

α,β -НЕНАСЫЩЕННЫЕ β -МЕТИЛ- δ -ЛАКТОНЫ В РЕАКЦИИ НИТРИЛОКСИДНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ НАСЫЩЕННЫХ ЛАКТОНОВ И ЛАКТАМОВ

© 2022 г. И. В. Минеева*

Белорусский государственный университет, 220047, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости 4
*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.09.2021 г.

После доработки 10.10.2021 г.

Принята к публикации 12.10.2021 г.

Впервые проведено нитрилоксидное присоединение к α,β -ненасыщенным β -метил- δ -лактонам, которое привело к новым изоксазолинам с высоким выходом. На основе этих ненасыщенных лактонов реализована дивергентная схема получения β -метилразветвленных насыщенных лактонов, лактамов, а также лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы.

Ключевые слова: 2-замещенные аллилбромиды, 2-замещенные аллилстаннаны, нитрилоксидное циклоприсоединение, изоксазолины, α,β -ненасыщенные β -метил- δ -лактоны, β -метил разветвленные насыщенные лактоны, лактамы

DOI: 10.31857/S0514749222060039, EDN: CWFLLN

ВВЕДЕНИЕ

Хиральные ненасыщенные δ -лактоны являются важным структурным фрагментом многих природных соединений [1], входят в состав противогрибковых и антимикробных агентов, иммунодепрессантов, ингибиторов различных ферментов и антипролиферативных агентов [2–6] (схема 1).

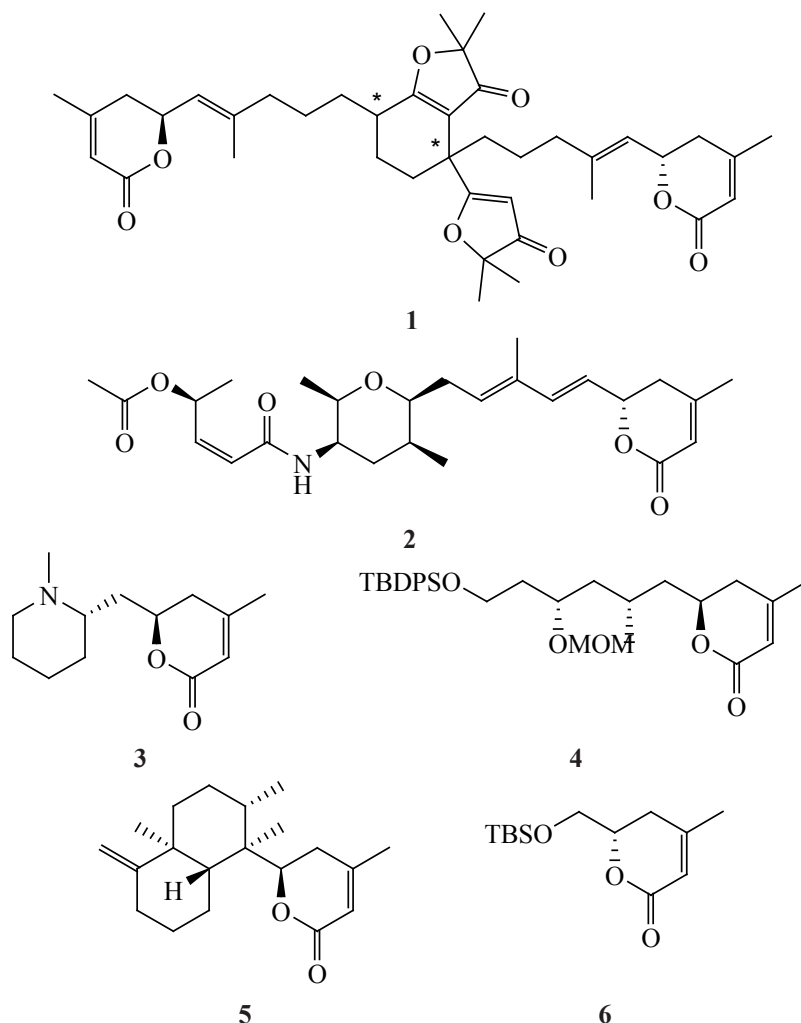
Так, α,β -ненасыщенные β -метил- δ -лактоны содержатся в противомаларийных дитерпеноидах афадилактонах A-D (**1**) из растения *Aphanamixis grandifolia* [2]; в сплицеостатине E (**2**), обладающему противоопухолевыми свойствами против многих линий раковых клеток [3]; в (+)-думеторине (**3**) из клубней ямса *Discorea dumetorum Pax*, компонента традиционной африканской медицины [4]. Ненасыщенные лактоны служат промежуточными соединениями в синтезе биоактивных соединений (схема 1), например, фрагмента **4** миннамида A – линейного липопептида из морских цианобактерий *Okeania hirsute* [5]; интермедиата **5** в синтезе

скопариусидисов A и P [6], фрагмента **6** сестертерпеноидов алотакетала A и форбакетала A [7].

Кроме того, наличие двойной связи в α,β -ненасыщенных β -метил- δ -лактонах предлагает многочисленные стратегические функционализации, которые применяются в направленном синтезе [8–28]. Так, реализуется диастереоселективное восстановление ненасыщенных β -метилразветвленных δ -лактонов в *син*- и *анти*-насыщенные лактоны [8–13], исчерпывающее восстановление в пиран [14, 15], восстановление в ненасыщенный лактол [7, 14, 16, 17] или ненасыщенный диол [10, 15, 18, 19], внутримолекулярное элиминирование с образованием диеновых кислот [20–22], эпоксидирование по кратной связи [23, 24], присоединение по Михаэлю различных нуклеофилов [25–27] и реакция циклоприсоединения по кратной связи [28].

В ходе данной исследовательской работы планировалось впервые вовлечь α,β -ненасыщен-

Схема 1



ные- β -метил- δ -лактоны в реакции нитрилоксидного циклоприсоединения, а также разработать на их основе новый подход к получению лактамов и лактонов, с обращением конфигурации гидроксильной группы, с целью дальнейшего использования полученных продуктов в синтетической практике (схема 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные способы получения ненасыщенных δ -лактонов **7–14** из альдегидов **15–21**, примененных в данном исследовании, приведены на схеме 3. Так, лактоны **7** и **8** были получены в реакции энантиоселективного аллилирования по Кеку альдегидов **15** и **16** станнаном **22** [29, 30]. Альдегиды **17**, **19**, **21** были проаллилированы аллилбромидом **23** [30] в условиях реакции Барбье

при действии цинка или индия, что привело с высоким выходом к промежуточным эфирам, которые затем без выделения были превращены в лактоны **9–11**, **14** действием карбоната натрия в метаноле. Лактоны **12** и **13** получены по ранее описанной методике диастереоселективного аллилирования D-циклогексиденглицеральдегида (**20**) [31, 32]. Синтез функционализированного альдегида **21** и лактона **14** на его основе был осуществлен через серию интермедиатов **24–27**. Структура всех полученных соединений была подтверждена спектроскопией ЯМР.

