

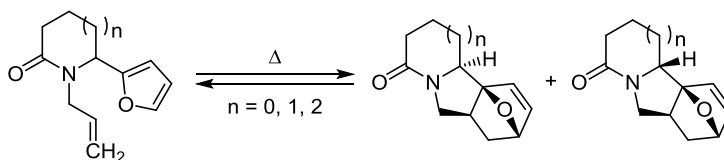
Внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение в *N*-аллил- и *N*-пропаргил- α -фуриллактамах

Дмитрий С. Поплевин¹, Евгения В. Никитина¹, Владимир П. Зайцев¹,
Алексей В. Варламов¹, Сантош Г. Тилве², Федор И. Зубков^{1*}

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия. e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

² Университет Гоа,
Плато Талейгао, Гоа 403206, Индия; e-mail: stilve@unigoa.ac.in

Поступило 28.08.2017
Принято после доработки 27.01.2018



Выяснено влияние размера азотсодержащего цикла в *N*-аллил- и *N*-пропаргил- α -фуриллактамах, а также природы непредельного заместителя при атоме азота на возможность термического внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения кратной связи к фурановому циклу. Показано, что при температурах от 140 до 230 °С *N*-аллил- γ -(α -фурил)бутиролактамы остаются неизменными. Замещенные δ -валеро- и ϵ -капролактамы претерпевают частичную циклизацию по Дильсу–Альдеру, образуя таутомерные смеси, содержащие открытую (исходное) и циклическую (диастереомерные 3а,6-эпоксизоиндолы, аннелированные с азациклом) формы в соотношении от 19:81 до 55:45. *N*-Пропаргил- α -фуриллактамы, вне зависимости от размера цикла и температуры проведения синтеза, в термическую реакцию IMDAF не вступают.

Ключевые слова: лактамы, фуран, эпоксиизоиндолы, внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение, реакция IMDAF.

Аннелированные и замещенные лактамы широко распространены в растительном мире и являются структурными элементами соединений, проявляющих антибиотическую, противоопухолевую, противовоспалительную, противогрибковую, противомикробную, антиагрегантную, цитотоксическую и другие виды биологической активности.¹ Это заставляет химиков разрабатывать новые более эффективные пути синтеза природных соединений, их производных и фармакофорных веществ, включающих в свой состав циклические амиды, с целью получения все более действенных лекарственных препаратов.

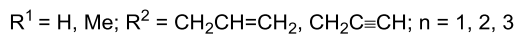
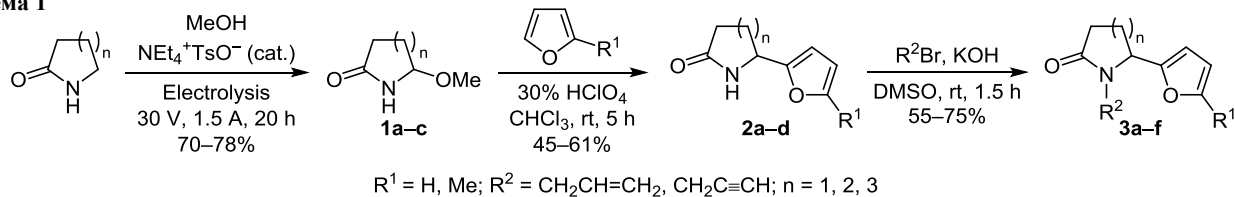
В настоящей работе исследуется внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера фуранов, содержащих непредельный фрагмент (реакция IMDAF, от англ. IntraMolecular Diels–Alder reaction of Furan), для синтеза новых потенциально биологически активных гетероциклов, объединяющих в своем составе два привилегированных скаффолда – лактамный и изоиндольный. В качестве объектов нами были выбраны производные продуктов крупнотоннажного синтеза: γ -бутиролактама, δ -валеролактама и ϵ -капролактама, которые входят в состав широко известных лекарственных препаратов.

Отметим, что реакция Дильса–Альдера в ряду фурана и ее тандемные варианты (например, последовательное *N*-ацилирование / [4+2]-циклоприсоединение в 2-аминофуранах и фурфуриламинах) хорошо освещены в литературных источниках, однако подавляющее число превращений в обзорах² описывает циклоприсоединение либо активированных донорными заместителями фуранов к различным диенофилам, либо, наоборот, активированных электроноакцепторными группами диенофилов к фуранам.

Таким образом, помимо упомянутой выше утилитарной задачи нами преследовалась и теоретическая цель – оценить перспективы использования таких слабых диенофилов, как аллильный и пропаргильный заместители в реакции IMDAF с неактивированными фуранами. Литературные источники по превращениям такого типа немногочисленны.³

α -Метоксизамещенные γ -бутиролактамы, δ -валеролактамы и ϵ -капролактамы **1a–c** были получены по описанной методикой⁴ электролизом соответствующих циклических амидов в MeOH в электрохимической ячейке с графитовыми электродами.^{4d} В качестве фонового электролита был использован инертный в

Схема 1



этих условиях *para*-толуолсульфонат тетраэтил-аммония (схема 1).

После удаления растворителя метоксипроизводные **1** очищались колоночной хроматографией на SiO_2 и далее использовались в реакции с фураном или сильваном. Наилучшим катализатором электрофильного замещения из всех опробованных нами оказалась HClO_4 . При использовании других катализаторов (*p*-TsOH, HCl и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) выходы целевых α -фурил-лактамов **2** были ниже.⁵

Замещенные фураны **2** после хроматографической очистки выделены со средними выходами в виде вязких бесцветных масел (табл. 1). В их спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов фуранового цикла в области 5.86–7.37 м. д. с КССВ $J_{3,4} = 2.0\text{--}3.0$, $J_{5,4} = 1.7\text{--}2.0$ Гц, а также сигнал протона группы CH азацикла в виде триплета или дублета дублетов при 3.92–4.78 м. д. с КССВ $J = 5.1\text{--}7.6$ Гц.

