

## Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера в синтезе 5-арилизоксазолилметил- и 4,5-дихлоризотиазолилметил-3а,6-эпоксизоиндол-3-онов

Дмитрий Ф. Мерцалов<sup>1</sup>, Лала В. Ловцевич<sup>1</sup>, Евгения Р. Шелухо<sup>1</sup>, Ирина А. Колесник<sup>2</sup>, Сергей К. Петкевич<sup>2</sup>, Владимир И. Поткин<sup>2</sup>, Владимир П. Зайцев<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов,

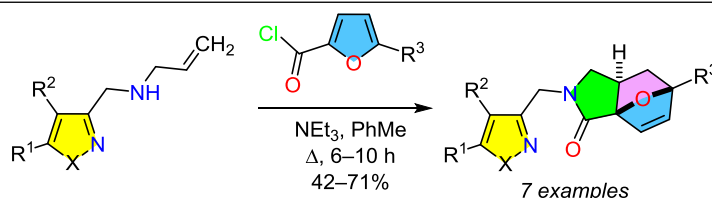
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

<sup>2</sup> Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,

ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь; e-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by

Поступило 8.09.2021

Принято 28.09.2021



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 1\text{-Naphth}, \text{Cl}; R^2 = \text{H}, \text{Cl}; X = \text{O}, \text{S}$

Исследовано взаимодействие 5-арилизоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолилаллиламинов с хлорангидридами пирозлиевых кислот (2-фурил- и 5-метил-2-фурилхлоридами). Реакция идет через первоначальное ацилирование аллиламинного атома азота и последующую самопроизвольную внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера по фурановому циклу в промежуточных *N*-фуриламидах с образованием единственного диастереомера 3а,6-эпоксизоиндол-3-онов.

**Ключевые слова:** аллиламин, изоксазол, изотиазол, фуран, эпоксиизоиндол, внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение, реакция IMDAF.

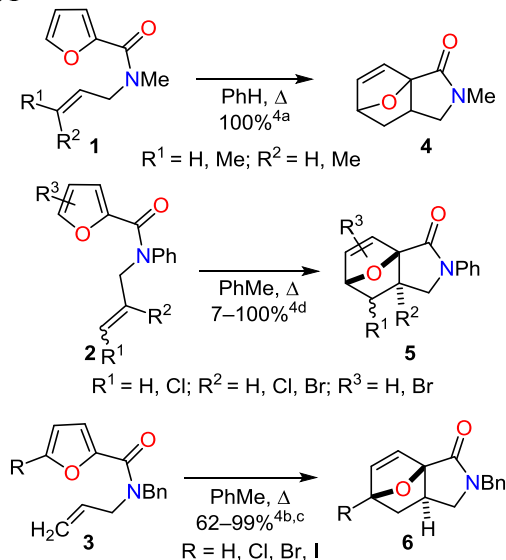
В настоящее время одним из наиболее развивающихся направлений в синтетической органической химии является поиск синергии биоактивности молекул при совмещении двух, трех и более фармакофорных групп. При этом особое внимание уделяется разработкам внутримолекулярных каскадных реакций, позволяющих за минимальное количество стадий получать из ациклических предшественников соединения, содержащие несколько аннелированных гетероциклов с заданной диастереоселективностью и возможностью введения требуемых фармакофорных участков в молекулы.<sup>1</sup> К таким реакциям можно отнести тандемную реакцию ацилирования / внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения ангидридов и галогенангидридов непердельных кислот к фурфуриламином и 2-аминофуранам (реакция IMDAF, от англ. Intra-Molecular Diels–Alder Furan reaction), которая хорошо изучена<sup>2</sup> и стала классическим методом построения 3а,6-эпоксизоиндолов, изоиндолов и их аналогов. Однако в подавляющем числе обзоров<sup>3</sup> описывается циклоприсоединение либо активированных донорными

заместителями фуранов в фурфуриламином к различным диенофилам, либо, наоборот, активированных электроноакцепторными группами диенофилов к фуранам. Закономерности циклоприсоединения исследовались в основном на незамещенных по алкильному линкеру фурфуриламином, что оставляет пробелы в изучении этой реакции, например в ряду аллилфуриламидов 1–3.

В литературе встречается лишь несколько упоминаний термической циклизации в аллилфуриламином 1–3 (схема 1).<sup>4</sup> Впервые Паркер и Адамчук в 1978 г. показали возможность такой циклизации на примере *N*-аллил-*N*-метил- $\alpha$ -фуриламида 1.<sup>4a</sup> Циклизация протекала количественно в кипящем PhH в течение 6 сут только для незамещенного по алкильному фрагменту амида. К сожалению, авторы не указали пространственное строение единственного выделенного диастереомера 4 (на схеме 1 представлен продукт без указания асимметрических атомов углерода). Позднее было исследовано влияние атома галогена в фурановом цикле и в олефиновом фрагменте на скорость и

