

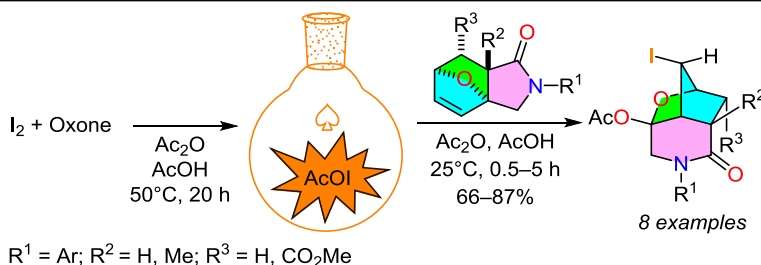
Ацетат иода – мягкий селективный агент для перегруппировки Вагнера–Меервейна в ряду 3а,6-эпоксизоиндолов

Владимир П. Зайцев^{1*}, Дмитрий Ф. Мерцалов¹, Анастасия М. Трунова¹, Анастасия В. Ханова¹, Евгения В. Никитина¹, Анна А. Синельщикова², Михаил С. Григорьев²

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

² Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН,
Ленинский пр., д. 31, к. 4, Москва 119071, Россия

Поступило 9.04.2020
Принято 4.05.2020



Изучена инициируемая иодом катионная скелетная перегруппировка Вагнера–Меервейна в ряду тетрагидро-3а,6-эпоксизоиндол-1-онов. Показано, что под действием ацетата иода в среде уксусного ангидрида реакция протекает регио- и стереоселективно с образованием ацетатов 5-иод-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-ила. Предложенный реагент обеспечивает лучшие выходы продуктов перегруппировки по сравнению с описанными в литературе.

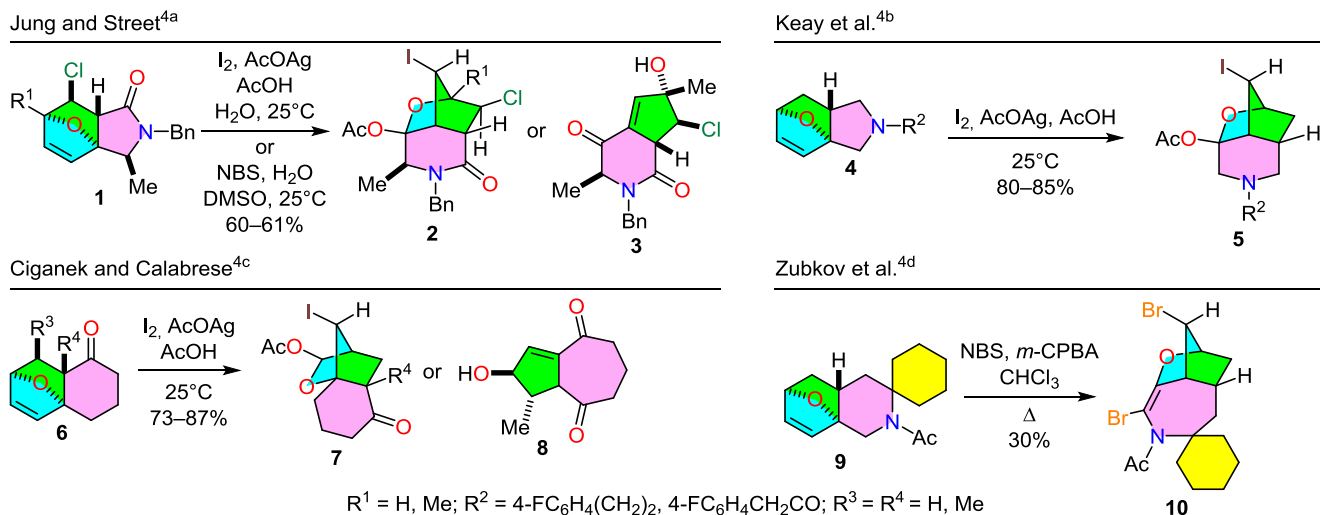
Ключевые слова: ацетат иода, изоиндолы, циклопента[с]пиридины, внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера, перегруппировка Вагнера–Меервейна, реакция IMDAF.

Перегруппировка Вагнера–Меервейна была открыта Вагнером в ходе исследования дегидратации бициклических терпенов^{1a} и подробно исследована в 1920-х гг. Меервейном,^{1b} предложившим общепринятый сегодня катионный механизм этой реакции.^{1c} Отличительной чертой процесса является [1,2]-сигматропный сдвиг атома водорода, алкильного или арильного заместителя, при этом, так как связь мигрирует к электронодефицитному центру, перегруппировку часто называют аниотропной (секстетной или нуклеофильной).² Этот вид трансформаций играет важную роль в химических превращениях азот- и кислородсодержащих мостиковых гетероциклов, благодаря возможности проводить сложную трансформацию углеродного скелета в одну стадию, что позволяет из относительно простых исходных соединений получать продукты, практически не доступные иными путями.³

Впервые инициируемая галогеном катионная перегруппировка Вагнера–Меервейна в ряду оксабициклогептенов,⁴ сочлененных с углерод- или азотсодержащими циклами, была продемонстрирована в 1985 г., когда Юнгу и Стриту удалось осуществить превра-