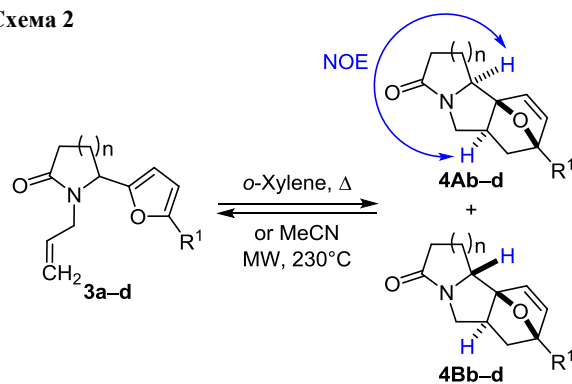
Алкилирование α -фуриллактамов **2** аллилбромидом или пропаргилбромидом проводилось по стандартной методике⁶ в ДМСО в присутствии KOH при комнатной температуре. При этом были получены *N*-алкил-производные **3** (схема 1, табл. 1). В спектрах ЯМР ^1H *N*-аллилзамещенных соединений **3a–d** дополнительно регистрируются сигналы протонов неопределенного фрагмента в области 4.6–5.8 м. д. (КССВ $^2J = 1.3\text{--}1.5$, $^3J = 10.3\text{--}11.2$ и $16.9\text{--}17.1$ Гц), а в спектрах *N*-пропаргил-производных **3e,f** – триплет при 2.1–2.3 м. д. ($^4J = 2.1\text{--}2.5$ Гц). Полученные таким образом *N*-алкил-фураны **3** были испытаны нами в реакции термического внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения.

Для отработки условий реакции IMDAF нами был выбран 1-аллил-6-(фуран-2-ил)пиперидин-2-он (**3b**) (схема 2). После его кипячения в *o*-ксилоле в течение 5 ч, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , образуется смесь исходного соединения **3b** и двух циклических изомеров **4Ab/4Bb** в соотношении 41:30:29 (табл. 2). Более продолжительное (8 ч) кипячение этой смеси в *o*-ксилоле не приводит к изменению таутомерного состава, однако сопровождается постепенным накоплением неидентифицированных продуктов полимерного строения. Нагревание пиперидона **3b** в MeCN в условиях микроволнового облучения (230 °C, 10–11 бар, 30 мин) смещает равновесие в сторону циклических форм **4Ab/4Bb**. По данным спектроскопии ЯМР ^1H растворов в CDCl_3 при комнатной температуре, суммарное содержание циклических форм повышается до 81%, против 59%, образующихся в *o*-ксилоле. Таким образом, равновесное состояние реакционных смесей достигается быстрее в микроволновом реакторе, и все последующие эксперименты проводились в нем.

Таблица 1. Условия синтеза и выходы соединений **1a–c**, **2a–d**, **3a–f**

Соединение	n	R ¹	R ²	Выход, %
1a	1	–	–	70
1b	2	–	–	78
1c	3	–	–	73
2a	1	H	–	45
2b	2	H	–	51
2c	2	Me	–	57
2d	3	Me	–	61
3a	1	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	72
3b	2	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	62
3c	2	Me	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	75
3d	3	Me	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	55
3e	2	H	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	75
3f	2	Me	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	71

Схема 2



Воздействие на *N*-аллилпроизводные **3c,d** микроволнового излучения в аналогичных условиях также приводит к равновесным смесям продуктов **3c/4Ac/4Bc** и **3d/4Ad/4Bd**. При этом ни наличие метильной группы в положении 5 фуранового цикла, ни увеличение размера азотистого цикла не сказывается заметно на положении таутомерного равновесия.

Для исследования зависимости состава продуктов реакции внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения в *N*-аллил-6-(5-метилфуран-2-ил)пиперидин-2-оне **3c** от температуры нами были выполнены эксперименты с использованием динамического ЯМР ^1H (сопроводительные материалы). Было установлено, что реакция IMDAF с заметной скоростью начинается при температуре более 50 °C. После выдерживания реакционной смеси в ампуле ЯМР спектрометра в течение

Таблица 2. Составы таутомерных смесей соединений **3** и **4** в растворах CDCl₃ при 22 °С на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H

Исходное соединение	n	R ¹	Условия	Соотношение изомеров, %
3a	1	H	<i>o</i> -ксилол* MW**	3a/4Aa/4Ba 100:0:0 100:0:0
3b	2	H	<i>o</i> -ксилол* MW**	3b/4Ab/4Bb 41:30:29 19:21:60
3c	2	Me	MW** C ₂ D ₂ Cl ₄ *** C ₂ D ₂ Cl ₄ * ⁴	3c/4Ac/4Bc 55:13:32 85:4:11 55:13:32
3d	3	Me	MW**	3d/4Ad/4Bd 49:14:35

* Кипячение в *o*-ксилоле, 5 ч.

** Микроволновое облучение в MeCN, 230 °С, 10–11 бар, 30 мин.

*** Нагревание в ампуле ЯМР в 1,2-дидейтеро-1,1,2,2-тетрахлорэтаноле при 80 °С в течение 5 мин.

*⁴ Нагревание в ампуле ЯМР в 1,2-дидейтеро-1,1,2,2-тетрахлорэтаноле при 140 °С в течение 8 ч.

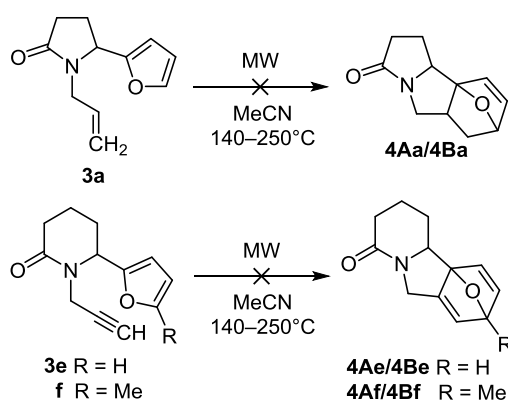
5 мин при 80 °С содержание соединений **3c/4Ac/4Bc** в растворе CDCl₂–CDCl₂ составило 85:4:11. Нагревание при 140 °С в течение 5 мин изменяет соотношение до 71:9:20. Полностью при 140 °С равновесие устанавливается за 8 ч, достигая соотношения компонентов **3c/4Ac/4Bc** = 55:13:32. Это соотношение изомеров сохраняется при охлаждении образца в датчике спектрометра ЯМР до комнатной температуры. Интересно отметить, что точно такое соотношение изомерных **3c/4Ac/4Bc** фиксируется при проведении реакции в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 230 °С (табл. 2).

Попытки разделения полученных таким образом изомерных смесей **3/4A/4B** методами кристаллизации или колоночной хроматографии на SiO₂ приводили к выделению в индивидуальном виде лишь цепной формы **3**. Циклоаддукты **4A/4B** в чистом виде выделить не удавалось, они всегда оказывались загрязненными примесью открытой формы **3**. Это дает основание полагать, что в процессе хроматографирования или при умеренном нагревании растворов аддуктов **4A/4B** наблюдается ретрореакция Дильса–Альдера с образованием более термодинамически стабильного исходного соединения **3**.