Далее ненасыщенные лактоны **7–14** были впервые вовлечены в реакцию нитрилоксидного циклоприсоединения при действии реагента, сгенерированного из нитроэтана и фенилизотиоцианата в бензоле в присутствии триэтиламина как основа-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 6 2022

Схема 4

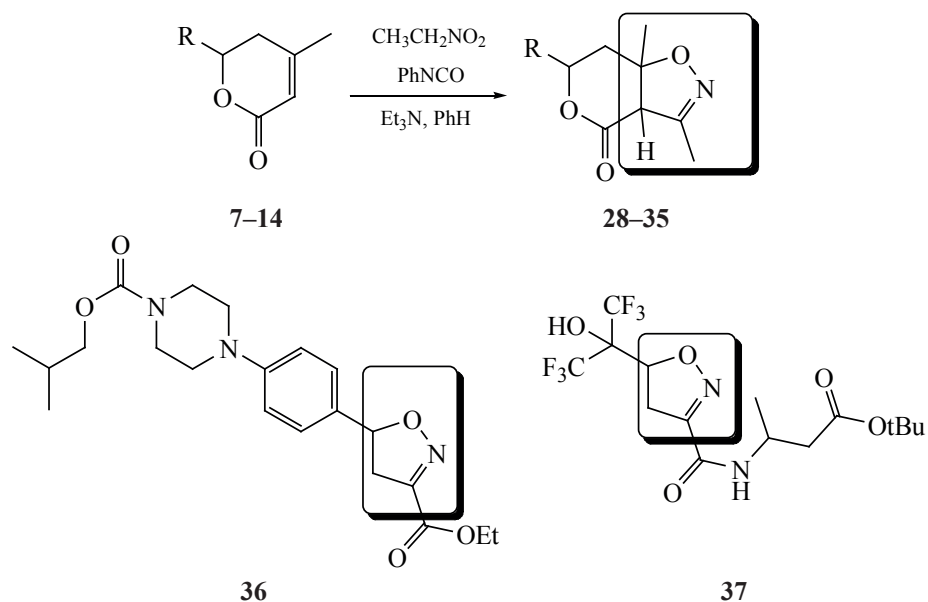
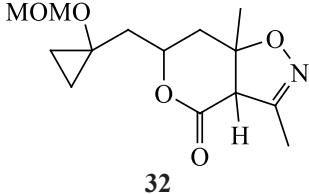
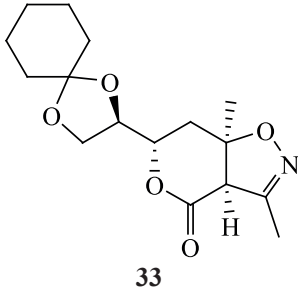
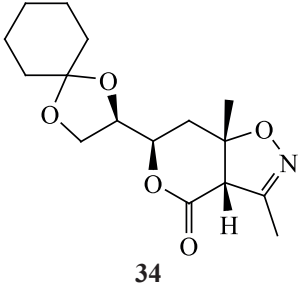
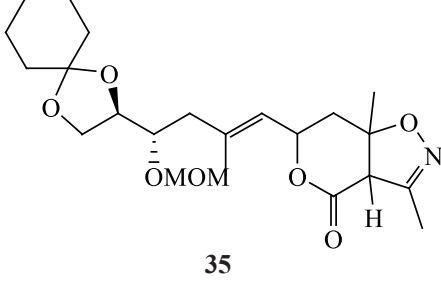


Таблица 1. Синтез α,β-ненасыщенные-β-метил-δ-лактонов и результаты их превращения в реакции нитрилоксидно-го циклоприсоединения

Выход лактонов 9–11, 14		Изоксазолин ^c	Выход, % ^d
условия А ^a	условия Б ^b		
7		<p>28</p>	93
8		<p>29</p>	88
9 (61%)	9 (68%)	<p>30</p>	74
10 (62%)	10 (70%)	<p>31</p>	90

Таблица 1. (продолж.).

Выход лактонов 9–11, 14		Изоксазолин ^c	Выход, % ^d
условия А ^a	условия Б ^b		
11 (59%)	11 (67%)	 32	85
12 (62%)	12 (66%)	 33	79
13 (10%)	13 (14%)	 34	81
14 (55%)	14 (62%)	 35	68

^a На 1.0 ммоль альдегида, 2.0 ммоль аллилбромида **23** использовали 2.1 ммоль цинка, 3 мл ТГФ и 0.2 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl ; после обработки реакционной смеси продукт лактонизовали с 1.5 ммоль Na_2CO_3 в 3 мл MeOH

^b На 1.0 ммоль альдегида, 1.5 ммоль аллилбромида **23** использовали 1.6 ммоль индия, 3 мл MeOH; без обработки реакционной смеси продукт лактонизовали с 1.5 ммоль Na_2CO_3 в том же растворителе

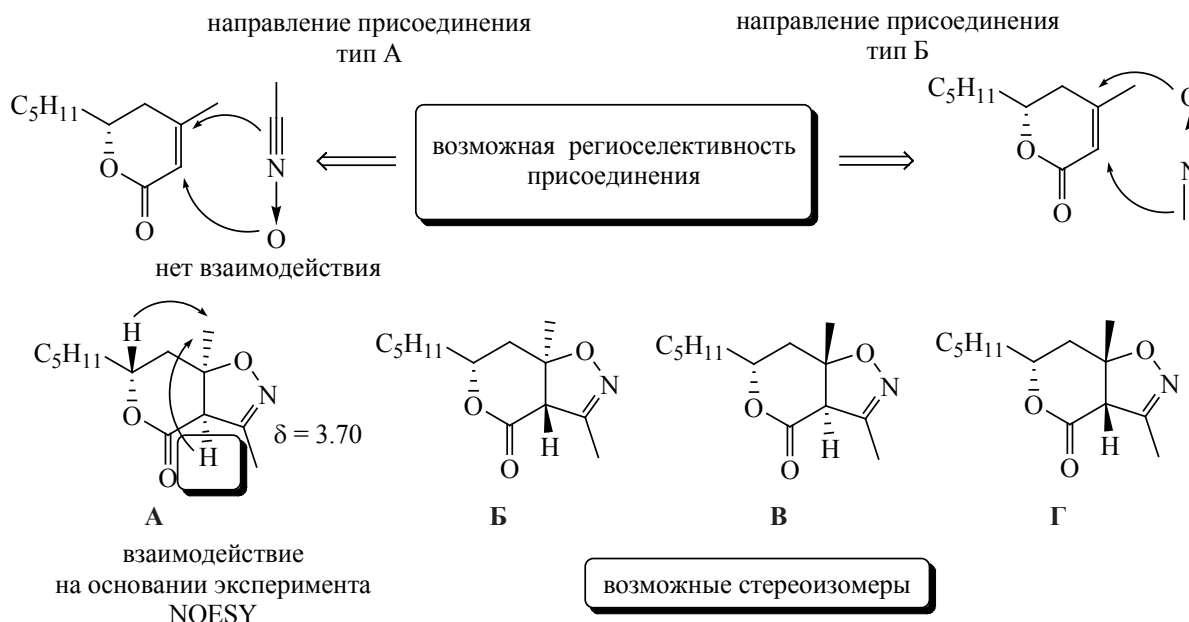
^c Во всех опытах на 1.0 ммоль ненасыщенного лактона использовали 5.0 ммоль нитроэтана, 5.0 ммоль фенилизоцианата, 5.5 ммоль Et_3N в 3 мл абсолютного бензола при комнатной температуре в течение 72 ч до полной конверсии исходного субстрата

^d Изоксазолины выделены хроматографически

ровалось провести внутримолекулярное нуклеофильное замещение с замыканием в *анти*-лактаме **53**, **54** (схема 8). Направление нуклеофильной атаки зависело от применяемых оснований (направление А или Б). В случае сильных оснований, та-

ких как NaH или *t*-BuOK, реализовывался путь А, в случае мягкого основания Et_3N в ацетонитриле или бензоле реализовывалось направление Б, приводящее вновь к лактону с обращением конфигурации (схема 8). В случае амида **41** образование

Схема 5



анти-лактона **44** происходило непосредственно при обработке реакционной смеси в процессе метилирования. Результаты опытов по циклизации в лактоны и лактамы приведены в табл. 2.