щения тетрагидро-3а,6-эпоксизоиндол-1-онов **1** в условиях реакции Прево–Вудворда ($\text{I}_2/\text{AcOAg}/\text{AcOH}$) или под действием *N*-бромсукцинимид^{4a} (схема 1). Было показано, что, в зависимости от используемого электрофильного агента, перегруппировка может приводить как к трициклам **2**, так и к циклопентапиридину **3**. В дальнейшем найденные условия были использованы для превращения 3а,6-эпоксизоиндолов **4** в антагонисты сигма-рецепторов (структуры **5**).^{4b} В 1989 г. Кей с сотр. изучили инициируемую иодом перегруппировку 4а,7-эпоксиоктагидронафталин-1-онов (**6**). Позже было показано, что, в зависимости от заместителей R^3 и R^4 , образуется либо трициклический продукт **7**, либо гидрированный азулен **8**^{4c} (схема 1). При замене атома углерода на атом азота в карбоцикле 4а,7-эпоксиоктагидронафталина **9** основным продуктом реакции оказывается гетероцикл **10**.^{4d} Используя Br_2 в щелочной среде, Вудворд и Баер осуществили перегруппировку на примере тетрагидро-4,7-эпоксибензофуран-1,3-диона и опровергли ошибочное утверждение Дильса и Альдера об образовании *эндо*-аддукта фурана с малеиновым ангидридом.⁵

Схема 1



Анализ приведенных данных не позволяет надежно предсказать направление перегруппировки. Все описанные примеры исследованы на ограниченном количестве субстратов, а использование молекулярных галогенов и дорогих солей переходных металлов значительно ограничивает границы этого метода. В качестве инициатора перегруппировки и источника положительно заряженного иона галогена в этой работе нами был предложен и протестирован дешевый и легкодоступный AcOI. Выбор AcOI,⁶ получаемого однореакторным синтезом из оксона и иода,^{6a} обусловлен его дешевизной, простотой синтеза и выделения и однозначным направлением перегруппировки. Помимо этого, AcOI является прекрасным реагентом для функционализации непредельных углеводородов,^{6a,c-e} а также используется для иных молекулярных перегруппировок,^{6d,e} в синтезе гетероциклических соединений пиррольного ряда^{6f} и модификациях элементоорганических соединений.^{6g}

Настоящая работа направлена на дальнейшее накопление экспериментальных данных и установление закономерностей протекания иницируемой иодом перегруппировки Вагнера–Меервейна в ряду бициклических азатетероциклов.⁷

Исходными соединениями послужили 3a,6-эпоксиизоиндолоны **12a–h**, синтезируемые в две стадии по известным методикам^{3h,8} из фурфуриламинов **11a–f** и малеинового ангидрида или акрилоил(метакрилоил)-хлорида (реакция IMDAF, от англ. the IntraMolecular

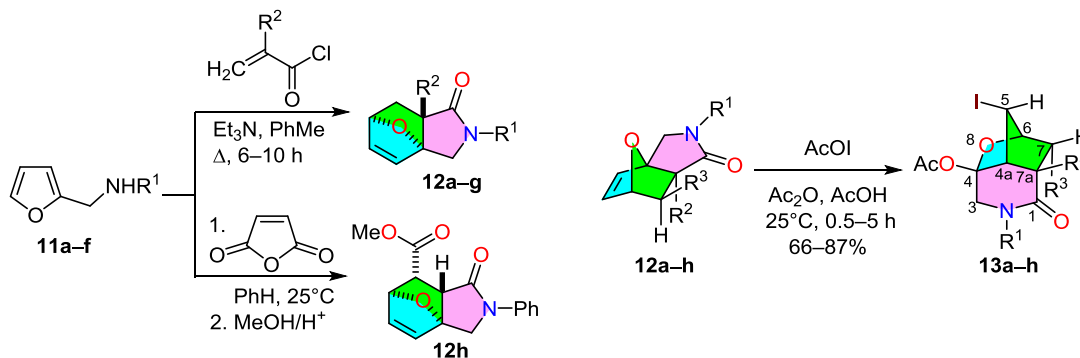
Diels–Alder Reaction of Furan). Для улучшения растворимости в Ac₂O карбоновая кислота, синтезированная из фурфуриламина **11h**, была превращена в метиловый эфир **12h**. Полученные таким образом изоиндолоны **12a–h** были выделены в виде индивидуальных диастереомеров с относительной конфигурацией заместителей, приведенной на схеме 2 (табл. 1).