Отнесение сигналов в спектрах смесей изомеров **4** к ряду **A** или **B** проводилось на основании данных двумерных спектров ЯМР и по аналогии с родственными соединениями.⁷ В частности, для аннелированных эпоксиизоиндолов **4A** в спектрах ЯЭО наблюдается кросс-пик между пространственно сближенными протонами групп СН, обозначенными синим цветом на схеме 2. В ряду изомеров **4B** такой кросс-пик отсутствует. Сигнал протона группы NCH в виде дублета дублетов регистрируется при 3.72 (соединение **4Bb**), 3.91 (соединение **4Bc**), 4.57 (соединение **4Bd**) и 3.93 (соединение **4Ab**), 3.82 (соединение **4Ac**), 4.54 м. д. (соединение **4Ad**) (KCCB ³J = 3.2–3.5, ³J = 11.0–11.5 Гц),

а сигнал протона фрагмента CH₂CH=CH₂ тех же соединений в виде мультиплета находится в области 1.88–2.15 м. д.

5-Фурилпирролидинон **3a** как при нагревании в *o*-ксилоле, так и в условиях микроволнового облучения (230–250 °С, 10–13 бар) не претерпевает внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения (схема 3). Методом спектроскопии ЯМР ¹H в реакционной смеси не удалось обнаружить даже следов аддуктов Дильса–Альдера **4Aa/4Ba**. По-видимому, это связано с высоким конформационным напряжением, которое возникает при аннелировании четырех пятичленных циклов в продуктах циклоприсоединения. Литературные примеры построения подобных конденсированных систем при помощи реакции IMDAF относительно редки,⁸ и во всех случаях для успешного протекания реакции необходимо наличие в пирролидиновом цикле дополнительного гетероатома (*S*, *O* или *N*), повышающего конформационную подвижность как исходных, так и образующихся систем.

Схема 3

Известно, что в реакциях циклоприсоединения тройная связь менее активна, чем двойная. Для успешного протекания реакции IMDAF в случае алкинилфуранов, как правило, необходимы электроноакцепторные заместители при тройной связи,⁹ хотя имеются и исключения.¹⁰

N-Пропаргил-6-фурилпиперидиноны **3e, f** в условиях микроволнового облучения при температурах до 250 °С лишь постепенно осмолются. Согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H, в полученных реакционных смесях отсутствуют продукты внутримолекулярного циклоприсоединения – соединения **4**.

Таким образом, в настоящей работе показано, что *N*-аллил- α -фуриллактамы с размером азотистого цикла больше 5 атомов вступают в реакцию IMDAF с образованием таутомерных смесей, содержащих исходные *N*-аллилпроизводные наряду с аддуктами реакции Дильса–Альдера. *N*-Пропаргил- α -фуриллактамы, вне зависимости от размера азацикла, и 5-членные лактамы не способны к термическому внутримолекулярному [4+2]-циклоприсоединению вплоть до температуры 250 °С даже в условиях микроволнового облучения.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе JEOL JNM-ECA600 (600 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 600 (151 МГц) в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных протонов дейтерированного растворителя (δ 77.4 м. д.) или мультиплета $\text{DMCO-}d_6$ (δ 40.0 м. д.). Соотношение продуктов в смесях определено по спектрам ЯМР ^1H , как отношение интегральных интенсивностей сигналов однотипных протонов. Для кинетических экспериментов ЯМР ^1H использован 1,2-дидейтеро-1,1,2,2-тетрахлорэтан ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$), в качестве внутреннего стандарта использован остаточный пик растворителя $\text{C}_2\text{D}_2\text{HCl}_4$ (δ 5.89 м. д.). Масс-спектры записаны на масс-спектрометре Thermo Trace DSQ (ионизация ЭУ, 70 эВ, температура в источнике 200 °С, прямой ввод) или хромато-масс-спектрометре Thermo DSQ II – Focus GC (ионизация ЭУ, 70 эВ, температура в источнике 200 °С, газ носитель – гелий, колонка RTX-5MS). Элементный анализ осуществлен на CHNS-анализаторе Euro Vector EA 3000. Температуры плавления определены на приборе SMP 30 в открытых капиллярах и не исправлены. Для ТСХ использованы пластины Sorbfil ПТСХ-АФ-А, проявление парами иода или раствором KMnO_4 . Реактивы фирмы Acros Organics и Alfa Aesar использованы без дополнительной очистки, растворители перед синтезом перегнаны.

Синтез α -метоксилактамов 1a–c (общая методика). К раствору 0.2 моль коммерчески доступных лактамов в 150 мл MeOH добавляют 3.0 г (0.007 моль) фонового электролита – *n*-толуолсульфоната тетраэтиламмония. При охлаждении до 10–20 °С и постоянном перемешивании пропускают электрический ток через графитовые электроды силой 1.5 А и напряжением 30 В. Используют четыре электрода диаметром 5 мм, площадь погруженной в раствор части составляет $6.9 \cdot 10^3 \text{ мм}^2$. Устройство электрохимической ячейки описано в литературе.^{4d} В этих условиях электролиз занимает ~20 ч. Затем MeOH удаляют при пониженном давлении, а продукты очищают колоночной хроматографией на силикагеле (толщина слоя колонки 20 см, размер частиц 0.035–0.07 мм, элюент гексан и EtOAc -гексан, 1:3). Характеристики полученных соединений **1a–c** совпадают с приведенными в литературе.¹¹

5-Метоксипирролидин-2-он (1a). Выход 16.1 г (70%), светло-желтое масло, R_f 0.46 (EtOAc -гексан, 1:4) (R_f 0.65 (EtOAc -гексан, 1:3)^{11a}).

6-Метоксипиперидин-2-он (1b). Выход 20.1 г (78%), бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 110–112 °С (гексан-EtOAc) (т. пл. 114–115 °С (EtOAc)^{11d}).

7-Метоксиазепан-2-он (1c). Выход 20.9 г (73%), светло-желтое масло, R_f 0.39 (EtOAc -гексан, 1:4) (R_f 0.55 (EtOAc -гексан, 1:3)^{11a}).