Лактамы являются востребованными соединениями в направленном синтезе, так кислота **55** является ключевым компонентом получения высокоселективных тромбиновых ингибиторов [39], производные пипеколиновой кислоты **56** используется как строительный блок для синтеза пептидомиметиков, иммуносупрессоров и ингибиторов ферментов [40] (схема 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и

«чистые для анализа». Очистка и высушивание растворителей проводились в соответствии с литературными методами. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента были использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C 5–10% растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl₃) были получены на приборе Bruker

Схема 6

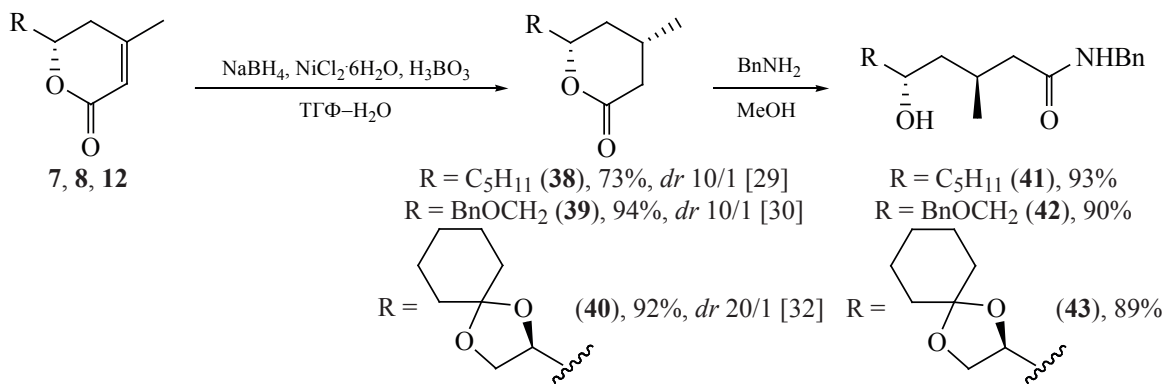
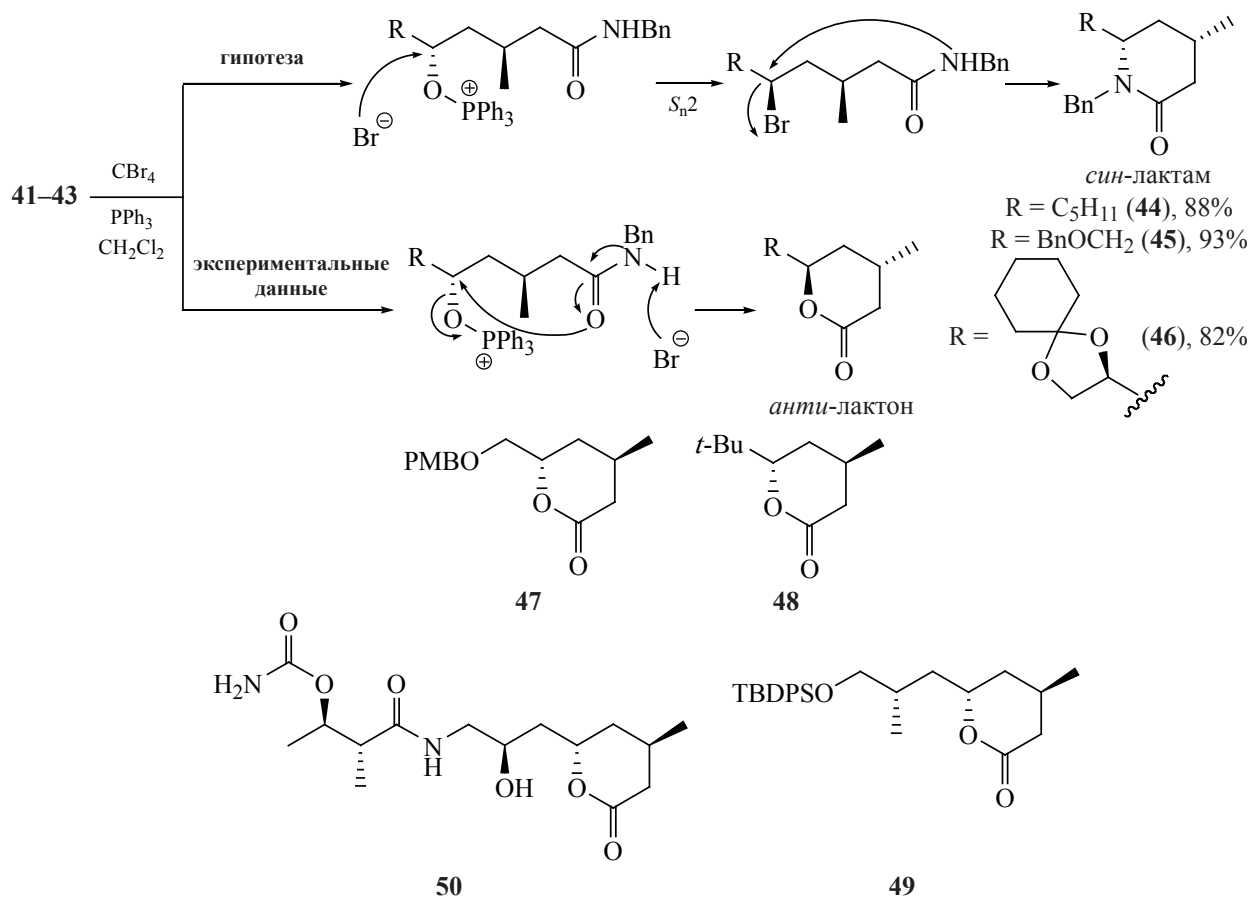