В качестве инициатора перегруппировки Вагнера–Меервейна изоиндолонов **12a–h** нами был использован AcOI, полученный однореакторным синтезом из оксона и иода,^{6a} что выгодно отличает предлагаемый метод от условий, описанных ранее^{4a} (I₂/AcOAg). Взаимодействие AcOI с 7-оксабициклопептенами **12a–h** (схема 2) протекает быстро и в мягких условиях (от 0.5 до 5 ч

Таблица 1. Выходы исходных эпоксиизоиндолонов **12a–h** и продуктов их перегруппировки **13a–h**

| Эпоксиизоиндолон | R ¹ | R ² | R ³ | Выход, % | Продукт перегруппировки | Выход, % |
|------------------|---|----------------|--------------------|------------------|-------------------------|----------|
| 12a | Ph | H | H | 48 ^{3h} | 13a | 87 |
| 12b | 4-MeC ₆ H ₄ | H | H | 42 | 13b | 77 |
| 12c | 4-ClC ₆ H ₄ | H | H | 66 | 13c | 75 |
| 12d | 4-FC ₆ H ₄ | H | H | 60 | 13d | 77 |
| 12e | 4-F ₃ CC ₆ H ₄ | H | H | 49 | 13e | 71 |
| 12f | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | H | 45 | 13f | 71 |
| 12g | Ph | Me | H | 25 ⁸ | 13g | 67 |
| 12h | Ph | H | CO ₂ Me | 83 ^{3h} | 13h | 66 |

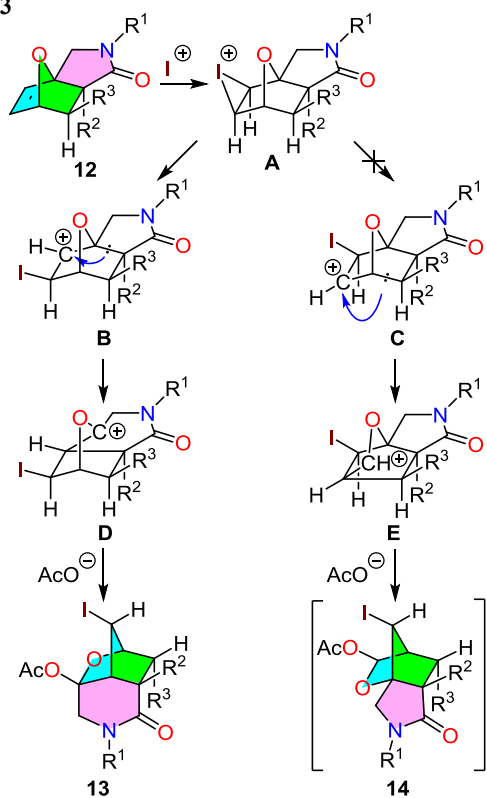
Схема 2



при комнатной температуре). При этом продукты скелетной перегруппировки – 4,6-эпоксициклопента[с]-пиридины **13a–h** – образуются, как правило, с более высокими выходами (табл. 1) по сравнению с реакциями осуществленными в условиях Прево–Вудворда.⁴

Иницилируемые галогеном превращения изоиндолон-ов **12a–h** могут протекать по двум путям (схема 3). Теоретически иодониевый ион **A** может превращаться в два альтернативных карбокатиона **B** и **C**, последующая миграция соседних σ -связей в которых приводит к мезомерно стабилизированным катионам **D** (третичный) и **E** (вторичный). Завершается перегруппировка присоединением к карбокатионным центрам ацетат-аниона из реакционной среды. Таким образом, в результате скелетной перегруппировки возможно образование двух трициклических продуктов **13** и **14**.

Схема 3



Экспериментально установлено, что сигматропная перегруппировка изоиндолон-ов **12a–h**, вне зависимости от заместителей R, проходит хемоселективно через промежуточные катионы **B** и **D**, приводя исключительно к эпоксициклопента[с]-пиридинам **13a–h**. Отсутствие альтернативных продуктов **14** можно объяснить, во-первых, более существенным уменьшением байеровского и питцеровского напряжения системы при образовании продуктов **13** (сочленение двух пятичленных и шестичленного цикла в циклопентапиридинах **13** предпочтительнее набора из трех пятичленных циклов в трициклах **14**). Во-вторых, в катионе **C** миграция соседней σ -связи должна происходить труднее, чем в катионе **B**, так как в катионе **B** мигрирующая связь входит дополнительно в состав пирролидинового цикла, а, следовательно, является более напряженной

(менее прочной) по сравнению с альтернативной связью катиона **C**. В-третьих, направление миграции σ -связи связано с образованием на второй стадии третичного карбокатиона **D**, более стабильного по сравнению со вторичным катионом **E**.

Строение продуктов перегруппировки эпоксициклопента[с]-пиридинов **13a–h** установлено по аналогии с ранее опубликованными работами^{3h,3i,7} и на одном примере дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 1). К наиболее характеристичным сигналам циклопентапиридинов **13a–h** в спектрах ЯМР ¹H можно отнести синглетные сигналы протонов 5-СН в "голове" и 6-СН в "основании" углеродного мостика при 3.90–4.26 и 4.66–4.86 м. д. соответственно, а также дублеты протонов 4a-СН с КССВ $J_{4a,7a} = 4.0\text{--}4.3$ Гц в области 3.38–3.72 м. д. В углеродных спектрах наиболее хорошо идентифицируются сигналы четвертичных атомов углерода С-4 при 103.7–104.7 м. д., а также атомов углерода С-5 при 83.9–86.5 м. д., находящихся по соседству с атомом иода.

Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **13d** подтвердил строение продукта сигматропной перегруппировки и образование 4,6-эпоксициклопента[с]-пиридинового каркаса (рис. 1). Молекула содержит уплощенный пиперидиноновый цикл в конформации "кресло" и два сочлененных с ним пятичленных цикла в конформации "конверт": тетрагидрофурановый и циклопентановый. Соединение **13d** кристаллизуется в триклинной сингонии *P1* (параметры элементарной ячейки указаны в табл. 2 в файле дополнительных материалов). Молекула занимает общую позицию, число формульных единиц на ячейку равняется 2. Основные длины связей, значения валентных и торсионных углов приведены в табл. 3–5 в файле сопроводительных материалов). В кристаллической упаковке атом кислорода карбонильной группы выступает в качестве акцептора водородной связи с группой СН ароматического цикла соседней молекулы, что ранее наблюдалось для сходных по строению молекул.⁷

Таким образом, в настоящей работе впервые показано, что ацетат иода, генерируемый *in situ* из иода и оксона в среде уксусного ангидрида, является удобным

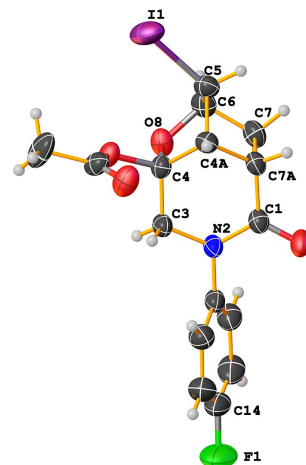


Рисунок 1. Молекулярная структура трицикла **13d** в представлении атомов эллипсоидами температурных смещений с 50% вероятностью.

реагентом для иницирования сигматропной перегруппировки Вагнера–Меервейна в ряду тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1-онов. Установлено, что реакция протекает стерео- и хемоспецифично, приводя к образованию 5-иод-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетатов с хорошими выходами.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы на приборе JEOL JNM-ECA 600 (600, 151 и 565 МГц соответственно), в качестве внутренних стандартов использованы остаточные сигналы дейтерированных растворителей (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры соединений **12b–d,f** зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Thermo DSQ II – Focus GC (ионизация ЭУ, 70 эВ, температура в источнике 200 °С, газ-носитель – гелий, колонка RTX-5MS). Масс-спектры соединений **12e**, **13a–h** с ионизацией электрораспылением зарегистрированы на масс-спектрометре Agilent 6470, источник ионизации AJS ESI (хроматографическая колонка с обращенной фазой ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 3×50 мм, 1.8 мкм, мобильная фаза – MeCN (70%), H_2O (30%) и HCO_2H (0.2%), скорость потока 0.4 мл/мин, температура 40 °С). Элементный анализ проведен на CHNS-анализаторе EuroVectorEA 3000. Температуры плавления определены в открытых стеклянных капиллярах на приборах SMP 10 или SMP 30 и не корректированы. Для ТСХ использованы пластины Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ-254, проявление парами иода или раствором KMnO_4 .

Реактивы фирмы Acros Organics и Alfa Aesar применены без дополнительной очистки, растворители перед синтезом перегнаны. Выходы, данные элементного анализа и физико-химические характеристики соединений **12a,g** опубликованы ранее.^{3h,8} Синтез и физико-химические характеристики эфира **12h** были описаны ранее.^{3h}

Получение 3а,6-эпокси-2,3,7,7а-тетрагидроизоиндол-1-онов 12b–f (общая методика). Раствор 0.06 моль соответствующего амина **11b–f**, 7.3 мл (0.09 моль) акрилоилхлорида (для соединений **12a–f**) и 16.7 мл (0.12 моль) Et_3N в 100 мл PhMe кипятят в течение 6–10 ч (контроль методом ТСХ, элюент для соединений **12b,c,e,f** EtOAc–гексан, 1:1; для соединения **12d** EtOAc–гексан, 2:3), охлаждают и выливают в 100 мл H_2O . Органический слой отделяют, водный экстрагируют AcOEt (3 × 50 мл). Органические фракции объединяют и сушат безводным MgSO_4 , экстракт упаривают при пониженном давлении, перекристаллизовывают остаток из смеси гексан–AcOEt.

(3aRS,6RS,7aSR)-2-(4-Метилфенил)-2,3,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1(6H)-он (12b). Выход 6.07 г (42%), светло-желтый порошок, т. пл. 152–154 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (NCO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.66 (1H, д. д., $J = 11.9$, $J = 8.8$, 7- CH_2); 2.30 (1H, д. д. д., $J = 11.9$, $J = 4.7$, $J = 3.5$, 7- CH_2); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.62 (1H, д. д., $J = 8.8$, $J = 3.5$, 7a-CH); 4.10 (1H, д., $J = 11.4$, 3- CH_2); 4.43 (1H, д., $J = 11.4$,

3- CH_2); 5.10 (1H, д. д., $J = 4.7$, $J = 1.5$, 6-CH); 6.43 (1H, д. д., $J = 5.9$, $J = 1.5$, 5-CH); 6.46 (1H, д., $J = 5.9$, 4-CH); 7.16 (2H, д., $J = 8.6$, H Ar); 7.48 (2H, д., $J = 8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.0; 28.9; 48.8; 51.1; 79.3; 88.3; 120.5; 129.5; 133.2; 134.5; 137.0; 137.5; 173.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 241 $[\text{M}]^+$ (100), 212 (11), 186 (10), 107 (8), 91 (9), 81 (99), 55 (42), 53 (16). Найдено, %: C 74.60; H 6.18; N 5.92. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 74.67; H 6.27; N 5.81.