Синтез α -фуриллактамов 2a–d (общая методика). При перемешивании к раствору 0.045 моль соответ-

ствующего α -метоксилактама **1a–c** в 60 мл CHCl_3 последовательно добавляют 0.55 моль фурана или сивьяна и 40 мл 30% водного раствора HClO_4 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч (контроль ТСХ), нейтрализуют 10% водным раствором NH_3 , органический слой отделяют и водную фазу экстрагируют CHCl_3 ($2 \times 50 \text{ мл}$). Органические вытяжки объединяют и осушают (MgSO_4). После фильтрации и упаривания экстракта, продукты очищают колоночной хроматографией на силикагеле (толщина слоя колонки 20 см, размер частиц 0.035–0.07 мм, элюент гексан и EtOAc -гексан, 1:3).

5-(Фуран-2-ил)пирролидин-2-он (2a).¹² Выход 3.10 г (45%), желтое масло, R_f 0.65 (EtOAc -гексан, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1580 (N-C=O), 3370 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18–2.25 (1H, м, 4- CH_2) и 2.34–2.40 (1H, м, 4- CH_2); 2.43–2.52 (2H, м, 3- CH_2); 4.78 (1H, д, $J = 5.1$, $J = 7.6$, 5-CH); 6.22 (1H, уш. д, $J = 3.0$, H-3 Fur); 6.32 (1H, д, $J = 2.0$, $J = 3.0$, H-4 Fur); 7.13 (1H, уш. с, NH), 7.37 (1H, д, $J = 2.0$, H-5 Fur). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.9; 29.9; 51.7; 106.0; 110.3; 142.4; 154.7; 178.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 151 [$\text{M}]^+$ (7), 146 (12), 134 (17), 133 (20), 122 (11), 106 (24), 94 (100), 79 (23), 77 (27), 66 (26), 39 (67). Найдено, %: C 63.40; H 5.90; N 9.20. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 63.58; H 6.00; N 9.37.

6-(Фуран-2-ил)пиперидин-2-он (2b). Выход 3.81 г (51%), бледно-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 85–86 °С (EtOAc -гексан), R_f 0.61 (EtOAc -гексан, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1581 (N-C=O), 3369 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.77–1.83 (1H, м, 4- CH_2); 1.83–1.95 (2H, м, 5- CH_2); 2.06–2.15 (1H, м, 4- CH_2); 2.38–2.44 (2H, м, 3- CH_2); 4.63 (1H, т, $J = 6.6$, 6-CH); 6.22 (1H, д, $J = 3.0$, H-3 Fur); 6.27 (1H, уш. с, NH); 6.33 (1H, д, $J = 1.7$, $J = 3.0$, H-4 Fur); 7.37 (1H, д, $J = 1.7$, H-5 Fur). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.0; 27.4; 31.3; 50.8; 106.6; 110.4; 143.6; 154.3; 172.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 165 [$\text{M}]^+$ (6), 160 (20), 148 (19), 147 (29), 136 (19), 120 (30), 108 (97), 93 (20), 91 (29), 80 (31), 53 (56), 49 (31). Найдено, %: C 65.61; H 6.80; N 8.31. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 65.44; H 6.71; N 8.48.

6-(5-Метилфуран-2-ил)пиперидин-2-он (2c). Выход 4.80 г (57%), желтое вязкое масло, R_f 0.51 (EtOAc -гексан, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : широкая полоса 1599–1615 (N-C=O), 3415 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.76–1.79 (1H, м, 5- CH_2); 1.87–1.95 (2H, м, 4- CH_2); 2.02–2.11 (1H, м, 5- CH_2); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.38–2.44 (2H, м, 3- CH_2); 4.56 (1H, т, $J = 6.7$, 6-CH); 5.90 (1H, уш. д, $J = 3.0$, H-4 Fur); 6.08 (1H, д, $J = 3.0$, H-3 Fur); 6.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5; 19.0; 27.5; 31.4; 51.0; 106.1; 106.8; 151.9; 152.8; 172.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 179 [$\text{M}]^+$ (15), 174 (31), 162 (25), 161 (21), 150 (19), 134 (25), 122 (81), 107 (22), 105 (36), 94 (38), 67 (45), 63 (22), 49 (19). Найдено, %: C 66.85; H 7.37; N 7.95. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 67.02; H 7.31; N 7.82.

7-(5-Метилфуран-2-ил)азепан-2-он (2d). Выход 5.32 г (61%), желтое масло, R_f 0.49 (EtOAc -гексан, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1602 (N-C=O), 3410 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (сигнал группы NH в спектре не наблюдается): 1.33–1.36 (1H, м, 5- CH_2); 1.64–1.70 (2H,

м, 4,5-CH₂); 1.94–1.98 (1H, м, 4-CH₂); 2.19–2.26 (7H, м, 3,6-CH₂, CH₃); 3.92 (1H, т, *J* = 6.8, 7-CH); 5.86 (1H, д, *J* = 3.0, H-4 Fur); 5.92 (1H, д, *J* = 3.0, H-3 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6; 25.3; 27.1; 32.7; 35.8; 38.9; 106.0; 106.2; 150.7; 153.9; 176.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 193 [M]⁺ (12), 187 (2), 176 (11), 175 (100), 173 (4), 131 (6), 95 (5), 91 (6), 77 (5), 55 (4), 44 (11), 43 (30). Найдено, %: С 68.43; Н 7.90; N 7.27. C₁₁H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 68.31; Н 7.72; N 7.39.

Синтез *N*-аллил- и пропаргилзамещенных лактамов 3а–f (общая методика). К суспензии 1.42 г (0.024 моль) КОН в 12 мл ДМСО последовательно добавляют 0.006 моль соответствующего фурилзамещенного лактама **2** и 0.012 моль аллил- или пропаргилбромида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. К полученному раствору добавляют 120 мл воды и образовавшуюся эмульсию экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 50 мл). Органические вытяжки объединяют, сушат (MgSO₄) и упаривают. Полученные продукты очищают хроматографией на силикагеле (толщина слоя 30 см, размер частиц 0.035–0.07 мм, элюент гексан и EtOAc–гексан, 1:2).