Схема 7



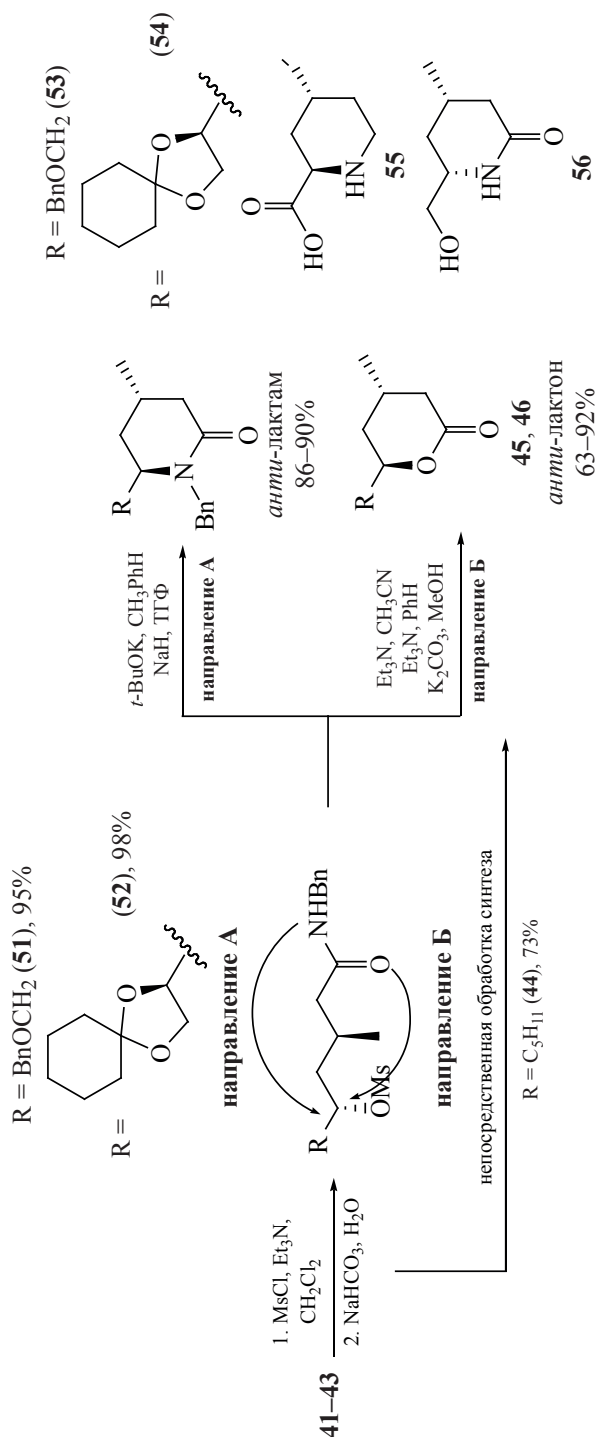
Avance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и 77.16 м.д. для ^{13}C соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия). Масс-спектры были получены на Agilent 8860 gc System (США) масс-спектрометре с ионизацией электронным ударом 70 эВ, колонка Agilent 1990 1s-433e, hr-5 ms от -60 до 350°C . Элементный анализ выполнен полумикрометодом. Альдегиды **18** и **19** получены на основании циклопропанольных интермедиатов [41].

Общая методика получения ненасыщенных лактонов в реакции Барбье при действии цинка в ТГФ с добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (метод *a*). К охлажденному до 0°C раствору 1.0 ммоль альдегида **15–19**, **21** 2.0 ммоль аллилбромид **23** и 0.14 г цинкового порошка (2.1 ммоль) в 3 мл ТГФ при перемешивании вносили 0.2 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Реакционную

смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл), продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении получали масло, которое при комнатной температуре растворяли в 3 мл MeOH и добавляли 0.16 г (1.5 ммоль) Na_2CO_3 , смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении лактоны **9–11**, **14** выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 30:1).

Общая методика получения ненасыщенных лактонов в реакции Барбье при действии индия в метаноле (метод *b*). К раствору 1.0 ммоль альдегида **15–19**, **21**, 1.5 ммоль аллилбромид **23** в 3 мл метанола добавляли 0.18 г порошка индия (1.6 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч.

Схема 8



После внесения 0.16 г (1.5 ммоль) Na_2CO_3 смесь перемешивали дополнительно 12 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 30:1).

4-Метил-6-[(E)-2-фенилвинил]-дигидро-2H-пиран-2-он (9). Выход 0.15 г (61%) по методу *a* и 0.17 г (68%) по методу *b*. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1713 с ($\text{C}=\text{O}$), 1696 с ($\text{C}=\text{O}$), 1241 с ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.01 уш.с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.40 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, J_1 18.0, J_2 4.5 Гц), 2.50 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, J_1 18.0, J_2 11.8 Гц), 5.03–5.07 м (1H, $\text{CHOC}=\text{O}$), 5.86 уш.с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.26 д.д (1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$, J_1 16.0, J_2 6.4 Гц), 6.72 д.д (1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$, J 16.0 Гц), 7.25–7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9, 34.9, 77.3, 116.6, 125.8, 126.6 (2C), 128.2 (2C), 128.6, 132.9, 135.8, 156.7, 164.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (29.87) [M] $^+$, 186 (27.21), 155 (13.76), 131 (17.19), 129 (18.15), 128 (21.56), 115 (28.01), 104 (36.76), 103 (25.14), 91 (41.89), 82 (100.00), 78 (17.47), 77 (32.94), 54 (19.55), 51 (19.53), 39 (29.32). Найдено, %: С 78.56; Н 6.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 78.48; Н 6.59.

1-[(4-Метил-6-оксо-3,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)метил]циклопропил метансульфонат (10). Выход 0.16 г (62%) по методу *a* и 0.18 г (70%) по методу *b*. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 с ($\text{C}=\text{O}$), 1350 с ($\text{S}-\text{O}$), 1244 ср ($\text{C}-\text{O}$), 1177 с ($\text{S}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74–0.80 м (1H, CH_2 циклопроп), 0.89–0.95 м (1H, CH_2 циклопроп), 1.21–1.37 м (2H, CH_2 циклопроп), 1.98 уш.с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 2.08 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, J_1 15.4, J_2 8.2 Гц), 2.28–2.42 м (3H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, CH_2CHO), 3.00 уш.с (3H, CH_3SO_2), 4.74–4.81 м (1H, $\text{CHOC}=\text{O}$), 5.79 уш.с (1H, $\text{CH}=\text{}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.0, 11.5, 22.9, 34.5, 39.7, 41.0, 63.0, 74.5, 116.4, 157.1, 164.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 181 (20.62), 111 (100.00), 109 (23.77), 108 (24.88), 83 (28.81), 82 (18.14), 81 (20.64), 80 (26.16), 79 (17.10), 55 (41.58). Найдено, %: С 50.82; Н 6.11. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 50.75; Н 6.20.

6-{[1-(Метоксиметокси)циклопропил]метил}-4-метил-дигидро-2H-пиран-2-он (11). Выход 0.13 г (59%) по методу *a* и 0.15 г (67%) по методу *b*. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1715 с ($\text{C}=\text{O}$), 1246 с ($\text{C}-\text{O}$),

Таблица 2. Возможные превращения мезилатов **51** и **52** в основной среде

Мезилат	Условия ^a	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
51	NaN, ТГФ	20	2	53	90
	<i>t</i> -BuOK, толуол	20	3	53	86
	Et ₃ N, CH ₃ CN	80	4	45	92
	Et ₃ N, PhH	80	4	45	90
	K ₂ CO ₃ , MeOH	20	3	45	74
52	NaN, ТГФ	20	2	54	88
	<i>t</i> -BuOK, толуол	20	3	54	90
	Et ₃ N, CH ₃ CN	80	6	46	77
	Et ₃ N, PhH	80	6	46	80
	K ₂ CO ₃ , MeOH	20	4	46	63

^a Во всех опытах на 1 ммоль мезилата использовали 1.5 ммоль основания и 3 мл растворителя