(3aRS,6RS,7aSR)-2-(4-Хлорфенил)-2,3,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1(6H)-он (12c). Выход 10.36 г (66%), золотистые пластинки, т. пл. 163–164 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (NCO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.68 (1H, д. д., $J = 12.1$, $J = 8.6$, 7- CH_2); 2.30 (1H, д. д. д., $J = 12.1$, $J = 4.5$, $J = 3.5$, 7- CH_2); 2.62 (1H, д. д., $J = 8.6$, $J = 3.5$, 7a-CH); 4.10 (1H, д., $J = 11.3$, 3- CH_2); 4.42 (1H, д., $J = 11.3$, 3- CH_2); 5.10 (1H, д. д., $J = 4.5$, $J = 1.5$, 6-CH); 6.45 (1H, д. д., $J = 5.6$, $J = 1.5$, 5-CH); 6.46 (1H, д., $J = 5.6$, 4-CH); 7.31 (2H, д., $J = 8.8$, H Ar); 7.58 (2H, д., $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.0; 48.8; 50.9; 79.4; 88.0; 121.3; 129.0; 129.8; 133.0; 137.6; 138.1; 173.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263 $[\text{M}]^+$ (10), 261 $[\text{M}]^+$ (33), 111 (9), 81 (100), 55 (36), 53 (19). Найдено, %: C 64.18; H 4.56; N 5.44. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 64.25; H 4.62; N 5.35.

(3aRS,6RS,7aSR)-2-(4-Фторфенил)-2,3,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1(6H)-он (12d). Выход 8.82 г (60%), светло-желтый порошок, т. пл. 117–118 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1693 (NCO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.67 (1H, д. д., $J = 11.6$, $J = 8.6$, 7- CH_2); 2.30 (1H, д. д. д., $J = 11.6$, $J = 4.5$, $J = 3.5$, 7- CH_2); 2.62 (1H, д. д., $J = 8.6$, $J = 3.5$, 7a-CH); 4.09 (1H, д., $J = 11.6$, 7- CH_2); 4.43 (1H, д., $J = 11.6$, 7- CH_2); 5.10 (1H, д. д., $J = 4.5$, $J = 1.5$, 6-CH); 6.44 (1H, д. д., $J = 5.8$, $J = 1.5$, 5-CH); 6.47 (1H, д., $J = 5.8$, 4-CH); 7.05 (2H, д. д., $J = 9.1$, $J = 8.6$, H Ar); 7.58 (2H, д. д., $J = 9.1$, $J = 4.5$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 29.0; 48.7; 51.3; 79.4; 88.2; 115.7 (д., $J = 23.1$); 122.2 (д., $J = 7.2$); 133.0; 135.6 (д., $J = 2.9$); 137.6; 159.7 (д., $J = 244.2$); 173.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 $[\text{M}]^+$ (2), 122 (6), 109 (10), 95 (15), 81 (100), 55 (38), 53 (30). Найдено, %: C 68.49; H 4.88; N 5.83. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: C 68.56; H 4.93; N 5.71.

(3aRS,6RS,7aSR)-2-[4-(Трифторметил)фенил]-2,3,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1(6H)-он (12e). Выход 8.67 г (49%), светло-желтый порошок, т. пл. 196–197 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (NCO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.69 (1H, д. д., $J = 11.8$, $J = 8.8$, 7- CH_2); 2.31 (1H, д. д. д., $J = 11.8$, $J = 4.5$, $J = 3.5$, 7- CH_2); 2.65 (1H, д. д., $J = 8.8$, $J = 3.5$, 7a-CH); 4.17 (1H, д., $J = 11.6$, 3- CH_2); 4.46 (1H, д., $J = 11.6$, 3- CH_2); 5.10 (1H, д. д., $J = 4.5$, $J = 1.5$, 6-CH); 6.45 (1H, д. д., $J = 6.1$, $J = 1.5$, 5-CH); 6.47 (1H, д., $J = 6.1$, 4-CH); 7.60 (2H, д., $J = 8.6$, H Ar); 7.79 (2H, д., $J = 8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 29.2; 49.0; 50.7; 79.4; 87.9; 119.4; 124.2 (к., $J = 271.7$); 126.1 (к., $J = 33.2$); 126.2 (к., $J = 4.3$); 132.9; 137.8; 142.5; 174.0. Масс-спектр, m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 60.96; H 4.02; N 4.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 61.02; H 4.10; N 4.74.