1-Аллил-5-(фуран-2-ил)пирролидин-2-он (3а). Выход 0.83 г (72%), вязкое бледно-коричневое масло, *R*_f 0.45 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1617 (N–C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.17–2.23 (1H, м, 4-CH₂); 2.32–2.38 (1H, м, 4-CH₂); 2.46 (1H, д. д. д, *J* = 6.4, *J* = 9.8, *J* = 16.8, 3-CH₂); 2.63–2.69 (1H, д. д. д. д, *J* = 1.0, *J* = 6.4, *J* = 9.8, *J* = 16.8, 3-CH₂); 3.24 (1H, д. д. д, *J* = 1.0, *J* = 7.6, *J* = 15.1, CH₂CH=CH₂); 4.25–4.28 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 4.68 (1H, д. д, *J* = 4.5, *J* = 8.6, 5-CH); 5.08 (1H, д. к, *J* = 17.1, *J* = 1.5, CH=CH₂); 5.13 (1H, д. к, *J* = 10.2, *J* = 1.5, CH=CH₂); 5.60–5.67 (1H, м, CH=CH₂); 6.24 (1H, д, *J* = 3.3, H-3 Fur); 6.34 (1H, д. д, *J* = 3.3, *J* = 1.5, H-4 Fur); 7.39 (1H, д, *J* = 1.5, H-5 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.6; 30.3; 43.4; 55.0; 108.3; 110.3; 117.9; 132.2; 142.8; 152.8; 174.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 191 [M]⁺ (2), 135 (4), 134 (8), 108 (32), 94 (46), 79 (84), 77 (51), 66 (30), 55 (25), 41 (100). Найдено, %: С 69.08; Н 6.90; N 7.25. C₁₁H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 69.22; Н 6.81; N 7.46.

1-Аллил-6-(фуран-2-ил)пиперидин-2-он (3б). Выход 0.76 г (62%), бледно-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 102–102.5 °С (гексан–EtOAc), *R*_f 0.38 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1610 (N–C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.70–1.74 (1H, м, 4-CH₂); 1.84–1.90 (1H, м, 4-CH₂); 1.97–2.03 (1H, м, 5-CH₂); 2.07–2.13 (1H, м, 5-CH₂); 2.44 (1H, д. д. д, *J* = 6.6, *J* = 10.3, *J* = 16.9, 3-CH₂); 2.52 (1H, д. т, *J* = 10.3, *J* = 5.0, 3-CH₂); 3.21 (1H, д. д. д. д, *J* = 0.8, *J* = 7.4, *J* = 15.3, *J* = 8.3, CH₂CH=CH₂); 4.62 (1H, т, *J* = 5.0, 6-CH); 4.68–4.73 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 4.92 (1H, д. к, *J* = 16.9, *J* = 1.5, CH=CH₂); 5.28 (1H, д. к, *J* = 10.3, *J* = 1.5, CH=CH₂); 5.42 (1H, м, CH=CH₂); 6.34 (1H, д, *J* = 3.1, H-4 Fur); 6.38 (1H, д. д, *J* = 1.7, *J* = 3.1, H-3 Fur); 7.53 (1H, д. д, *J* = 0.8, *J* = 1.7, H-5 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.8 (C-4); 32.0 (C-5); 35.1 (C-3); 47.5 (C-1 Allyl); 54.2 (C-6); 107.5 (C-3 Fur); 110.2 (C-4 Fur); 117.1 (C-3 Allyl); 132.8 (C-2 Allyl); 142.2 (C-5 Fur); 153.7 (C-2 Fur), 170.0

(NCO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 205 [M]⁺ (3), 146 (2), 133 (4), 106 (7), 94 (24), 79 (11), 77 (16), 55 (25), 42 (29), 39 (100). Найдено, %: С 70.15; Н 7.21; N 7.03. C₁₂H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 70.22; Н 7.37; N 6.82.

1-Аллил-6-(5-метилфуран-2-ил)пиперидин-2-он (3с). Выход 0.99 г (75%), бледно-коричневое масло, *R*_f 0.42 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1622 (N–C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.70–1.72 (1H, м, 4-CH₂); 1.88–1.90 (1H, м, 4-CH₂); 1.97–2.00 (1H, м, 5-CH₂); 2.07–2.09 (1H, м, 4-CH₂); 2.26 (3H, с, CH₃); 2.42 (1H, д. д. д, *J* = 6.4, *J* = 10.1, *J* = 16.4, 3-CH₂); 2.51 (1H, д. т, *J* = 10.5, *J* = 5.1, 3-CH₂); 3.21 (1H, д. д. д. д, *J* = 0.7, *J* = 7.5, *J* = 8.5, *J* = 15.2, CH₂CH=CH₂); 4.54 (1H, т, *J* = 5.0, 6-CH); 4.68–4.71 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 5.06 (1H, д. к, *J* = 16.6, *J* = 1.4, CH=CH₂); 5.12 (1H, д. к, *J* = 10.4, *J* = 1.4, CH=CH₂); 5.69–5.75 (1H, м, CH=CH₂); 5.90 (1H, д, *J* = 3.1, H-4 Fur); 6.02 (1H, д, *J* = 3.1, H-3 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6; 23.8; 35.9; 39.9; 49.6; 51.0; 54.3; 96.0; 98.9; 106.1; 133.4; 151.7; 168.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 219 [M]⁺ (12), 204 (1), 176 (6), 148 (8), 136 (19), 122 (32), 108 (100), 107 (40), 95 (14), 81 (19), 79 (25), 77 (22), 65 (13), 56 (19), 55 (44), 41 (54). Найдено, %: С 71.05; Н 7.97; N 6.14. C₁₃H₁₇NO₂. Вычислено, %: С 71.21; Н 7.81; N 6.39.

1-Аллил-7-(5-метилфуран-2-ил)азепан-2-он (3д). Выход 0.76 г (55%), бледно-коричневое масло, *R*_f 0.38 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1644 (N–C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32–1.35 (1H, м, 5-CH₂); 1.64–1.72 (1H, м, 5-CH₂); 2.00–2.06 (1H, м, 4-CH₂); 2.07–2.19 (1H, м, 4-CH₂); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.30–2.38 (2H, м, 6-CH₂); 2.40–2.50 (2H, м, 3-CH₂); 3.23 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 15.4, CH₂CH=CH₂); 4.54 (1H, т, *J* = 4.6, 7-CH); 4.68–4.71 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 5.06–4.69 (1H, д. к, *J* = 16.3, *J* = 1.3, CH=CH₂); 5.16 (1H, д. к, *J* = 10.7, *J* = 1.3, CH=CH₂); 5.78–5.82 (1H, м, CH=CH₂); 5.85 (1H, д, *J* = 3.0, H-3 Fur); 5.91 (1H, уш. д, *J* = 3.0, H-4 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.9; 19.2; 23.8; 27.2; 36.7; 43.3; 59.1; 109.2; 116.4; 117.1; 141.6; 150.7; 153.9; 172.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 233 [M]⁺ (10), 190 (16), 162 (18), 150 (10), 136 (32), 122 (90), 121 (35), 109 (21), 95 (15), 93 (15), 91 (32), 79 (11), 70 (25), 69 (50), 55 (34), 41 (25). Найдено, %: С 71.75; Н 7.99; N 6.24. C₁₄H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 72.07; Н 8.21; N 6.00.