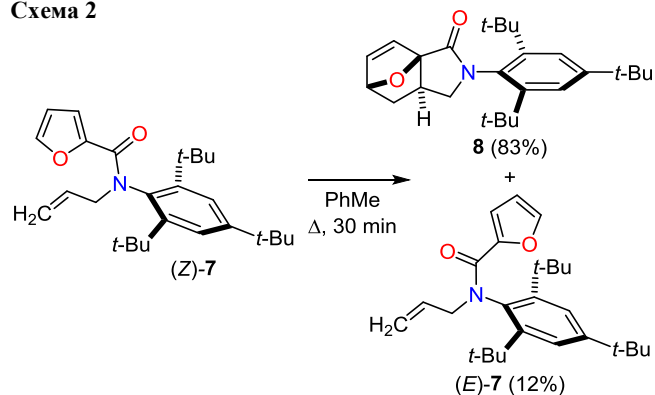
селективность реакции IMDAF на примере фенил- и бензилзамещенных фууроиламидов **2**, **3**.<sup>4b-d</sup> Было показано, что наличие атома брома в фурановом фрагменте увеличивает скорость внутримолекулярного циклоприсоединения и выходы конечных продуктов **5**, **6**. При-сутствие атома галогена в диенофилах замедляет процесс.

Схема 1



Изучение влияния объема заместителя у атома азота показало, что *трет*-бутил- и 2,4,6-трис(*трет*-бутил)-фенильные производные легче вступают в реакции циклоприсоединения по сравнению с менее замещенными аналогами (*NH*-незамещенный амид не вступает в реакцию Дильса–Альдера). Нагревание *N*-аллил-*N*-(2,4,6-*трет*-бутилфенил)фууроиламида (**7**) в PhMe при 100°C приводит к превращению *Z*-изомера в эпоксиизоиндолон **8** с выходом 83% и к незначительной изомеризации в *E*-изомер (12%, схема 2). Показано и более быстрое протекание реакции IMDAF по сравнению со взаимным превращением амидных ротамеров.<sup>4c</sup>

Схема 2



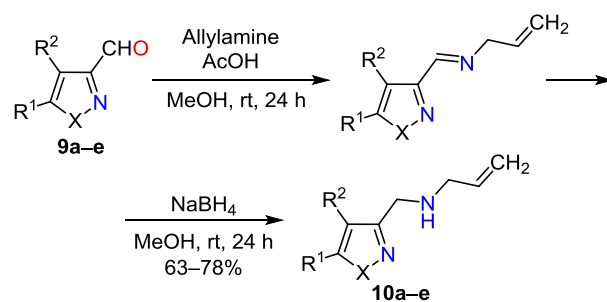
С другой стороны, большой интерес представляют производные изоксазола и изотиазола, обладающие различными видами биологической активности.<sup>5a,b</sup> В частности, производные изоксазола в качестве синергиста на клеточном уровне повышают активность ряда

цитостатиков первой линии,<sup>5c</sup> находят применение в дизайне нового класса комплексонов – миметиков пинцетных лигандов.<sup>5d</sup> Изотиазолы используются при создании широкого спектра биологически активных соединений и как лиганды для металлокомплексов,<sup>5e</sup> способны проявлять синергизм в композициях с другими химическими соединениями.<sup>5f</sup> Совокупность перечисленных данных указывает на практическую полезность и на высокую перспективность исследований, направленных на разработку эффективных методов синтеза изоксазол(изотиазол)замещенных 3a,6-эпоксиизоиндолов.

Таким образом, основной целью настоящей работы являлось исследование последовательности реакций ацилирования и внутримолекулярного циклоприсоединения хлорангидридов пироксалиновой кислоты и изоксазолил(изотиазолил)аллиламинов (схема 4). В качестве модельных галогенангидридов были использованы наиболее доступные 2-фуроил- и 5-метил-2-фуроилхлориды.

Вначале был осуществлен синтез 5-арилизоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолилаллиламинов **10a–e** (схема 3) по стандартной методике реакцией аллиламина и 5-арил-изоксазолил- или 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбальдегидов **9a–e** с последующим восстановлением образующихся азометинов, а затем было изучено их взаимодействие с замещенными фуроилхлоридами.