(3aRS,6RS,7aSR)-2-(4-Метоксифенил)-2,3,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-1(6H)-он (12f). Выход 6.94 г (45%), светло-желтый порошок, т. пл. 123–124 °С.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679 (NCO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.65 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 8.8$, 7- CH_2); 2.28 (1H, д, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.5$, $J = 3.5$, 7- CH_2); 2.60 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 3.5$, 7a-CH); 3.78 (3H, с, CH_3); 4.06 (1H, д, $J = 11.6$, 3- CH_2); 4.41 (1H, д, $J = 11.6$, 3- CH_2); 5.09 (1H, д, д, $J = 4.5$, $J = 1.5$, 6-CH); 6.42 (1H, д, д, $J = 5.8$, $J = 1.5$, 5-CH); 6.45 (1H, д, $J = 5.8$, 4-CH); 6.89 (2H, д, $J = 9.1$, H Ar); 7.49 (2H, д, $J = 9.1$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.8; 48.6; 51.5; 55.6; 79.3; 88.3; 114.2; 122.4; 132.6; 133.2; 137.4; 156.9; 173.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (15), 176 (6), 123 (7), 95 (11), 81 (77), 55 (100), 53 (32). Найдено, %: С 69.95; Н 5.80; N 5.53. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.02; Н 5.88; N 5.44.

Получение 5-иод-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетатов 13a–h (общая методика). Суспензию 0.32 г (1.25 ммоль) иода и 1.54 г (2.5 ммоль) оксона перемешивают в смеси 7.55 мл (80 ммоль) As_2O и 7.4 мл (130 ммоль) AsOH при температуре 50 °С в непрозрачной колбе в течение 20 ч до полного обесцвечивания раствора. Затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют 2 ммоль соответствующего изоиндолона **12a–h**, реакционную смесь перемешивают в течение 0.5–5 ч (контроль методом ТСХ, элюент для соединения **13a** EtOAc –гексан, 1:2; для соединений **13b,c,e,f,h** EtOAc –гексан, 1:1; для соединения **13d** EtOAc –гексан, 2:3; для соединения **13g** EtOAc –гексан, 1:3), выливают в 50 мл H_2O , нейтрализуют K_2CO_3 , экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 25 мл). Объединенные органические фракции сушат безводным Na_2SO_4 , упаривают растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовывают из смеси гексан– AsOEt .

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-2-фенил-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13a). Выход 0.7 г (87%), светло-бежевый порошок, т. пл. >157 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1737, 1670 (NCO, OCO), 597 (Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (1H, д, д, $J = 13.1$, $J = 4.3$, 7- CH_2); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.41 (1H, д, д, $J = 13.1$, $J = 11.3$, 7- CH_2); 3.08 (1H, д, т, $J = 11.3$, $J = 4.3$, 7a-CH); 3.38 (1H, д, $J = 4.3$, 4a-CH); 3.91 (1H, уш. с, 5-CH); 4.16 (1H, д, $J = 13.1$, 3- CH_2); 4.16 (1H, д, $J = 13.1$, 3- CH_2); 4.71 (1H, уш. с, 6-CH); 7.24–7.31 (3H, м, H Ar); 7.41 (2H, т, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 17.9; 22.3; 36.9; 38.1; 46.6; 54.7; 84.3; 104.1; 126.1; 127.5; 129.4; 140.8; 169.1; 169.2. Масс-спектр, m/z : 414 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 46.45; Н 3.83; N 3.47. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{INO}_4$. Вычислено, %: С 46.51; Н 3.90; N 3.39.

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-2-(4-метилфенил)-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13b). Выход 0.66 г (77%), бесцветный порошок, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732, 1667 (NCO, OCO), 600 (Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (1H, д, д, $J = 12.8$, $J = 4.3$, 7- CH_2); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.40 (1H, т, $J = 12.8$, 7- CH_2); 3.07 (1H, д, т, $J = 12.8$, $J = 4.3$, 7a-CH); 3.72 (1H, д, $J = 4.3$, 4a-CH); 3.91 (1H, уш. с, 5-CH); 4.13 (1H, д, $J = 13.1$, 3- CH_2); 4.17 (1H, д, $J = 13.1$, 3- CH_2); 4.71 (1H, уш. с, 6-CH); 7.12 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.21 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.0; 21.0; 22.3; 36.9; 38.0; 46.6; 54.8; 84.3; 104.2; 125.9; 130.0; 137.4; 138.2; 169.1; 169.2. Масс-спектр, m/z 428

[$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 47.71; Н 4.18; N 3.40. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{INO}_4$. Вычислено, %: С 47.79; Н 4.25; N 3.28.

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-2-(4-хлорфенил)-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13c). Выход 0.67 г (75%), бесцветные пластинки, т. пл. 172–173 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1735, 1661 (NCO, OCO), 599 (Cl). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (1H, д, д, $J = 12.6$, $J = 4.3$, 7- CH_2); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.33 (1H, д, д, $J = 12.6$, $J = 11.6$, 7- CH_2); 2.97 (1H, д, т, $J = 11.6$, $J = 4.3$, 7a-CH); 3.55 (1H, д, $J = 4.3$, 4a-CH); 4.10 (1H, д, $J = 12.8$, 3- CH_2); 4.15 (1H, д, $J = 12.8$, 3- CH_2); 4.22 (1H, уш. с, 5-CH); 4.66 (1H, уш. с, 6-CH); 7.33 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.45 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 19.8; 22.1; 36.0; 37.2; 46.8; 53.6; 84.0; 103.7; 127.8; 128.8; 130.9; 140.3; 168.4; 169.1. Масс-спектр, m/z : 448 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 450 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 42.86; Н 3.30; N 3.24. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClINO}_4$. Вычислено, %: С 42.93; Н 3.38; N 3.13.