1150 с (C–O), 1030 с (C–O), 1015 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.42–0.47 м (1H, CH₂циклопроп), 0.54–0.59 м (1H, CH₂циклопроп), 0.82–0.91 м (2H, CH₂циклопроп), 1.86 д.д (1H, CH₂C=, *J*₁ 14.8, *J*₂ 6.7 Гц), 1.94 уш.с (3H, CH₃C=), 2.08 д.д (1H, CH₂C=, *J*₁ 14.8, *J*₂ 5.8 Гц), 3.29 уш.с (3H, CH₃O), 2.30–2.42 м (2H, CH₂CHO), 4.62–4.72 м (3H, CНОC=O, ОСН₂O), 5.74 уш.с (1H, СН=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.2, 12.2, 22.8, 34.6, 40.6, 55.8, 58.5, 75.2, 95.7, 116.2, 157.2, 164.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 125 (14.88), 111 (40.46), 108 (27.14), 83 (17.61), 82 (16.04), 81 (18.21), 80 (21.89), 79 (10.44), 55 (26.72), 53 (14.20), 45 (100.00), 39 (22.62). Найдено, %: С 63.76; Н 7.93. С₁₂Н₁₈O₄. Вычислено, %: С 63.70; Н 8.02.

(6R)-6-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (12). Выход 0.16 г (62%) по методу *a* и 0.17 г (66%) по методу *b*. Спектральные характеристики ранее приведены в работе [32].

(6S)-6-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (13). Выход 0.03 г (10%) по методу *a* и 0.04 г (14%) по методу *b*. Спектральные характеристики ранее приведены в работе [32].

(6RS)-6-[(1E,4S)-4-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-(метоксиметокси)-2-метилбут-1-ен-1-ил]-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (14). Выход 0.21 г (55%) по методу *a* и 0.24 г

(62%) по методу *b* в виде смеси диастереомеров 1/1. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1716 с (C=O), 1245 с (C–O), 1150 с (C–O), 1025 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.33–1.62 м [10H, (CH₂)₅], 1.77 уш.с (3H, CH₃C=CHCH), 1.97 уш.с (3H, CH₃C=), 2.15–2.39 м (4H, CH₂C=CHC=O, CH₂C=), 3.33 уш.с (1.5H, CH₃O), 3.34 уш.с (1.5H, CH₃O), 3.80–3.86 м (2H, CH₂OC, СНОСН₂ОСН₃), 3.95–4.04 м (2H, CH₂OC, ОСН₂СНОС), 4.60 д (1H, CH₃ОСН₂О, *J* 6.7 Гц), 4.68 д (1H, CH₃ОСН₂О, *J* 6.7 Гц), 5.07–5.12 м (1H, CНОC=O), 5.42 д (1H, =СНСНО, *J* 8.7 Гц), 5.80 уш.с (1H, =СНС=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.0 (2C), 22.9 (2C), 23.7 (2C), 23.9 (2C), 25.1 (4C), 34.7, 34.8, 41.9, 42.0, 55.6, 55.8, 65.3, 65.5, 73.7, 73.8, 75.4, 76.9 (2C), 77.2, 96.4, 96.5, 109.7 (2C), 116.6 (2C), 124.9, 125.0, 138.8 (2C), 156.7 (2C), 165.0 (2C). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 48.788 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 380 (10.81) [M]⁺, 207 (19.17), 178 (22.88), 177 (19.55), 161 (26.99), 159 (30.36), 148 (43.23), 145 (19.03), 141 (32.51), 133 (38.70), 121 (22.16), 111 (39.37), 108 (23.11), 105 (29.22), 97 (35.91), 93 (19.54), 91 (21.15), 83 (27.35), 82 (50.75), 81 (27.73), 79 (25.95), 69 (23.88), 55 (72.50), 54 (20.00), 45 (100.00), 42 (26.32), 41 (31.98), 39 (36.99). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 48.867 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 380 (15.53) [M]⁺, 161 (25.46), 159 (31.62), 148 (27.68), 141 (35.56), 133 (32.88), 121 (21.00), 119 (20.70), 111 (37.87), 108 (21.76), 105 (28.26), 97 (30.36), 95 (19.31), 93 (21.47), 91 (26.93), 83

(28.44), 82 (44.62), 81 (30.19), 79 (29.51), 77 (19.83), 69 (22.88), 55 (75.32), 53 (20.92), 45 (100.00), 42 (27.87), 41 (35.84), 39 (41.84). Найдено, %: С 66.37; Н 8.40. $C_{21}H_{32}O_6$. Вычислено, %: С 66.29; Н 8.48.

Метил (2E,5S)-5-{(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дек-2-ил}-5-(метоксиметокси)-3-метилпент-2-еноат (26). К раствору 1.08 г (3.3 ммоль) эфира **25**, полученному по методике из работы [33], в 55 мл ТГФ при интенсивном перемешивании вносили 0.08 г NaH (3.3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали 15 мл H_2O . Продукт реакции экстрагировали Et_2O (3×15 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 40:1). Выход 1.06 г (98 %). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1711 с (C=O), 1648 с (C=O), 1222 с (C–O), 1149 о.с (C–O), 1097 о.с (C–O), 1028 о.с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31–1.68 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.15 д.д (1H, $CH_2CHOMOM$, J_1 14.6, J_2 9.9 Гц), 2.46 д.д (1H, $CH_2CHOMOM$, J_1 14.6, J_2 3.0 Гц), 2.55 уш.с (1H, OH), 3.10 д (1H, CH_2CO , J 15.6 Гц), 3.16 д (1H, CH_2CO , J 15.6 Гц), 3.69 с (3H, CH_3O), 3.74–3.82 м (1H, $CHON$), 3.92–4.10 м (3H, CH_2CHOC , CH_2OC), 5.05 с (1H, $CH_2=$), 5.09 с (1H, $CH_2=$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.1, 23.8, 24.0, 25.1, 34.8, 36.1, 43.4, 50.9, 55.8, 65.6, 75.7, 77.2, 96.6, 109.9, 118.1, 156.0, 166.7. Найдено, %: С 62.26; Н 8.49. $C_{17}H_{28}O_6$. Вычислено, %: С 62.17; Н 8.59.

(2E,5S)-5-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дек-2-ил}-5-(метоксиметокси)-3-метилпент-2-ен-1-ол (27). К суспензии 0.10 г (2.7 ммоль) $LiAlH_4$ в 3 мл сухого Et_2O добавляли раствор 0.88 г (2.7 ммоль) эфира **26** в 3 мл сухого Et_2O при интенсивном перемешивании, чтобы смесь равномерно кипела. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин, после обрабатывали 0.3 мл H_2O до образования белого осадка. Органический слой декантировали, осадок промывали Et_2O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 10:1) Выход 0.77 г (95%). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 1097 с (C–O), 1023 о.с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.34–1.70 м [10H, $(CH_2)_5$], 1.75 уш.с (3H, $CH_3C=$), 1.96 с (1H, OH), 2.16–2.31 м (2H, $CHCH_2C=$), 3.36 с (3H, CH_3O), 3.84–3.95 м (2H, CH_2OC , $CH_2CH_2OCH_3$), 3.97–4.09 м (2H, CH_2OC , OCH_2CH_2OC), 4.11–4.21 м (2H, CH_2CHON), 4.65 д (1H, CH_3OCH_2O , J 6.8 Гц), 4.74 д (1H, CH_3OCH_2O , J 6.8 Гц), 5.51 т (1H, $CH=$, J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.4, 23.8, 23.9, 25.1, 34.9, 36.0, 42.2, 55.6, 59.1, 65.1, 75.4, 77.3, 96.6, 109.6, 126.8, 135.5. Найдено, %: С 64.04; Н 9.33. $C_{16}H_{28}O_5$. Вычислено, %: С 63.97; Н 9.40.