1-(Проп-2-ин-1-ил)-6-(фуран-2-ил)пиперидин-2-он (3е). Выход 0.91 г (75%), коричневое масло, *R*_f 0.44 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1678 (N–C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.73–1.77 (1H, м, 4-CH₂); 1.88–1.92 (1H, м, 4-CH₂); 2.08–2.13 (2H, м, 5-CH₂); 2.18 (1H, т, *J* = 2.5, C≡CH); 2.43–2.55 (2H, м, 3-CH₂); 3.39 (1H, д. д, *J* = 2.5, *J* = 17.4, NCH₂); 4.91 (1H, т, *J* = 5.1, 6-CH); 4.94 (1H, д. д, *J* = 2.5, *J* = 17.4, NCH₂); 6.22 (1H, уш. д, *J* = 3.3, H-3 Fur); 6.34 (1H, д. д, *J* = 2.0, *J* = 3.3, H-4 Fur); 7.39 (1H, уш. д, *J* = 2.0, H-5 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.1; 28.6; 32.2; 33.9; 54.2; 71.7; 78.8; 108.0; 110.3; 142.5; 152.9; 170.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 203 [M]⁺ (6), 202 (16), 175 (5), 174 (11), 160 (1), 133 (20), 122 (11), 106 (24), 94 (100), 77 (22), 66 (24), 55 (27), 39 (65). Найдено, %: С 71.07; Н 6.39; N 6.97. C₁₂H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 70.92; Н 6.55; N 6.79.

6-(5-Метилфуран-2-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-он (3f). Выход 0.92 г (71%), коричневое масло, R_f 0.39 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (N–C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.70–1.75 (1H, м, 4-CH₂); 1.91–1.94 (1H, м, 4-CH₂); 2.06–2.11 (1H, м, 5-CH₂); 2.20 (1H, т, $J = 2.5$, C≡CH); 2.27 (3H, с, CH₃); 2.40–2.56 (3H, м, 3,5-CH₂); 3.41 (1H, д, д, $J = 2.5$, $J = 17.1$, NCH₂); 4.81 (1H, т, $J = 5.1$, 6-CH); 4.92 (1H, д, д, $J = 2.5$, $J = 17.1$, NCH₂); 5.91 (1H, д, кв, $J = 3.0$, $J = 1.0$, H-4 Fur); 6.09 (1H, уш. д, $J = 3.0$, H-3 Fur). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 18.2; 28.7; 32.2; 33.8; 54.3; 71.6; 79.0; 106.1; 108.8; 150.9; 152.3; 170.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 [M]⁺ (9), 216 (27), 202 (7), 174 (28), 160 (12), 148 (22), 147 (43), 146 (32), 136 (19), 121 (23), 120 (94), 108 (100), 107 (55), 91 (41), 77 (38), 65 (29), 55 (60), 43 (76), 39 (84). Найдено, %: С 72.02; Н 6.83; N 6.28. C₁₃H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 71.87; Н 6.96; N 6.45.

Внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение в аллилпроизводных 3b–d. Раствор 2.4 ммоль *N*-аллилпроизводного **3b–d** в 6 мл MeCN подвергают микроволновому облучению (230–250 °С, 10–13 бар) в течение 30 мин в микроволновой печи Anton Paar®. Продукты получают удалением растворителя при пониженном давлении (табл. 2). Ниже приведены составы и спектральные характеристики продуктов, полученных после микроволнового облучения.

1-Аллил-6-(фуран-2-ил)пиперидин-2-он (3b), (6aRS,8RS,10aRS,10bRS)-1,2,3,6,6a,7,8,10b-октагидро-4H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-а]изоиндол-4-он (4Ab) и (6aRS,8RS,10aRS,10bSR)-1,2,3,6,6a,7,8,10b-октагидро-4H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-а]изоиндол-4-он (4Bb) (смесь соединений; в растворе CDCl₃ соотношение, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , **3b/4Ab/4Bb** = 19:21:60). (Все спектральные данные приводятся для смеси изомеров.) Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1654 (N–C=O). Характеристики пиперидина **3b** приведены выше. Спектр ЯМР ^1H изомера **4Ab**, δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (1H, д, д, $J = 6.2$, $J = 11.6$, 7-CH₂); 1.68–1.85 (3H, м, 1,2,7-CH₂); 1.95–2.05 (3H, м, 1,2,3-CH₂); 2.15–2.46 (2H, м, 3-CH₂, 6a-CH); 3.28 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 12.3$, 6-CH₂); 3.78 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 12.3$, 6-CH₂); 3.93 (1H, д, д, $J = 3.3$, $J = 11.0$, 10b-CH); 5.05 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 6.2$, 8-CH); 6.31 (1H, д, $J = 5.9$, 10-CH); 6.41 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 5.9$, 9-CH). Спектр ЯМР ^{13}C изомера **4Ab**, δ , м. д. (отнесение сигналов конкретным атомам углерода выполнено на основании совокупности двумерных корреляционных спектров COSY, HSQC, HMBC, NOESY): 20.9 (C-2); 23.8 (C-1); 31.0 (C-3); 33.4 (C-7); 39.0 (C-6a); 50.6 (C-6); 58.7 (C-10b); 79.7 (C-8); 96.2 (C-10a); 132.7 (C-10); 138.3 (C-9); 169.5 (C-4). Спектр ЯМР ^1H изомера **4Bb**, δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (1H, д, д, $J = 6.2$, $J = 11.6$, 7-CH₂); 1.68–1.85 (3H, м, 1,2,7-CH₂); 1.95–2.05 (3H, м, 1,2,3-CH₂); 2.15–2.46 (2H, м, 3-CH₂, 6a-CH); 3.18 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 12.3$, 6-CH₂); 3.72 (1H, д, д, $J = 3.3$, $J = 11.0$, 10b-CH); 4.47 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 12.3$, 6-CH₂); 4.98 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 6.2$, 8-CH); 6.12 (1H, д, $J = 5.9$, 10-CH); 6.36 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 5.9$, 9-CH). Спектр ЯМР ^{13}C изомера **4Bb**, δ , м. д.: 20.2 (C-2); 26.1 (C-1); 30.2 (C-3); 32.0 (C-7); 41.0 (C-6a); 49.4 (C-6); 58.9

(C-10b); 80.1 (C-8); 99.2 (C-10a); 132.8 (C-10); 137.1 (C-9); 168.2 (C-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 [M]⁺ (15), 203 (3), 146 (2), 133 (4), 106 (7), 94 (24), 79 (11), 77 (16), 55 (25), 42 (29), 39 (100). Найдено, %: С 70.37; Н 7.61; N 6.43. C₁₂H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 70.22; Н 7.37; N 6.82.

