-5); 5.50–5.51 (1Н, м, H-4); 7.19–7.35 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), б, м. д.: 21.1 и 21.2 (CH₃); 21.8 (CH₃); 35.1 (C-7a); 44.6 (C-7); 46.4 (NCH₂); 48.9 (C-3); 70.5 (C-6); 73.0 (C-5); 118.3 (C-4); 128.0; 128.2; 129.0 (С Рh); 136.0 (С-3а); 142.4 (С-1 Рh); 170.5 и 170.9 (ОС=О); 176.0 (NC=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 357 [M]⁺ (2), 297 (4), 237 (45), 222 (5), 146 (17), 121 (16), 105 (17), 91 (100), 77 (9), 65 (13), 43 (85). Найдено, %: С 67.55; Н 6.68; N 4.13. C₂₀H₂₃NO₅. Вычислено, %: С 67.21; Н 6.49; N 3.92.

Изомер **2еВ**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.30 (3H, с, CH₃); 1.92–1.95 (1H, м, H-7); 2.02 (3H, с, COCH₃); 2.06 (3H, с, COCH₃); 2.02–2.06 (1H, м, H-7); 3.59 (1H, д, J = 12.8, H-3); 3.87 (1H, д, J = 12.4, H-3); 4.20 (1H, д, J = 14.7, NCH₂); 4.74 (1H, д, J = 14.7, NCH₂); 5.20–5.25 (1H, м, H-6); 5.44–5.46 (1H, м, H-5); 5.52–5.53 (1H, м, H-4); 7.19–7.35 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), δ , м. д.: 20.9 и 21.1 (CH₃); 21.5 (CH₃); 30.0 (C-7a); 44.9 (C-7); 46.3 (NCH₂); 49.2 (C-3); 65.2 (C-5); 67.3 (C-6); 117.4 (C-4); 127.8; 128.0; 128.8 (C Ph); 135.9 (C-3a); 142.8 (C-1 Ph); 170.1 и 170.3 (OC=O); 175.8 (NC=O). Масс-спектр, m/z (I_{OTH} , %): 357 [M]⁺ (2), 297 (3), 272 (5), 237 (48), 164 (3), 146 (7), 121 (19), 105 (23), 91 (100), 77 (9), 65 (12), 43 (83).

Метиловые эфиры (5RS,6RS,7RS,7aSR)-5,6-бис(ацетокси)-2-бензил-7а-метил-1-оксо-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-изоиндол-7-карбоновой (2fA) и (5RS,6SR,7SR,7aRS)-5,6-бис(ацетокси)-2-бензил-7а-метил-1-оксо-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1*H*-изоиндол-7-карбоновой (2fB) кислот. После удаления CHCl₃ получают 0.67 г (74%) жёлтого масла смеси эфиров 2fA/2fB в соотношении ~90:10 (по данным ЯМР ¹Н спектроскопии). Основной изомер 2fA был выделен хроматографически в виде светло-жёлтого масла. ИК спектр, v, см⁻¹: 1687 (N-C=O), 1737 (O-C=O). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц), б, м. д. (*J*, Гц): 1.39 (3H, с, CH₃); 2.11 (6H, с, 2COCH₃); 3.40 (1H, д, J = 12.8, H-3); 4.38 (1H, д, J = 14.7) и 4.48 (1H, д, J = 14.7, NCH₂); 5.39 (1H, д. д. J=5.5, J=7.8, H-6); 5.48–5.50 (1H, м, H-5); 5.52–5.54 (1H, м, H-4), 7.15–7.31 (5H, м, Н Рh). Спектр ЯМР¹³С (100 МГц), б, м. д.: 21.0 и 21.1 (CH₃); 23.1 (CH₃); 46.3 (С-7); 47.3 (NCH2); 48.7 (C-7a); 49.0 (C-3); 52.2 (OCH3); 70.2 (C-6); 71.2 (C-5); 118.2 (C-4); 127.8; 128.0; 128.9 (С Рh); 135.8 (С-3а); 139.2 (С-1 Рh); 170.4; 170.5 и 170.6 (ОС=О); 174.7 (NC=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 415 [M]⁺ (4), 355 (3), 313 (11), 296 (8), 254 (13), 236 (11), 163 (6), 121 (17), 91 (100), 65 (9), 43 (81). Найдено, %: С 63.79; Н 6.15; N 3.11. C₂₂H₂₅NO₇. Вычислено, %: С 63.61; Н 6.07; N 3.37.