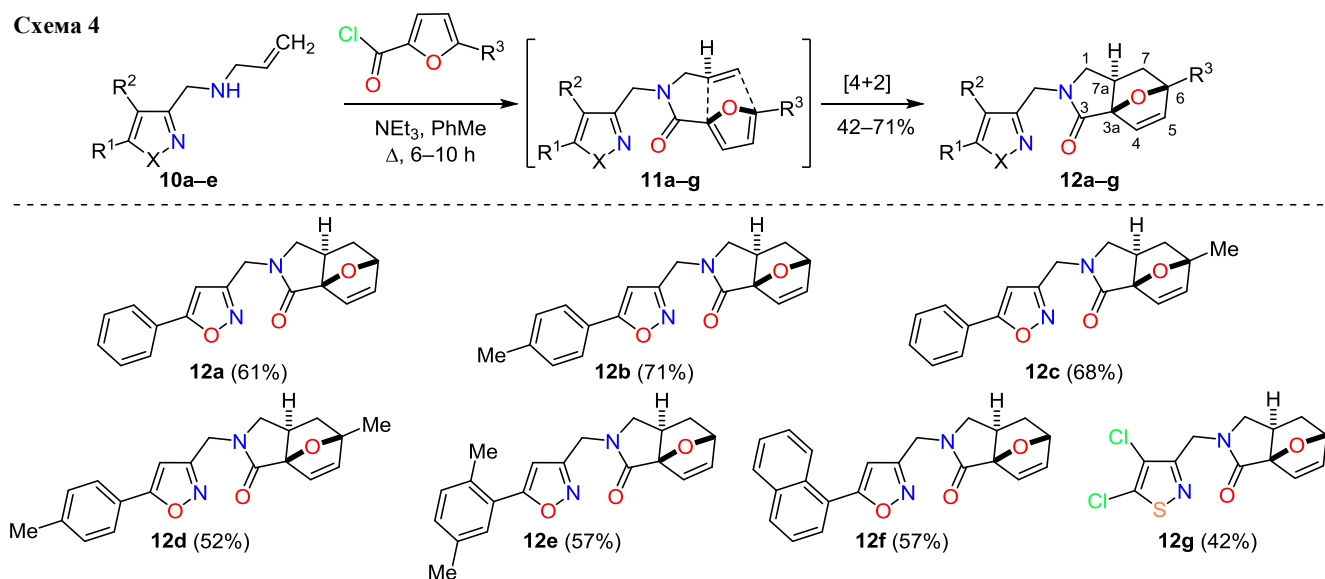
Схема 3



- a**  $\text{R}^1 = \text{Ph, R}^2 = \text{H, X} = \text{O}$ ; **b**  $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H, X} = \text{O}$ ;  
**c**  $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2 = \text{H, X} = \text{O}$ ;  
**d**  $\text{R}^1 = 1\text{-Naphth, R}^2 = \text{H, X} = \text{O}$ ; **e**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl, X} = \text{S}$

Однореакторная последовательность реакций ацилирования и [4+2]-циклоприсоединения 5-арилизоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолилаллиламинов **10a–e** и 2-фуроилхлоридов проводилась в кипящем PhMe в присутствии  $\text{NEt}_3$  (схема 4) до полного исчезновения исходного аллиламина (контроль методом ТСХ). В результате первоначального ацилирования аллиламинного атома азота образуются соответствующие фууроиламиды **11a–g**, которые далее в результате спонтанной внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с выходами от хороших до умеренных превращаются в соответствующие 3a,6-эпоксиизоиндолоны **12a–g**. Наименьший выход целевого аддукта **12g** (42%) был получен после колоночной хроматографии в случае ацилирования 4,5-дихлоризотиазолзамещенного аллиламина **10e**, что, по-видимому, связано с побочными реакциями, про-

Схема 4



текающими с участием подвижного атома хлора в положении 5 изотиазольного гетероцикла.<sup>5c</sup>

Полученные изоиндолоны **12a-g** были выделены в виде индивидуальных диастереомеров с относительной конфигурацией (схема 4). Строение продуктов циклоприсоединения **12a-g** установлено по аналогии с ранее опубликованными работами<sup>4b-d</sup> и на одном примере дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 1).

К наиболее характеристичным сигналам эпоксиизоиндолонов **12a-g** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  можно отнести сигналы взаимодействующих протонов 4-CH, 5-CH и 6-CH (кроме соединений **12c,d**) с химическими сдвигами 6.60–6.62, 6.30–6.47 и 5.20–5.22 м. д. соответственно и КССВ  $^3J_{5,6} = 1.4\text{--}1.7$  и  $^3J_{4,5} = 5.6\text{--}6.1$  Гц. В сильном поле присутствует типичная для 3a,6-эпоксиизоиндолов спиновая система протонов 7-CH<sub>2</sub> и 7a-CH: (7-CH<sub>2A</sub>, д. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 4.4$ ,  $J = 3.4$  Гц; 7-CH<sub>2B</sub>, д. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 8.1$  Гц; 7a-CH, д. д.,  $J = 8.1$ ,  $J = 3.4$  Гц). Синглетный сигнал в области 6.42–6.64 м. д. в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **12a-f** подтверждает наличие в структурах изоксазольного цикла. Группы пиков молекулярных ионов в спектре ГХ/МС соединения **12g**, в которых соотношение интенсивностей изотопных составляющих свидетельствует о присутствии в молекуле **12g** двух атомов хлора, подтверждают наличие изотиазольного цикла.

По данным РСА, соединение **12a** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе симметрии ромбической системы. Ввиду малости эффекта аномального рассеяния установление абсолютной конфи-

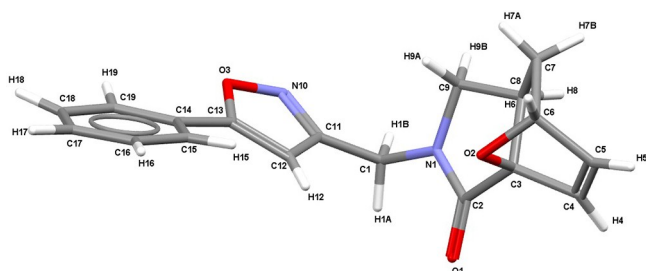
гурации соединения по данным РСА не представляется возможным. Длины связей и валентные углы близки к ожидаемым. Общий вид молекулы представлен на рис. 1. В кристалле наблюдаются слабые межмолекулярные водородные связи  $\text{O}(1)\cdots\text{H}(18)$  с расстоянием 2.45 Å (на 0.27 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса).