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-2-(4-фторфенил)-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13d). Выход 0.67 г (77%), бесцветные призмы, т. пл. 168–169 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1737, 1661 (NCO, OCO), 597 (Cl). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (1H, д, д, $J = 11.6$, $J = 4.0$, 7- CH_2); 2.33 (1H, т, $J = 11.6$, 7- CH_2); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.97 (1H, д, т, $J = 11.6$, $J = 4.0$, 7a-CH); 3.55 (1H, д, $J = 4.0$, 4a-CH); 4.12 (2H, уш. с, 3- CH_2); 4.22 (1H, уш. с, 5-CH); 4.66 (1H, уш. с, 6-CH); 7.22 (2H, т, $J = 8.3$, H Ar); 7.32–7.34 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 19.8; 22.1; 35.9; 37.1; 46.8; 54.2; 83.9; 103.7; 115.6 (д, $J = 23.1$); 128.3 (д, $J = 8.7$); 137.7 (д, $J = 2.9$); 161.0 (д, $J = 242.7$); 168.4; 169.1. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: –115.1. Масс-спектр, m/z : 432 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 44.51; Н 3.44; N 3.34. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FINO}_4$. Вычислено, %: С 44.57; Н 3.51; N 3.25.

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-2-[4-(трифторметил)-фенил]-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13e). Выход 0.68 г (71%), бесцветные ромбы, т. пл. 155–156 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1736, 1661 (NCO, OCO), 601 (Cl). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (1H, д, $J = 12.6$, 7- CH_2); 2.04 (3H, с, CH_3); 2.35 (1H, т, $J = 12.6$, 7- CH_2); 3.01 (1H, д, д, $J = 12.6$, $J = 4.0$, 7a-CH); 3.58 (1H, т, $J = 4.0$, 4a-CH); 4.15 (1H, д, д, $J = 12.9$, $J = 3.5$, 3- CH_2); 4.23 (1H, д, д, $J = 12.9$, $J = 3.5$, 3- CH_2); 4.23 (1H, уш. с, 5-CH); 4.68 (1H, уш. с, 6-CH); 7.55 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.76 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 19.7; 22.1; 36.0; 37.4; 46.9; 53.1; 84.0; 103.7; 124.0 (к, $J = 271.6$); 125.8 (к, $J = 4.3$); 126.3; 126.6 (к, $J = 33.2$); 145.0; 168.4; 169.4. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: –60.7. Масс-спектр, m/z : 482 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 42.35; Н 3.07; N 3.03. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{INO}_4$. Вычислено, %: С 42.43; Н 3.14; N 2.91.

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-2-(4-метоксифенил)-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13f). Выход 0.63 г (71%), бесцветные призмы, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1729, 1654 (NCO, OCO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (1H, д, д, $J = 13.3$, $J = 4.3$, 7- CH_2); 2.12 (3H, с, CH_3); 2.39 (1H, д, т, $J = 13.3$, $J = 11.6$, 7- CH_2); 3.07 (1H, д, т, $J = 11.6$, $J = 4.3$, 7a-CH); 3.71 (1H, д, $J = 4.3$,

4а-CH); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.90 (1H, уш. с, 5-CH); 4.11 (1H, д, $J = 13.1$, 3-CH₂); 4.16 (1H, д, $J = 13.1$, 3-CH₂); 4.70 (1H, уш. с, 6-CH); 6.91 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.16 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.0; 22.3; 36.9; 37.9; 46.5; 55.1; 55.4; 77.2; 84.3; 104.1; 114.6; 127.3; 133.5; 158.6; 169.2. Масс-спектр, m/z : 444 [M+H]⁺. Найдено, %: С 46.00; Н 4.01; N 3.27. C₁₇H₁₈INO₅. Вычислено, %: С 46.07; Н 4.09; N 3.16.

(4SR,4aRS,5SR,6RS,7aSR)-5-Иод-7а-метил-2-фенил-1-оксооктагидро-4H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-4-илацетат (13g). Выход 0.57 г (67 %), светло-оранжевый порошок, т. пл. 151–152 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730, 1653 (NCO, OCO), 602 (C-I). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.51 (3H, с, CH₃); 1.86 (1H, д, $J = 13.3$, 7-CH₂); 2.05 (1H, д, $J = 13.3$, 7-CH₂); 2.14 (3H, с, CH₃); 3.49 (1H, уш. с, 4а-CH); 4.07 (1H, д, $J = 12.6$, 3-CH₂); 4.25 (1H, д, $J = 12.6$, 3-CH₂); 4.26 (1H, уш. с, 5-CH); 4.69 (1H, уш. с, 6-CH); 7.23 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.28 (1H, т, $J = 8.6$, H Ar); 7.40 (2H, т, $J = 8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 17.5; 22.4; 23.9; 41.5; 46.0; 52.3; 53.2; 84.5; 104.1; 126.0; 127.3; 129.2; 141.4; 169.4; 171.4. Масс-спектр, m/z : 428 [M+H]⁺. Найдено, %: С 47.73; Н 4.20; N 3.37. C₁₇H₁₈INO₄. Вычислено, %: С 47.79; Н 4.25; N 3.28.