Изомер **2fB**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.34 (3H, с, CH₃); 1.99 (3H, с, COCH₃); 2.03 (3H, с, COCH₃); 3.20 (1H, д, J = 5.5, H-7); 3.63 (3H, с, OCH₃); 3.54–3.62 (1H, м, H-3); 3.79–3.83 (1H, м, H-3); 4.35 (1H, д, J = 14.9) и 4.58 (1H, д, J = 14.9, NCH₂); 4.96 (1H, к, J = 5.5, H-6); 5.47–5.50 (1H, м, H-5); 5.52–5.54 (1H, м, H-4), 7.15–7.31 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), δ , м. д.: 20.8 и 20.9 (CH₃); 22.5 (CH₃); 46.4 (C-7); 47.6 (NCH₂); 49.1 (C-7a); 51.8 (C-3); 52.5 (OCH₃); 64.7 (C-5); 67.8 (C-6); 119.1 (C-4); 128.4; 128.8; 128.9 (C Ph); 135.8 (C-3a); 139.2 (C-1 Ph); 170.1; 170.2 и 170.4 (OC=O); 174.7 (NC=O). Масс-спектр, m/z (I_{OTH} , %): 415 [M]⁺ (3), 355 (5), 296 (5), 280 (4), 254 (11), 236 (7), 163 (3), 121 (11), 91 (100), 77 (6), 43 (96).

Фенилизоиндолин-1-оны 3а,b (общая методика). К раствору 3.5 ммоль 3а,6-эпоксиизоиндолона 1а,b в 10 мл уксусного ангидрида прибавляют 1.1 мл (8.7 ммоль) BF₃·Et₂O, перемешивают 1 сут при комнатной температуре (контроль TCX). Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, нейтрализуют водным раствором NaHCO₃, экстрагируют CHCl₃ (3×20 мл). Экстракт сушат безв. MgSO₄. Остаток после отгонки CHCl₃ растирают в эфире. Образующийся порошок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Получают 2-фенилизоиндолоны **За**,b в виде бесцветных кристаллов.

2-Фенилизоиндолин-1-он (3а). Выход 0.50 г (68%). Бесцветные волокнистые кристаллы, т. пл. 143–144 °C (ЕtOAc–гексан). ИК спектр, v, см⁻¹: 1689 (N–С=O). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.86 (2H, с, H-3); 7.18 (1H, т, *J* = 7.3, H-4 Ph); 7.43 (2H, д. д, *J* = 7.3, *J* = 8.5, H-3.5 Ph); 7.50 (1H, т, *J* = 7.3, H-6); 7.52 (1H, д, *J* = 8.2, H-4); 7.59 (1H, д. д. д, *J* = 0.9, *J* = 7.3, *J* = 8.2, H-5); 7.87 (2H, д. д, *J* = 0.9, *J* = 8.5, H-2.6 Ph); 7.92 (1H, д, *J* = 7.3, H-7). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц), δ , м. д.: 50.8 (C-3); 119.6 (C-2,6 Ph); 122.7 (C Ar); 124.3 (C-4 Ph); 124.6 (C Ar); 128.5 (C Ar); 129.3 (C-3,5 Ph); 132.2; 132.8; 139.6; 140.2 (C Ar); 167.6 (C-1 Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 209 [M]⁺ (85), 180 (42), 152 (21), 132 (10), 104 (53), 89 (57), 77 (100), 63 (33), 51 (31), 39 (18). Найдено, %: C 80.49; H 5.08; N 6.91. С₁₄Н₁₁NO. Вычислено, %: C 80.36; H 5.30; N 6.69.