Совокупность описанных данных однозначно показывает, что стадия циклоприсоединения завершается образованием экзо-аддуктов Дильса–Альдера, и тандемная реакция ацилирования / внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения протекает с высокой степенью диастереселективности с образованием соединений с тремя асимметрическими центрами (3aRS,6RS,7aRS).

Таким образом, в работе впервые описано взаимодействие фурилхлоридов с 5-арилизоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолилаллиламинами. Установлено, что реакция не останавливается на стадии ацилирования, а сопровождается спонтанной внутримолекулярной реакцией Дильса–Альдера, приводящей к образованию системы 1,6,7,7a-тетрагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-3-она, содержащей 5-арилизоксазолилметил и 4,5-дихлоризотиазолилметил фрагменты.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборах JEOL JNM-ECA 600 (600 и 151 МГц) и Bruker Ascend NEO-700 (700 и 176 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , в качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных протонов дейтерированного растворителя (7.27 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.2 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Thermo DSQ II – Focus GC (ионизация ЭУ, 70 эВ, температура в источнике 200°C, газ-носитель – гелий, колонка RTX-5MS). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на тандемном квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре Bruker maXis QTOF, оборудованном источником ионизации электрораспылением, в режиме регистрации

Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **12a**.

положительных ионов (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр – 4500 В, разность потенциалов с защитным экраном спрея – 500 В). Контроль за скоростью потока при вводе осуществлен шприцевым насосом (3 мкл/мин). В качестве газа-распылителя (1.0 бар) и газа-осушителя (4.0 л/мин, 200°C) использован азот. Диапазон сканирования  $m/z$  50–3000. Внешняя калибровка шкалы масс осуществлена с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора Tuning mix (Agilent Technologies). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA 3000. Температуры плавления определены в открытых стеклянных капиллярах на приборах SMP 10 или SMP 30 и не исправлены. Для ТСХ использованы пластины Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ-254, проявление парами иода или раствором  $KMnO_4$ .

Реагенты фирмы Acros Organics и Alfa Aesar использованы без дополнительной очистки, растворители перед синтезом очищены перегонкой.

**Синтез N-проп-2-ен-1-аминов 10а–е** (общая методика). К раствору 1.0 ммоль альдегида **9а–е** и 0.11 мл (1.5 ммоль) аллиламина в 20 мл MeOH добавляют 3 капли ледяной AcOH и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл  $H_2O$  и экстрагируют  $Et_2O$  ( $3 \times 15$  мл). Органические фракции объединяют и сушат безводным  $Na_2SO_4$ . Образовавшееся после упаривания экстракта вязкое масло растворяют в 30 мл MeOH и при охлаждении порциями добавляют 0.11 г (3.0 ммоль)  $NaNH_4$ , после чего перемешивают смесь в течение 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении, к сухому остатку добавляют 15 мл  $Et_2O$  и 15 мл насыщенного раствора  $NaHCO_3$ , смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч. Органический слой отделяют и сушат безводным  $Na_2SO_4$ . После упаривания раствора в виде вязкого масла получают изоксазолилаллиламины **10а–е**, не требующие дальнейшей очистки.

**N-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метил]проп-2-ен-1-амин (10а)**. Выход 0.16 г (77%), желтое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3316 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.72 (1H, уш. с, NH); 3.31–3.32 (2H, м,  $NCH_2$ ); 3.90 (2H, д,  $J = 3.9$ ,  $NCH_2$ ); 5.14 (1H, д. к,  $J = 10.2$ ,  $J = 1.3$ ,  $cis-CH_2$ ); 5.23 (1H, уш. д,  $J = 17.2$ ,  $trans-CH_2$ ); 5.87–5.96 (1H, м, CH); 6.54 (1H, д,  $J = 2.6$ , H Ar); 7.41–7.45 (3H, м, H Ph); 7.75–7.77 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 44.3; 51.9; 99.0; 116.7; 125.9; 127.6; 129.1; 130.2; 136.2; 163.6; 170.0. Найдено, %: C 72.54; H 6.18; N 13.75.  $C_{13}H_{14}N_2O$ . Вычислено, %: C 72.87; H 6.59; N 13.07.

**N-[(5-(4-Метилфенил)изоксазол-3-ил)метил]проп-2-ен-1-амин (10б)**. Выход 0.18 г (78%), желтое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3313 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.78 (1H, уш. с, NH); 2.39 (3H, с,  $CH_3$ ); 3.33 (2H, д,  $J = 6.1$ ,  $NCH_2$ ); 3.90 (2H, с,  $NCH_2$ ); 5.15 (1H, д. к,  $J = 10.3$ ,  $J = 1.4$ ,  $cis-CH_2$ ); 5.24 (1H, д. к,  $J = 17.0$ ,  $J = 1.4$ ,  $trans-CH_2$ ); 5.88–5.96 (1H, м, CH); 6.49 (1H, с, H Ar); 7.26 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 7.66 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.:

21.5; 44.2; 51.9; 98.4; 116.7; 124.9; 125.8; 129.7; 136.1; 140.4; 163.5; 170.2. Найдено, %: C 73.37; H 7.29; N 12.87.  $C_{14}H_{16}N_2O$ . Вычислено, %: C 73.66; H 7.06; N 12.27.