(2E,5S)-5-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дек-2-ил}-5-(метоксиметокси)-3-метилпент-2-еналь (21). К суспензии 0.16 г (0.76 ммоль) ПХХ в 1.5 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.11 г (0.38 ммоль) спирта **27** в 1.5 мл CH_2Cl_2 и перемешивали в течение 2 ч до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли 15 мл Et_2O и фильтровали через слой силикагеля. После удаления растворителя при пониженном давлении получали продукт, который без дополнительной очистки вводили в следующую стадию. Выход 0.10 г (95%).

Общая методика реакции циклоприсоединения. К 1.0 ммоль ненасыщенного лактона **9–14** в 5 мл абсолютного бензола при комнатной температуре добавляли 0.38 (5.0 ммоль) нитроэтана, 0.6 г (5.0 ммоль) фенилизотианата, 0.56 г (5.5 ммоль) Et_3N и выдерживали в течение 72 ч до полной конверсии исходного субстрата. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 20:1).

(3aR,6R,7aR)-3,7a-Диметил-6-пентил-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (28). Выход 0.21 г (93%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 с (C=O), 1479 ср (C–N), 1379 ср (C–N), 1254 с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.87 т [3H, $CH_3(CH_2)_4$, J 6.7 Гц], 1.23–1.51 м [6H, $CH_3(CH_2)_3CH_2$], 1.53–1.60 м [2H, $(CH_2)_3CH_2CHOC$], 1.44 с (3H, CH_3CCH), 1.68 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 14.7, J_2 11.5 Гц), 2.04 уш.с (3H, $CH_3C=$), 2.10–2.14 м (1H, $CCCH_2CHO$), 3.70 уш.с (1H, $CHC=$). 4.32–4.36 м (1H, $CHOC$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.1, 13.8, 22.3, 24.2, 26.7, 31.4, 34.6, 38.8, 61.5, 76.7, 84.2, 150.4, 166.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 239 (7.48) $[M]^+$, 138 (11.62), 110 (15.86), 98 (100.00), 97 (74.91), 96 (10.56), 82

(61.58), 56 (13.42), 55 (24.48), 54 (10.24), 43 (28.72), 41 (21.27), 39 (10.39). Найдено, %: С 65.33; Н 8.78. $C_{13}H_{21}NO_2$. Вычислено, %: С 65.25; Н 8.84.

(3aR,6S,7aR)-6-[(Бензилокси)метил]-3,7a-диметил-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]-изоксазол-4-он (29). Выход 0.25 г (88%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731 с (C=O), 1446 ср (C–N), 1366 ср (C–N), 1259 с (C–O), 1110 с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.46 с (3H, CH_3CCH), 1.95 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 15.1, J_2 11.9 Гц), 2.04 уш.с (3H, $CH_3C=$), 2.14 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 15.1, J_2 1.3 Гц), 3.61 д.д (1H, OCH_2CHO , J_1 10.9, J_2 4.5 Гц), 3.67 д.д (1H, OCH_2CHO , J_1 10.9, J_2 3.8 Гц), 3.72 уш.с (1H, $CHC=$), 4.53–4.60 м (3H, CH_2Ph , $CHOCO$), 7.28–7.39 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.1, 26.7, 36.3, 61.6, 70.7, 73.5, 75.6, 84.0, 127.7 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 137.4, 150.6, 165.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 142 (18.35), 107 (14.08), 98 (16.25), 92 (12.48), 91 (100.00), 82 (16.58), 79 (9.22), 77 (9.93), 65 (15.77), 43 (9.65). Найдено, %: С 66.50; Н 6.57. $C_{16}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 66.42; Н 6.62.

3,7a-Диметил-6-[(E)-2-фенилвинил]-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (30). Выход 0.20 г (74%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1719 с (C=O), 1547 ср (C–N), 1440 ср (C–N), 1254 с (C–O), 1182 с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.50 с (3H, CH_3CCH), 1.92 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 14.7, J_2 11.5 Гц), 2.08 уш.с (3H, $CH_3C=$), 2.30 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 14.7, J_2 1.6 Гц), 3.78 уш.с (1H, $CHC=$), 5.02–5.08 м (1H, $CHOCO$), 6.15 д.д (1H, $PhCH=CH$, J_1 16.0, J_2 6.7 Гц), 6.73 д (1H, $PhCH=CH$, J 16.0 Гц), 7.28–7.39 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.2, 26.7, 39.5, 61.6, 76.8, 84.2, 124.7, 126.7 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 133.5, 135.6, 150.7, 165.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 271 (2.43) [M] $^+$, 213 (12.34), 202 (22.78), 185 (17.19), 131 (48.99), 130 (66.25), 129 (100.00), 128 (41.32), 127 (14.93), 115 (51.19), 104 (19.94), 103 (15.51), 91 (14.08), 82 (17.66), 77 (17.72), 43 (12.69), 39 (12.41). Найдено, %: С 70.90; Н 6.24. $C_{16}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: С 70.83; Н 6.32.

1-[(3,7a-Диметил-4-оксо-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-6-ил)метил]циклопропил метансульфонат (31). Выход 0.29 г (90%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 с (C=O), 1594 ср (C–N), 1438 ср (C–N), 1329 с (S–O), 1263 с (C–O), 1243 с (C–O), 1159 с (C–O), 1064 с (C–O), 1051 с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74–0.78 м (1H,

CH_2 циклопроп), 0.85–0.89 м (1H, CH_2 циклопроп), 1.31–1.39 м (2H, CH_2 циклопроп), 1.46 с (3H, CH_3CCH), 1.83 д.д (1H, $C_{циклопроп}CH_2CHO$, J_1 14.7, J_2 11.9 Гц), 2.06 с (3H, $CH_3C=$), 2.14 д.д (1H, CH_2CHO , J_1 15.7, J_2 7.8 Гц), 2.23–2.27 м (2H, $C_{циклопроп}CH_2CHO$, CH_2CHO), 3.02 уш.с (3H, CH_3SO_2), 3.71 уш.с (1H, $CHC=$), 4.70–4.75 м (1H, $CHOC=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7, 12.0, 12.2, 26.7, 38.6, 39.6, 40.8, 61.3, 62.3, 74.4, 84.0, 150.7, 164.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 317 (4.28) [M] $^+$, 238 (36.37), 168 (38.43), 124 (19.24), 98 (100.00), 97 (21.17), 96 (19.79), 83 (16.94), 82 (66.14), 81 (15.53), 80 (16.75), 79 (85.80), 69 (14.35), 55 (34.56), 53 (16.90), 43 (38.71), 41 (30.96), 39 (22.11). Найдено, %: С 65.32; Н 8.79. $C_{13}H_{19}NO_6S$. Вычислено, %: С 65.25; Н 8.84.