Метил-(4SR,4aRS,5SR,6RS,7RS,7aSR)-4-ацетокси-5-иод-2-фенил-1-оксооктагидро-1H-4,6-эпоксициклопента[с]пиридин-7-карбоксилат (13h). Выход 0.62 г (66%), бесцветный порошок, т. пл. 146–147 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1745, 1658 (NCO, OCO), 599 (C-I). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 3.30–3.35 (2H, м, 7а,4а-CH); 3.67 (1H, д, $J = 3.0$, 7-CH); 3.74 (3H, с, OCH₃); 3.97 (1H, д, $J = 13.6$, 3-CH₂); 4.43 (1H, д, $J = 13.6$, 3-CH₂); 4.03 (1H, уш. с, 5-CH); 4.86 (1H, уш. с, 6-CH); 7.29–7.32 (1H, м, H Ar); 7.40–7.44 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.1; 16.4; 21.0; 21.9; 40.5; 48.3; 52.4; 58.4; 86.5; 104.7; 126.5; 127.5; 129.3; 141.1; 167.7; 168.8. Масс-спектр, m/z : 472 [M+H]⁺. Найдено, %: С 45.82; Н 3.78; N 3.06. C₁₈H₁₈INO₆. Вычислено, %: С 45.88; Н 3.85; N 2.97.

Рентгеноструктурный анализ соединения 13d проведен при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker Карра Apex II. Параметры элементарных ячеек уточнены по всему массиву данных.⁹ В экспериментальные интенсивности отражений внесены поправки на поглощение с использованием программы SADABS.¹⁰ Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS¹¹ и уточнены полноматричным МНК по программе SHELXL-2018¹² по F^2 по всем данным в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Положения атомов Н рассчитаны геометрически с изотропными температурными факторами, равными 1.2 (группы СН или СН₂) или 1.5 (группа СН₃) эквивалентного изотропного фактора атома С, с которыми связаны атомы Н. Параметры эксперимента и окончательные значения факторов расходимости приведены в табл. 2 (файл сопроводительных материалов). Координаты атомов и температурные параметры кристаллической структуры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1994943).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **12b–f** и **13a–h**, а также кристаллографические данные соединения **3d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 18-13-00456).

Рентгенодифракционный анализ соединения **13d** проведен в Центре коллективного пользования физическими методами исследования Института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН.

Список литературы

- (a) Wagner, G. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, *31*, 690. (b) Meerwein, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129. (c) Birladeanu, L. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 858.
- Mandal, D. K. *Pericyclic Chemistry: Orbital Mechanisms and Stereochemistry*; Elsevier Inc., 2018, Chapter 8, p. 361.
- (a) Gschwend, H. W.; Hillman, M. J.; Kisis, B.; Rodebaugh, R. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 104. (b) Campbell, M.; Sainsbury, M.; West, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3865. (c) Reymond, J. L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128. (d) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521. (e) Kobayashi, T.; Uchiyama, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2731. (f) Qi, X.; Bao, H.; Tambar, U. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10050. (g) Han, S.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10768. (h) Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Gozun, S. V.; Boltukhina, E. V.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9148. (i) 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.]
- (a) Jung, M. E.; Street, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3639. (b) Keay, B. A.; Rogers, C.; Bontrout, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1782. (c) Ciganek, E.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4439. (d) Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Turchin, K. F.; Aleksandrov, G. G.; Safronova, A. A.; Borisov, R. S.; Varlamov, A. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 432.
- (a) Woodward, R. B.; Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161. (b) Brown, R. T.; Jameson, S. B.; Ouali, D.; Tattersall, P. I. *J. Chem. Res.* **2000**, 176.
- (a) Hokamp, T.; Storm, A. T.; Yusubov, M.; Wirth, T. *Synlett* **2018**, 415. (b) Giri, R.; Yu, J.-Q. *Iodine Monoacetate, e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: Hoboken, 2008. (c) Heasley, V. L.; Holstein, L. S., III; Moreland, R. J.; Rosbrugh, J. W., Jr.; Shellhamer, D. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, *8*, 1271. (d) Clarke, P. A.; Grist, M.; Ebdon, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 927. (e) Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Stewart, G. M.; Woodgate, P. D.; Woodgate, S. D. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1689. (f) Urbanaitė, A.; Čikotienė, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *31*, 5294. (g) Srivastava, P. C.; Singh, P.; Tangri, M.; Sinha, A.; Bajpai, S. *J. Ind. Chem. Soc.* **1997**, *74*, 443.
- Zubkov, F. I.; Mertsalov, D. F.; Zaytsev, V. P.; Varlamov, A. V.; Gurbanov, A. V.; Dorovatovskii, P. V.; Timofeeva, T. V.; Khrustalev, V. N.; Mahmudov, K. T. *J. Mol. Liq.* **2018**, *249*, 949.
- Zaytsev, V. P.; Zubkov, F. I.; Mertsalov, D. F.; Orlova, D. N.; Sorokina, E. A.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, *64*, 112. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 112.]
- SAINT-Plus, Version 7.68.; Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2007.
- SADABS; Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, 2008.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.