**N-[(5-(2,5-Диметилфенил)изоксазол-3-ил)метил]проп-2-ен-1-амин (10с)**. Выход 0.18 г (74%), желтое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.79 (1H, уш. с, NH); 2.37 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.46 (3H, с,  $CH_3$ ); 3.35 (2H, д. т,  $J = 6.0$ ,  $J = 1.4$ ,  $NCH_2$ ); 3.94 (2H, с,  $NCH_2$ ); 5.15 (1H, д. к,  $J = 10.3$ ,  $J = 1.4$ ,  $cis-CH_2$ ); 5.24 (1H, д. к,  $J = 17.2$ ,  $J = 1.4$ ,  $trans-CH_2$ ); 5.91–5.97 (1H, м, CH); 6.43 (1H, с, H Ar); 7.16 (1H, д. д,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.17 (1H, д,  $J = 7.9$ , H Ar); 7.54 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 20.8; 21.0; 44.2; 51.8; 101.9; 116.6; 126.8; 128.9; 130.7; 131.2; 133.0; 135.7; 136.0; 163.0; 170.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 242  $[M]^+$  (5), 241 (7), 227 (25), 187 (100), 172 (27), 158 (28), 144 (42), 133 (45), 105 (19), 77 (15), 70 (25), 56 (54), 41 (62). Найдено, %: C 74.30; H 7.30; N 11.72.  $C_{15}H_{18}N_2O$ . Вычислено, %: C 74.35; H 7.49; N 11.56.

**N-[(5-(1-Нафталин-1-ил)изоксазол-3-ил)метил]проп-2-ен-1-амин (10д)**. Выход 0.20 г (77%), желтое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3324 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.69 (1H, уш. с, NH); 3.41 (2H, д,  $J = 6.0$ ,  $NCH_2$ ); 4.01 (2H, с,  $NCH_2$ ); 5.18 (1H, д,  $J = 10.3$ ,  $cis-CH_2$ ); 5.27 (1H, д,  $J = 17.2$ ,  $trans-CH_2$ ); 5.94–5.99 (1H, м, CH); 6.65 (1H, с, H Ar); 7.55–7.60 (3H, м, H Ar); 7.82 (1H, д,  $J = 7.2$ , H Ar); 7.93 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 7.96 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.32 (1H, д,  $J = 8.6$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 44.3; 51.9; 103.0; 116.7; 125.0; 125.1; 125.2; 126.4; 127.3; 127.6; 128.6; 130.2; 130.8; 133.7; 136.1; 163.2; 170.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 264  $[M]^+$  (8), 263 (14), 235 (17), 209 (100), 180 (27), 155 (39), 127 (81), 77 (10), 56 (41), 41 (57). Найдено, %: C 77.43; H 5.97; N 10.66.  $C_{17}H_{16}N_2O$ . Вычислено, %: C 77.25; H 6.10; N 10.60.

**N-[(4,5-Дихлоризоксазол-3-ил)метил]проп-2-ен-1-амин (10е)**. Выход 0.14 г (63%), бурое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3329 (NH), 758 (C–Cl). Спектр ЯМР  $^1H$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.81 (1H, уш. с, NH); 3.33 (2H, д. т,  $J = 6.0$ ,  $J = 1.4$ ,  $NCH_2$ ); 3.92 (2H, с,  $NCH_2$ ); 5.14 (1H, д. к,  $J = 10.3$ ,  $J = 1.4$ ,  $cis-CH_2$ ); 5.22 (1H, д. к,  $J = 17.2$ ,  $J = 1.4$ ,  $trans-CH_2$ ); 5.88–5.94 (1H, м, CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 48.9; 51.7; 116.6; 122.1; 136.1; 147.6; 165.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 222  $[M^{35}Cl]^+$  (5), 195 (23), 169 (48), 167 (83), 166 (66), 70 (32), 56 (94), 41 (100), 39 (38). Найдено, %: C 37.31; H 3.63; Cl 31.44; N 12.40; S 14.33.  $C_7H_8Cl_2N_2S$ . Вычислено, %: C 37.68; H 3.61; Cl 31.78; N 12.56; S 14.37.

**Синтез 3а,6-эпокси-1,6,7,7а-тетрагидроизоиндол-3-онов 12а–г** (общая методика). Раствор 2.56 ммоль соответствующего амина **10а–е**, 0.38 мл (3.83 ммоль) фууроилхлорида (для получения соединений **12а,б,е–г**) или 0.55 г (3.83 ммоль) 5-метилфууроилхлорида (для получения соединений **12с,д**) и 0.71 мл (5.10 ммоль)  $NEt_3$  в 100 мл PhMe кипятят в течение 6–10 ч (контроль методом ТСХ), охлаждают и выливают в 100 мл  $H_2O$ . Органический слой отделяют, водный – экстрагируют  $EtOAc$  ( $3 \times 50$  мл). Органические фракции объединяют и сушат безводным  $MgSO_4$ . После упаривания экстракта и

перекристаллизации остатка из смеси гексан–EtOAc (для соединений **12a–d,g**) или очистки колоночной хроматографией на силикагеле (19.5 × 1.3 см, размер частиц 0.04–0.063 мм, элюент EtOAc–гептан, 1:10, затем EtOAc–гептан, 1:2, для соединений **12e,f**) получают эпоксиизоиндолоны **12a–g** в виде бесцветных порошков или вязких масел.