6-[[1-(Метоксиметокси)циклопропил]метил]-3,7a-диметил-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (32). Выход 0.24 г (85%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731 с (C=O), 1497 ср (C–N), 1446 ср (C–N), 1259 с (C–O), 1110 с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.44–0.48 м (1H, CH_2 циклопроп), 0.63–0.69 м (1H, CH_2 циклопроп), 0.86–0.95 м (2H, CH_2 циклопроп), 1.46 с (3H, CH_3CCH), 1.75 д.д (1H, $C_{циклопроп}CH_2CHO$, J_1 15.1, J_2 11.5 Гц), 1.86 д.д (1H, $C_{циклопроп}CH_2CHO$, J_1 15.1, J_2 7.4 Гц), 2.04 д.д (1H, CH_2CHO , J_1 15.1, J_2 5.1 Гц), 2.05 с (3H, $CH_3C=$), 2.33 д.д (1H, CH_2CHO , J_1 15.1, J_2 1.6 Гц), 3.36 уш.с (3H, CH_3O), 3.71 уш.с (1H, $CHC=$), 4.60 д (1H, OCH_2OCH_3 , J 7.1 Гц), 4.65 д (1H, OCH_2OCH_3 , J 7.1 Гц), 4.75–4.80 м (1H, $CHOC=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7, 12.1, 12.2, 26.8, 39.1, 41.2, 56.1, 58.8, 61.6, 74.9, 84.2, 96.2, 150.6, 165.4. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 227 (14.70), 142 (59.25), 112 (12.57), 98 (15.61), 82 (16.71), 55 (9.76), 45 (100.00), 43 (13.30), 39 (9.65). Найдено, %: С 59.42; Н 7.39. $C_{14}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: С 59.35; Н 7.47.

(3aR,6S,7aR)-6-[(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-3,7a-диметил-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (33). Выход 0.24 г (79%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741 с (C=O), 1542 ср (C–N), 1440 ср (C–N), 1242 с (C–O), 1109 с (C–O), 1050 с (C–O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.30–1.61 м [10H, $(CH_2)_5$], 1.44 с (3H, CH_3CCH), 1.71 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 15.1, J_2 11.6 Гц), 2.00 с (3H, $CH_3C=$), 2.38 д.д (1H, $CCCH_2CHO$, J_1 15.1, J_2 1.6 Гц), 3.69 уш.с (1H, $CHC=$), 3.89–3.92 м (1H, CH_2OC), 4.01–4.12 м (2H, CH_2OC , $CHOC=O$),

4.21–4.25 м (1H, OCH₂CHOC). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.0, 23.6, 23.8, 24.9, 26.6, 34.3, 35.3, 36.2, 61.6, 66.0, 75.5, 76.7, 83.9, 110.7, 150.4, 164.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309 (21.55) [M]⁺, 280 (27.02), 267 (14.94), 266 (100.00), 124 (9.37), 98 (18.70), 82 (19.47), 55 (34.71), 53 (18.56), 43 (15.75), 42 (10.60), 41 (15.90). Найдено, %: C 62.19; H 7.42. C₁₆H₂₃NO₅. Вычислено, %: C 62.12; H 7.49.

(3aS,6R,7aS)-6-{(2R)-1,4-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-3,7a-диметил-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (34). Выход 0.25 г (81%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1733 с (C=O), 1540 ср (C–N), 1446 ср (C–N), 1262 с (C–O), 1250 с (C–O), 1096 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.33–1.70 м [10H, (CH₂)₅], 1.48 с (3H, CH₃CCH), 1.94 д.д (1H, CCH₂CHO, *J*₁ 14.7, *J*₂ 11.56 Гц), 2.05 с (3H, CH₃C=), 2.12 д.д (1H, CCH₂CHO, *J*₁ 14.7, *J*₂ 1.0 Гц), 3.73 уш.с (1H, CHC=), 3.93 д.д (1H, CH₂OC, *J*₁ 8.4, *J*₂ 6.7 Гц), 4.04 д.д (1H, CH₂OC, *J*₁ 8.4, *J*₂ 7.1 Гц), 4.18–4.21 м (1H, CHOC=O), 4.39–4.43 м (1H, OCH₂CHOC). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.0, 23.6, 23.8, 24.9, 26.6, 34.3, 35.3, 36.2, 61.6, 66.0, 75.5, 76.7, 83.9, 110.7, 150.4, 164.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309 (22.79) [M]⁺, 280 (32.25), 267 (14.52), 266 (100.00), 124 (10.86), 98 (18.47), 82 (16.27), 55 (27.99), 53 (15.86), 43 (13.15), 42 (10.18), 41 (13.45). Найдено, %: C 62.18; H 7.44. C₁₆H₂₃NO₅. Вычислено, %: C 62.12; H 7.49.

6-[(4S)-4-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-(метоксиметокси)-2-метилбут-1-ен-1-ил]-3,7a-диметил-3a,6,7,7a-тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]изоксазол-4-он (35). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1732 с (C=O), 1499 ср (C–N), 1446 ср (C–N), 1251 с (C–O), 1100 с (C–O), 1032 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.34–1.64 м [10H, (CH₂)₅], 1.45 с (3H, CH₃CCH), 1.77 уш.с (3H, CH₃C=CH), 1.78–1.84 м (1H, CCH₂CHO), 2.07 (3H, CH₃C=N), 2.06–2.13 м (1H, CCH₂CHO), 2.19–2.32 м (2H, CH₂C=), 3.33 с (1.5H, CH₃O), 3.34 с (1.5H, CH₃O), 3.70 уш.с (0.5H, CHC=), 3.71 уш.с (0.5H, CHC=), 3.80–3.85 м (1H, CHOCCH₂OCH₃), 3.86–3.89 м (1H, CH₂OC), 3.99–4.04 м (2H, CH₂OC, OCH₂CHOC), 4.59–4.62 м (1H, CH₃OCH₂O), 4.68–4.70 м (1H, CH₃OCH₂O), 5.07–5.12 м (1H, CHOC=O), 5.30–5.33 м (1H, =CHCHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.2 (2C), 13.9 (2C), 17.2, 17.3, 23.8, 23.9, 25.1, 26.6, 34.8 (2C), 36.1 (2C), 39.1, 39.2, 41.8, 41.9, 55.7, 55.8, 61.4 (2C), 65.5, 65.6,

73.4 (2C), 75.6, 75.7, 84.1 (2C), 96.5, 96.6, 109.8 (2C), 119.9 (2C), 123.9, 124.0, 128.8, 129.0, 139.4 (2C), 150.9 (2C), 165.3 (2C). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 50.617 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 437 (18.36) [M]⁺, 394 (20.33), 221 (16.83), 186 (33.54), 142 (57.15), 141 (56.97), 119 (25.45), 112 (15.97), 98 (38.09), 97 (21.58), 95 (22.18), 91 (17.80), 83 (18.45), 82 (35.91), 81 (32.32), 79 (28.73), 55 (40.07), 45 (100.00), 43 (23.97), 42 (17.82), 41 (22.83), 39 (19.40). Масс-спектр (диастереомер с временем удерживания 50.683 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 437 (13.02) [M]⁺, 394 (18.81), 221 (19.43), 186 (26.67), 142 (44.18), 141 (52.56), 119 (23.72), 98 (40.68), 97 (21.09), 95 (17.51), 93 (17.60), 91 (20.27), 83 (17.73), 82 (36.20), 81 (29.11), 79 (26.67), 55 (45.61), 45 (100.00), 43 (28.52), 42 (19.72), 41 (23.89), 39 (20.59). Найдено, %: C 63.20; H 8.00. C₂₃H₃₅NO₇. Вычислено, %: C 63.14; H 8.06.