6-(5-Метилфуран-2-ил)пиперидин-2-он (3c), (6aRS,8RS,10aRS,10bRS)-8-метил-1,2,3,6,6a,7,8,10b-октагидро-4H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-а]изоиндол-4-он (4Ac) и (6aRS,8RS,10aRS,10bSR)-8-метил-1,2,3,6,6a,7,8,10b-октагидро-4H-8,10a-эпоксипиридо[2,1-а]изоиндол-4-он (4Bc) (смесь соединений; в растворе CDCl₃ соотношение, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , **3c/4Ac/4Bc** = 55:13:32). (Все спектральные данные приводятся для этой изомерной смеси.) Желтое масло, R_f 0.42 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (N–C=O). Характеристики пиперидина **3c** приведены выше. Спектр ЯМР ^1H изомера **4Ac**, δ , м. д. (J , Гц): 1.49–1.53 (1H, м, 2-CH₂); 1.64 (3H, с, CH₃); 1.69–1.74 (1H, м, 2-CH₂); 1.89–1.96 (1H, м, 7-CH₂); 1.98–2.07 (4H, м, 1,3,7-CH₂, 6a-CH); 2.28–2.34 (1H, м, 6-CH₂); 2.41–2.54 (2H, м, 1,3-CH₂); 3.23 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 15.1$, 6-CH₂); 3.82 (1H, д, д, $J = 3.5$, $J = 11.1$, 10b-CH); 6.30 (1H, д, $J = 5.6$, 9-CH), 6.36 (1H, д, $J = 5.6$, 10-CH). Спектр ЯМР ^1H изомера **4Bc**, δ , м. д. (J , Гц): 1.49–1.53 (1H, м, 2-CH₂); 1.64 (3H, с, CH₃); 1.69–1.74 (1H, м, 2-CH₂); 1.89–1.96 (1H, м, 7-CH₂); 1.98–2.07 (4H, м, 1,3,7-CH₂, 6a-CH); 2.28–2.34 (1H, м, 6-CH₂); 2.41–2.54 (2H, м, 1,3-CH₂); 3.38 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 12.1$, 6-CH₂); 3.91 (1H, д, д, $J = 3.3$, $J = 11.2$, 10b-CH); 6.26 (1H, д, $J = 5.6$, 9-CH); 6.40 (1H, д, $J = 5.6$, 10-CH). Спектр ЯМР ^{13}C изомеров **4Ac**, **4Bc**, δ , м. д. (J , Гц): 13.6; 17.9; 19.3; 20.3; 20.9; 23.8; 26.1; 28.7; 30.3; 31.0; 32.1; 35.8; 39.9; 42.5; 44.4; 47.5; 47.8; 49.6; 50.8; 54.3; 59.1; 88.0; 88.3; 96.0; 98.9; 106.2; 106.3; 108.3; 117.0; 133.0; 133.3; 133.4; 140.4; 141.6; 151.7; 152.0; 168.4; 169.6; 170.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [M]⁺ (12), 204 (19), 176 (6), 148 (8), 136 (19), 122 (32), 108 (100), 107 (40), 95 (14), 81 (19), 79 (25), 77 (22), 65 (13), 56 (19), 55 (44), 41 (54). Найдено, %: С 71.53; Н 8.13; N 6.64. C₁₃H₁₇NO₂. Вычислено, %: С 71.21; Н 7.81; N 6.39.

1-Аллил-7-(5-метилфуран-2-ил)азепан-2-он (3d), (3RS,4aRS,11aRS,11bRS)-3-метил-3,4,4a,5,9,10,11,11a-октагидро-3,11b-эпоксиазепино[2,1-а]изоиндол-7(8H)-он (4Ad) и (3RS,4aRS,11aSR,11bRS)-3-метил-3,4,4a,5,9,10,11,11a-октагидро-3,11b-эпоксиазепино[2,1-а]изоиндол-7(8H)-он (4Bd) (смесь соединений; в растворе CDCl₃ соотношение, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , **3d/4Ad/4Bd** = 49:14:35). (Все спектральные данные приводятся для изомерной смеси.) Бежевое масло, R_f 0.38 (EtOAc–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1629 (N–C=O). Характеристики азепина **3d** приведены выше. Спектр ЯМР ^1H изомера **4Ad**, δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 11.1$, 4-CH₂); 1.31–1.36 (1H, м, 4-CH₂); 1.64–1.72 (2H, м, 10-CH₂); 1.88–1.98 (3H, м, 9,11-CH₂, 4a-CH); 1.99–2.08 (1H, м, 9-CH₂); 2.16 (1H, м, 11-CH₂); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.31–2.53 (3H, м, 5,8-CH₂); 3.22 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 15.1$, 5-CH₂); 4.54 (1H, д, д, $J = 3.2$, $J = 11.5$, 11a-CH); 5.85 (1H, д, $J = 5.7$, 2-CH); 5.91 (1H, д, $J = 5.7$, 1-CH). Спектр ЯМР ^1H изомера

4Bd, δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (1H, д, д, $J = 7.3$, $J = 11.1$, 4-CH₂); 1.31–1.36 (1H, м, 4-CH₂); 1.64–1.72 (2H, м, 10-CH₂); 1.88–1.98 (3H, м, 9,11-CH₂, 4a-CH); 1.99–2.08 (1H, м, 9-CH₂); 2.16 (1H, м, 11-CH₂); 2.26 (3H, с, CH₃); 2.31–2.53 (4H, м, 5,8-CH₂); 4.57 (1H, д, д, $J = 3.2$, $J = 11.5$, 11a-CH); 5.85 (1H, д, $J = 5.7$, 2-CH); 5.90 (1H, д, $J = 5.7$, 1-CH). Спектр ЯМР ¹³C изомеров **4Ad**, **4Bd**, δ , м. д.: 13.7 (2C); 17.9; 19.2; 20.3; 20.9; 23.8, 24.5 (2C); 25.6; 28.7; 31.0; 32.1; 32.7; 36.7; 38.9; 41.9; 43.3; 47.5; 50.9; 54.3 (2C); 55.2; 59.1; 106.0; 106.1; 106.2 (2C); 108.3; 109.2; 116.4; 117.1; 133.0; 134.4; 141.6; 150.7; 151.7; 152.0; 153.9; 170.3; 172.9 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 [M]⁺ (10), 190 (16), 162 (18), 150 (10), 136 (32), 122 (90), 121 (35), 109 (21), 95 (15), 93 (15), 91 (32), 79 (11), 70 (25), 69 (50), 55 (34), 41 (25). Найдено, %: С 72.35; Н 7.94; N 6.34. С₁₄H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 72.07; Н 8.21; N 6.00.