**(3aRS,6RS,7aRS)-2-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12a)**. Выход 0.48 г (61%), бесцветный порошок, т. пл. 117–118°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1702 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.55 (1H, д. д.,  $J = 11.6$ ,  $J = 8.1$ ) и 1.90 (1H, д. д. д.,  $J = 11.6$ ,  $J = 4.5$ ,  $J = 3.0$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.30 (1H, д. к.,  $J = 8.1$ ,  $J = 3.0$ , 7a-CH); 3.26 (1H, д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.1$ ) и 3.63 (1H, д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.1$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.60 (1H, д.,  $J = 15.1$ ) и 4.66 (1H, д.,  $J = 15.1$ , NCH<sub>2</sub>); 5.20 (1H, д. д.,  $J = 4.5$ ,  $J = 1.5$ , 6-CH); 6.47 (1H, д. д.,  $J = 5.8$ ,  $J = 1.5$ , 5-CH); 6.53 (1H, с, H Ar); 6.61 (1H, д.,  $J = 5.8$ , 4-CH); 7.42–7.47 (3H, м, H Ph); 7.76 (2H, д. д.,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.5$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц),  $\delta$ , м. д.: 31.3; 38.7; 39.1; 52.2; 81.8; 91.6; 99.0; 126.0; 127.2; 129.0; 130.5; 133.1; 137.6; 160.2; 168.7; 170.9. Найдено,  $m/z$ : 309.1234 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 308.1161.

**(3aRS,6RS,7aRS)-2-[[5-(4-Метилфенил)изоксазол-3-ил]метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12b)**. Выход 0.59 г (71%), бесцветный порошок, т. пл. 132–133°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1699 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.55 (1H, д. д.,  $J = 11.6$ ,  $J = 8.1$ ) и 1.90 (1H, д. д. д.,  $J = 11.6$ ,  $J = 4.5$ ,  $J = 3.0$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.30 (1H, д. к.,  $J = 8.1$ ,  $J = 3.0$ , 7a-CH); 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.26 (1H, д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.1$ ) и 3.62 (1H, д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.1$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.59 (1H, д.,  $J = 15.1$ ) и 4.65 (1H, д.,  $J = 15.1$ , NCH<sub>2</sub>); 5.20 (1H, д. д.,  $J = 4.5$ ,  $J = 1.5$ , 6-CH); 6.46 (1H, д. д.,  $J = 5.8$ ,  $J = 1.5$ , 5-CH); 6.47 (1H, с, H Ar); 6.61 (1H, д.,  $J = 5.8$ , 4-CH); 7.26 (2H, д.,  $J = 8.1$ , H Ar); 7.65 (2H, д.,  $J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц),  $\delta$ , м. д.: 21.6; 31.3; 38.7; 39.1; 52.2; 81.8; 98.4; 112.8; 124.5; 125.9; 129.8; 133.1; 137.6; 140.8; 160.1; 168.7; 171.1. Найдено,  $m/z$ : 323.1390 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 322.1317.

**(3aRS,6RS,7aRS)-6-Метил-2-[[5-фенилизоксазол-3-ил]метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12c)**. Выход 0.56 г (68%), бесцветный порошок, т. пл. 134–135°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1699 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.60–1.67 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 1.66 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.37 (1H, д. к.,  $J = 8.6$ ,  $J = 3.0$ , 7a-CH); 3.29 (1H, д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.6$ ) и 3.62 (1H, д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.6$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.60 (1H, д.,  $J = 15.1$ ) и 4.63 (1H, д.,  $J = 15.1$ , NCH<sub>2</sub>); 6.30 (1H, д.,  $J = 5.6$ , 4(5)-CH); 6.60 (1H, д.,  $J = 5.6$ , 5(4)-CH); 6.54 (1H, с, H Ar); 7.43–7.47 (3H, м, H Ph); 7.77 (2H, д. д.,  $J = 8.1$ ,  $J = 2.0$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц),  $\delta$ , м. д.: 19.0; 37.7; 38.7; 42.1; 52.4; 90.3; 91.5; 99.1; 125.9; 127.3; 129.1; 130.5; 133.6; 140.8; 160.2; 168.7; 170.8. Найдено,  $m/z$ : 323.1390 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 322.1317.

**(3aRS,6RS,7aRS)-6-Метил-2-[[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12d)**. Выход 0.45 г (52%), бесцветный порошок, т. пл. 137–138°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

1694 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.60–1.67 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 1.66 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.35–2.39 (1H, м, 7a-CH); 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.28 (1H, д. д.,  $J = 9.1$ ,  $J = 8.6$ ) и 3.62 (1H, д. д.,  $J = 9.1$ ,  $J = 8.6$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.58 (1H, д.,  $J = 15.1$ ) и 4.62 (1H, д.,  $J = 15.1$ , NCH<sub>2</sub>); 6.30 (1H, д.,  $J = 6.1$ , 4(5)-CH); 6.60 (1H, д.,  $J = 6.1$ , 5(4)-CH); 6.48 (1H, с, H Ar); 7.25 (2H, д.,  $J = 8.1$ , H Ar); 7.64 (2H, д.,  $J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц),  $\delta$ , м. д.: 19.0; 21.6; 37.7; 38.7; 42.1; 52.4; 90.3; 91.5; 98.5; 124.6; 125.8; 125.9; 129.8; 133.6; 140.8; 160.2; 168.7; 171.2. Найдено,  $m/z$ : 337.1547 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 336.1474.