6-Метил-2-фенилизоиндолин-1-он (3b). Бесцветные волокнистые кристаллы. Выход 0.32 г (41%), т. пл. 190–191 °С (ЕtOAc–гексан). ИК спектр, v, см⁻¹: 1680 (N–С=O). Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, с, СН₃); 4.78 (2H, с, H-3); 7.16 (1H, т, *J* = 7.6, H-4 Ph); 7.38 (2H, с, H-4,5); 7.41 (2H, т, *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.71 (1H, с, H-7); 7.85 (2H, д, *J* = 7.6, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц), δ , м. д.: 21.5 (СН₃); 50.6 (С-3); 119.4 (С-2,6 Ph); 122.4 (С Ar); 124.3 (С-4 Ph); 124.4 (С Ar); 129.2 (С-3,5 Ph); 133.2; 133.4; 137.4; 138.5; 139.7 (С Ar); 167.8 (С-1 Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 223 [М]⁺ (100), 208 (29), 194 (43), 165 (6), 130 (7), 104 (16), 91 (15), 77 (40), 63 (8), 51 (9). Найдено, %: С 80.99; H 5.55; N 6.69. С₁₅Н₁₃NO. Вычислено, %: С 80.69; H 5.87; N 6.27.

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-Bel_а) и программы "Молекулярная и клеточная биология" Президиума Российской академии наук.

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории Центра прецизионных инструментальных методов анализа "ПРИМА" ЦКП РУДН за проведение спектральных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. S. Woo, B. A. Keay, Synthesis, 669 (1996).
- 2. M. Lautens, E. Fillion, J. Org. Chem., 63, 647 (1998).
- 3. C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, Tetrahedron, 53, 14179 (1997).
- 4. C. S. Schindler, E. M. Carreira, *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 3222 (2009).
- 5. Y.-P. Xue, W.-D. Z. Li, J. Org. Chem., 76, 57 (2011).
- A. D. Mance, B. Borovička, K. Jacopčić, G. Pavlović, I. Leban, J. Heterocycl. Chem., 39, 277 (2002).

- A. Ilyin, V. Kysil, M. Krasavin, I. Kurashvili, A. V. Ivachtchenko, J. Org. Chem., 71, 9544 (2006).
- 8. А. В. Варламов, Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, Н. В. Сидоренко, А. И. Чернышев, Д. Г. Грудинин, *XГС*, 27 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 22 (2004).]
- F. I. Zubkov, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, V. N. Khrustalev, S. V. Gozun, E. V. Boltukhina, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, 67, 9148 (2011).
- A. Padwa, K. R. Crawford, C. S. Straub, S. N. Pieniazek, K. N. Houk, J. Org. Chem., 71, 5432 (2006).
- 11. L. Sader-Bakaouni, O. Charton, N. Kunesch, F. Tillequin, Tetrahedron, 54, 1773 (1998).
- 12. A. Padwa, T. S. Reger, Can. J. Chem., 78, 749 (2000).
- 13. M. E. Jung, L. J. Street, Tetrahedron Lett., 26, 3639 (1985).
- 14. I. N. N. Namboothiri, M. Ganesh, S. M. Mobin, M. Cojocaru, J. Org. Chem., 70, 2235 (2005).
- 15. J. E. Hernández, S. Fernández, G. Arias, Synth. Commun., 18, 2055 (1988).
- P. S. Sarang, A. A. Yadav, P. S. Patil, U. M. Krishna, G. K. Trivedi, M. M. Salunkhe, Synthesis, 1091 (2007).
- 17. A. A. Mir, V. V. Mulwad, G. K. Trivedi, J. Heterocycl. Chem., 47, 214 (2010).
- 18. Ф. И. Зубков, Е. В. Никитина, А. В. Варламов, Успехи химии, 74, 707 (2005). [Russ. Chem. Rev., 74, 639 (2005).]
- 19. G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., A64, 112 (2008).
- В. П. Зайцев, Н. М. Михайлова, И. К. Айриян, Е. В. Галкина, В. Д. Голубев, Е. В. Никитина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *XГС*, 538 (2012).

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия, e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru Поступило 17.01.2012

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

⁶ Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова, 32, Москва 119991, Россия e-mail: novikovfff@bk.ru