Кинетический эксперимент по циклизации соединения 3с. В ампуле непосредственно в датчике спектрометра ЯМР нагревают 5% раствор соединения **3с** в C₂D₂Cl₄. После повышения температуры на каждые 10 °С (2–3 мин) образец термостатируют и выдерживают в течение 5 мин, затем записывают спектр ЯМР ¹H. Спектры регистрируются в интервале температур от 30 до 140 °С. После достижения температуры 140 °С образец выдерживают при этой температуре, спектры ЯМР ¹H записывают каждые 30 мин в течение 12 ч. Видимые изменения полученных спектров заканчиваются после 8 ч выдержки.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений, двумерные спектры COSY, HMBC, HSQC, NOESY смесей изомеров **3b/4Ab/4Bb** и динамические спектры ЯМР ¹H смеси изомеров **3с/4Ac/4Bc** при различных температурах, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Синтез исходных соединений **2** и **3** выполнен при поддержке РФФИ (грант № 17-53-45016), синтез и спектроскопия ЯМР аддуктов **4** выполнены при финансовой поддержке Программы РУДН "5-100".

Список литературы

- (a) Reiser, O.; Seitz, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285. (b) Gil, S.; Parra, M.; Rodriguez, P.; Segura, J. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 345. (c) Wei, L.; Malhotra, S. V. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 234. (d) Fagnoni, M.; Bonassi, F.; Palmieri, A.; Protti, S.; Ravelli, D.; Ballini, R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 753. (e) *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*; Janecki, T., Ed.; Wiley Publications, 2014.
- (a) Parvatkar, P. T.; Kadam, H. K.; Tilve, S. G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2857. (b) Padwa, A.; Flick, A. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2013**, *110*, 1. (c) Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983. (d) Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 639. [*Успехи химии* **2005**, *74*, 707.] (e) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521. (f) Kappe, C. O.; Murphree, S. S.; Albert, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179.
- (a) Alaşalvar, C.; Demircan, A.; Koşar, B.; Pekacar, A. I.; Büyükgüngör, O. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1123*, 213. (b) Demircan, A.; Kandemir, M. K.; Colak, M.; Karaarslan, M. *Synthesis* **2016**, 2873. (c) Mason, K. M.; Meyers, M. S.; Fox, A. M.; Luesse, S. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2032. (d) Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Nadirova, M. A.; Mertsalov, D. F.; Nikitina, E. V.; Novikov, R. A.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 736. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 736.] (e) Chen, C.-H.; Yellol, G. S.; Tsai, C.-H.; Dalvi, P. B.; Sun, C.-M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9738. (f) Rae, R. L.; Zurek, J. M.; Paterson, M. J.; Bebbington, M. W. P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7946. (g) Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Zaytsev, V. P.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 785. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 844.] (h) Claeys, D. D.; Stevens, C. V.; Roman, B. I.; Van De Caveye, P.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3644. (i) Claeys, D. D.; Moonen, K.; Roman, B. I.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7921. (j) Varlamov, A. V.; Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Turchin, K. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1479. (k) Namboothiri, I. N. N.; Ganesh, M.; Mobin, S. M.; Cococar, M. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 2235. (l) Varlamov, A. V.; Boltukhina, E. V.; Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Turchin, K. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1479.
- (a) Nyberg, K.; Servin, R. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B30*, 640. (b) Warning, K.; Mitzlaff, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1563. (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697. (d) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1990**, *7*, 307.
- (a) Edwards, O. E.; Greaves, A. M.; Sy, W. W. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1163. (b) Ben-Ishai, D.; Sataty, I.; Bernstein, Z. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1571. (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Takata, J. *Chem. Lett.* **1981**, 1121.
- Vasse, J.; Levacher, V.; Bourguignon, J.; Dupas, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4911.
- Zubkov, F. I.; Golubev, V. D.; Zaytsev, V. P.; Bakhanovich, O. V.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Aysin, R. R.; Timofeeva, T. V.; Novikov, R. A.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 225. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 225.]
- (a) Lu, Q.; Huang, X.; Song, G.; Sun, C.-M.; Jasinski, J. P.; Keeley, A. C.; Zhang, W. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 350. (b) Ghelfi, F.; Parsons, A. F.; Tommasini, D.; Mucci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1845. (c) Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Galeev, T. R.; Zaytsev, V. P.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Orlova, D. N.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1659.
- (a) Spare, L. K.; Falsetta, P.; Gilbert, J.; Harman, D. G.; Baker, M. A.; Li, F.; McCluskey, A.; Clegg, J. K.; Sakoff, J. A.; Aldrich-Wright, J. R.; Gordon, C. P. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 130. (b) Gordon, C. P.; Young, K. A.; Robertson, M. J.; Hill, T. A.; McCluskey, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 554. (c) Gordon, C. P.; Byrne, N.; McCluskey, A. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1000.
- Тагмазян, К. Ц.; Мкртчян, Р. С.; Бабаян, А. Т. *Журн. орган. химии* **1974**, *10*, 1642.
- (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Kobayashi, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3243. (b) Pereira, E. R.; Sancelme, M.; Towa, J.-J.; Prudhomme, M.; Martre, A.-M.; Mousset, G.; Rapp, M. J. *Antibiotics* **1996**, *49*, 380. (c) Nishitani, T.; Horikawa, H.; Iwasaki, T.; Matsumoto, K.; Inoue, I.; Miyoshi, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1706. (d) Shono, T.; Matsumura, Y.; Kanazawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *12*, 1259.
- Ciufolini, M. A.; Wood, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5085.