**(3aRS,6RS,7aRS)-2-[[5-(2,5-Диметилфенил)изоксазол-3-ил]метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12e)**. Выход 0.49 г (57%), бесцветное вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1709 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.56 (1H, д. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 8.1$ ) и 1.91 (1H, д. д. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 4.3$ ,  $J = 3.2$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.31 (1H, д. к.,  $J = 8.1$ ,  $J = 3.2$ , 7a-CH); 2.37 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.45 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.27 (1H, д. д.,  $J = 9.8$ ,  $J = 8.1$ ) и 3.65 (1H, д. д.,  $J = 9.8$ ,  $J = 8.1$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.63 (1H, д.,  $J = 15.1$ ) и 4.68 (1H, д.,  $J = 15.1$ , NCH<sub>2</sub>); 5.20 (1H, д. д.,  $J = 4.3$ ,  $J = 1.7$ , 6-CH); 6.42 (1H, с, H Ar); 6.47 (1H, д. д.,  $J = 6.0$ ,  $J = 1.7$ , 5-CH); 6.61 (1H, д.,  $J = 6.0$ , 4-CH); 7.15–7.18 (2H, м, H Ar); 7.52 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 20.9; 21.1; 31.3; 38.7; 39.0; 52.2; 81.7; 91.6; 101.8; 126.5; 128.9; 130.9; 131.4; 133.1; 133.2; 135.8; 137.5; 159.7; 168.6; 171.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 336 [M]<sup>+</sup> (16), 241 (17), 187 (39), 150 (28), 133 (22), 115 (10), 105 (13), 95 (100), 77 (10), 41 (17), 39 (24). Найдено, %: C 71.43; H 5.92; N 8.46. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 71.41; H 5.99; N 8.33.

**(3aRS,6RS,7aRS)-2-[[5-(1-Нафталин-1-ил)изоксазол-3-ил]метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12f)**. Выход 0.52 г (57%), бесцветное вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.56 (1H, д. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 8.1$ ) и 1.92 (1H, д. т.,  $J = 11.7$ ,  $J = 3.8$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.33 (1H, д. к.,  $J = 8.1$ ,  $J = 3.8$ , 7a-CH); 3.32 (1H, д. д.,  $J = 9.5$ ,  $J = 8.1$ ) и 3.70 (1H, д. д.,  $J = 9.5$ ,  $J = 8.1$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.70 (1H, д.,  $J = 15.1$ ) и 4.72 (1H, д.,  $J = 15.1$ , NCH<sub>2</sub>); 5.20 (1H, д. д.,  $J = 3.8$ ,  $J = 1.5$ , 6-CH); 6.47 (1H, д. д.,  $J = 5.9$ ,  $J = 1.5$ , 5-CH); 6.62 (1H, д.,  $J = 5.9$ , 4-CH); 6.64 (1H, с, H Ar); 7.53–7.60 (3H, м, H Ar); 7.81 (1H, д.,  $J = 6.9$ , H Ar); 7.91 (1H, д.,  $J = 7.9$ , H Ar); 7.96 (1H, д.,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.29 (1H, д.,  $J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 31.3; 38.8; 39.0; 52.3; 81.7; 91.6; 102.9; 124.8; 124.9; 125.1; 126.5; 127.5; 127.8; 128.7; 130.1; 131.1; 133.0; 133.8; 137.6; 159.8; 168.7; 170.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 358 [M]<sup>+</sup> (12), 263 (12), 207 (23), 155 (16), 150 (18), 127 (16), 95 (100), 44 (49), 39 (16). Найдено, %: C 73.72; H 4.97; N 8.00. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 73.73; H 5.06; N 7.82.

**(3aRS,6RS,7aRS)-2-[[4,5-Дихлоризотиазол-3-ил]метил]-1,6,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-3(2H)-он (12g)**. Выход 0.34 г (42%), бесцветный порошок, т. пл. 124–125°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1693 (NCO), 724, 713, 688 (C–Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (700 МГц),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.55 (1H, д. д.,  $J = 11.7$ ,  $J = 8.3$ ) и 1.92 (1H, д. т.,  $J = 11.7$ ,  $J = 3.4$ , 7-CH<sub>2</sub>); 2.34 (1H, д. к.,  $J = 8.3$ ,  $J = 3.4$ , 7a-CH); 3.32 (1H, д. д.,  $J = 9.2$ ,  $J = 8.3$ ) и 3.63 (1H, д. д.,

$J = 9.2$ ,  $J = 8.3$ , 1-CH<sub>2</sub>); 4.56 (1H, д,  $J = 16.0$ ) и 4.77 (1H, д,  $J = 16.0$ , NCH<sub>2</sub>); 5.22 (1H, д, д,  $J = 4.3$ ,  $J = 1.4$ , 6-CH); 6.46 (1H, д, д,  $J = 5.9$ ,  $J = 1.4$ , 5-CH); 6.61 (1H, д,  $J = 5.9$ , 4-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (176 МГц), δ, м. д.: 31.2; 39.2; 43.5; 52.5; 81.8; 91.4; 122.4; 133.3; 137.4; 148.4; 161.5; 168.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 318 [M(<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (2), 316 [M(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (4), 223 (13), 221 (18), 167 (10), 150 (29), 95 (100), 39 (18). Найдено,  $m/z$ : 316.9913 [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>(<sup>35</sup>Cl)<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 315.9840. Найдено,  $m/z$ : 318.9883 [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>(<sup>37</sup>Cl)<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 317.9811.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 12a** проведено на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1° при 295(2)K). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Структура расшифрована прямым статистическим методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически в изотропном приближении по модели "наездник". Все расчеты проведены в программной оболочке Olex<sup>6</sup> с использованием программного пакета SHELX.<sup>7</sup> Основные кристаллографические параметры соединения **12a**: кристалл ромбический, пространственная группа  $Pna2_1$ ;  $a$  7.9580(8),  $b$  21.196(2),  $c$  9.1325(10) Å;  $V$  1540.4(3) Å<sup>3</sup>;  $Z$  4;  $\mu$  0.092 мм<sup>-1</sup>. На углах рассеяния  $7.292^\circ \leq 2\theta \leq 61.84^\circ$  собрано 6091 отражение, из них независимых 3256 ( $R_{\text{int}}$  0.0380). Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0873,  $wR_2$  0.1582 (для всех отражений),  $R_1$  0.0537,  $wR_2$  0.1228 (для отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ) при факторе добротности GOOF 1.091. Пики максимума и минимума остаточной электронной плотности: 0.16 и -0.22 е·Å<sup>-3</sup>. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2106454).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений **10a–e** и **12a–g**, а также кристаллографические данные соединения **12a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-53-04002 Бел\_мол\_a) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X19PM-003).

Авторы выражают благодарность сотруднице Центра коллективного пользования Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН В. В. Ильюшковой.

Рентгеноструктурное исследование проведено на оборудовании Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

## Список литературы

- (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 131. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, 2006. (d) *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*; Tietze, L. F., Ed.; Wiley-VCH, 2013.
- (a) Milkiewicz, K. L.; Neagu, I. B.; Parks, D. J.; Lu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7341. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851. (c) Paulvannan, K.; Chen, T.; Jacobs, J. W. *Synlett* **1999**, 1609. (d) Zylber, J.; Tubul, A.; Brun, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 377. (e) Dötz, K. H.; Noack, R.; Harms, K.; Müller, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1235. (f) Zaytsev, V. P.; Revutskaya, E. L.; Nikanorova, T. V.; Nikitina, E. V.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Yagafarov, N. Z.; Zubkov, F. I.; Varlamov, A. V. *Synthesis* **2017**, 3749. (g) 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. (h) Zubkov, F. I.; Airiyan, I. K.; Turchin, K. F.; Zaytsev, V. P.; Gurbanov, A. V.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N.; Peregudov, A. S.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. *Synthesis* **2009**, 4235. (i) Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Orlova, A. A.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Peregudov, A. S.; Gurbanov, A. V.; Borisov, R. S.; Khrustalev, V. N.; Maharramov, A. M.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3789.
- (a) Parvatkar, P. T.; Kadam, H. K.; Tilve, S. G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2857. (b) Padwa, A.; Flick, A. C. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 2013, vol. 110, p. 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. [*Учену хими* **2005**, *74*, 707.] (e) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521. (f) Kappe, C. O.; Murphree, S. S.; Padwa, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179.
- (a) Parker, K. A.; Adamchuk, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1689. (b) Padwa, A.; Crawford, K. R.; Straub, C. S.; Pieniazek, S. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5432. (c) Crawford, K. R.; Bur, S. K.; Straub, C. S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3337. (d) Rae, R. L.; Žurek, J. M.; Paterson, M. J.; Bebbington, M. W. P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7946. (e) Nakamura, M.; Takahashi, I.; Yamada, S.; Dobashi, Y.; Kitagawa, O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 53.
- (a) Agrawal, N.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309. (b) Alam, M. A.; Shimada, K.; Khan, M. W.; Hossain, M. D. *Med. Anal. Chem. Int. J.* **2019**, *3*(2). DOI: 10.23880/macij-16000137. (c) Kulchitsky, V. A.; Potkin, V. I.; Zubenko, Y. S.; Chemov, A. N.; Talabaev, M. V.; Demidchik, Y. E.; Petkevich, S. K.; Kazbanov, V. V.; Gurinovich, T. A.; Roeva, M. O.; Grigoriev, D. G.; Kletskov, A. V.; Kalunov, V. N. *Med. Chem.* **2012**, *8*, 22. (d) Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Dikumar, E. A.; Lyakhov, A. S.; Ivashkevich, L. S.; Kolesnik, I. A.; Potkin, V. I. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 10384. (e) Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Zubkov, F. I.; Grudinina, D. G.; Potkin, V. I. *Synthesis* **2020**, 159. (f) Kletskov, A. V.; Potkin, V. I.; Kolesnik, I. A.; Petkevich, S. K.; Kvachonak, A. V.; Dosina, M. O.; Loiko, D. O.; Larchenko, M. V.; Pashkevich, S. G.; Kulchitsky, V. A. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13*, 1507.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.