Общая методика раскрытия лактонов 38–40 в амиды 41–43. К раствору 1.0 ммоль лактона 38–40 в 10 мл метанола добавляли 0.16 г (1.5 моль) бензиламина и кипятили в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1).

(3S,5R)-N-Бензил-5-гидрокси-3-метилдеканамид (41). Выход 0.27 г (93%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3290 ш (OH), 1644 с (C–O), 1544 ср (C–N), 1244 ср (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.89 т [3H, CH₃(CH₂)₄, *J* 7.1 Гц), 0.89 д (3H, CH₃CH, *J* 6.4 Гц), 1.23–1.48 м [10H, CH₃(CH₂)₃CH₂, CH₂CHCH₃], 2.15–2.23 м (4H, CH₂CO, CHCH₃, OH), 3.63–3.67 м (1H, CHOH), 4.40–4.48 м (NHCH₂Ph), 5.98 уш.с (1H, NH), 7.27–7.36 м (CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.0, 20.2, 22.6, 25.2, 27.9, 31.8, 38.5, 43.6, 44.1, 44.3, 70.1, 127.5, 127.9 (2C), 128.7 (2C), 138.4, 172.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 291 (3.73) [M]⁺, 220 (12.93), 174 (15.41), 149 (51.51), 148 (17.79), 132 (13.24), 113 (53.20), 107 (34.78), 106 (83.56), 105 (14.74), 98 (12.49), 91 (100.00), 85 (13.40), 79 (17.48), 77 (12.77), 69 (33.77), 56 (20.39), 55 (21.11), 43 (14.33), 41 (22.28). Найдено, %: C 74.25; H 9.96. C₁₈H₂₉NO₂. Вычислено, %: C 74.18; H 10.03.

(3S,5S)-N-Бензил-6-(бензилокси)-5-гидрокси-3-метилгексанамид (42). Выход 0.31 г (90%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3295 ш (OH), 1643 с (C–O), 1543 ср (C–N), 1093 с (C–O). Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д.: 0.96 д (3H, CH_3CH , J 5.8 Гц), 1.25 д.д.д (1H, $\text{CHCH}_2\text{CHCH}_3$, J_1 14.1, J_2 9.9, J_3 4.8 Гц), 1.46 д.д.д (1H, $\text{CHCH}_2\text{CHCH}_3$, J_1 14.1, J_2 9.9, J_3 4.8 Гц), 2.13–2.27 м (3H, CH_2CO , CHCH_3), 3.30 д.д (1H, OCH_2CH , J_1 9.3, J_2 7.4 Гц), 3.40 д.д (1H, OCH_2CH , J_1 9.3, J_2 3.8 Гц), 3.55 уш.с (1H, OH), 3.83–3.88 м (1H, CHOH), 4.34–4.41 м (NHCH_2Ph), 4.51 уш.с (2H, OCH_2Ph), 6.57 уш.с (1H, NH), 7.22–7.36 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9, 27.8, 39.6, 43.4, 44.0, 68.8, 73.2, 75.0, 127.3 (2C), 127.7 (3C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 137.9, 138.3, 172.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 (13.53), 149 (10.14), 128 (8.41), 113 (8.11), 107 (19.93), 106 (45.93), 92 (9.90), 91 (100.00), 79 (8.03), 69 (12.99), 65 (9.63). Найдено, %: C 73.93; H 7.91. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 73.87; H 7.97.

(3S,5S)-N-Бензил-5-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-5-гидрокси-3-метилпентанамид (43). Выход 0.32 г (89%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 ш (OH), 1643 с (C=O), 1543 ср (C=N), 1095 с (C=O), 1043 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.54 м [10H , $(\text{CH}_2)_5$], 0.91 д (3H, CH_3CH , J 6.4 Гц), 2.09–2.21 м (3H, CH_2CO , CHCH_3), 2.43 уш.с (1H, OH), 3.66–3.69 м (1H, CHOH), 3.77 д.д (1H, CH_2OC , J_1 7.7, J_2 5.1 Гц), 3.81–3.84 м (1H, OCH_2CHOC), 3.88 д.д (1H, CH_2OC , J_1 7.7, J_2 6.1 Гц), 4.31–4.37 м (NHCH_2Ph), 6.20 уш.с (1H, NH), 7.16–7.29 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.0, 23.7, 23.9, 25.0, 27.9, 34.8, 36.1, 39.3, 43.4, 43.8, 65.0, 69.9, 78.7, 109.5, 126.8, 127.4, 127.7, 128.5, 128.6, 138.3, 172.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 (14.58) [M]⁺, 318 (26.54), 263 (18.34), 220 (53.84), 211 (24.46), 149 (18.95), 141 (14.43), 139 (21.02), 111 (17.34), 108 (19.80), 107 (15.87), 106 (62.43), 95 (11.49), 92 (10.34), 91 (100.00), 81 (13.86), 79 (12.29), 69 (19.93), 55 (31.05), 43 (11.02), 41 (13.71). Найдено, %: C 98.83; H 8.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 98.78; H 8.64.

Общая методика взаимодействия амидов 41–43 с CBr_4 и PPh_3 . При комнатной температуре к раствору 1 ммоль амида 41–43 в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.29 г (1.1 ммоль) PPh_3 и 0.33 г (1.0 ммоль) CBr_4 и перемешивали в течение 8 ч. После обработки 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . После

удаления растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1).

(4S,6S)-4-Метил-6-пентилтетрагидро-2H-пиран-2-он (44). Выход 0.16 г (88%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 с (C=O), 1249 с (C–O), 1231 с (C–O), 1075 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.88 т [3H , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$, J 7.2 Гц], 0.91 д (3H, CH_3CH , J 6.4 Гц), 1.24–1.40 м [6H , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$], 1.46–1.58 м [2H , CHCH_2CH , $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CHOC}$], 1.67–2.20 м [2H , CHCH_2CH , $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CHOC}$], 2.11–2.20 м (2H, CH_3CH , CH_2CO), 2.52–2.58 м (1H, CH_2CO), 4.33–4.39 м (1H, CH_2CHOC). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9, 21.4, 22.5, 23.8, 24.9, 31.5, 35.0, 35.5, 37.4, 77.3, 172.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 128 (8.64), 124 (10.72), 114 (9.54), 113 (100.00), 85 (32.56), 84 (11.81), 69 (49.86), 57 (13.68), 56 (36.22), 55 (17.32), 43 (15.73), 42 (12.84), 41 (28.27), 39 (10.38). Найдено, %: C 71.77; H 10.88. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.70; H 10.94.

(4S,6R)-6-[(Бензилокси)метил]-4-метилтетрагидро-2H-пиран-2-он (45). Выход 0.22 г (93%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728 с (C=O), 1238 с (C–O), 1117 с (C–O), 1088 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 д (3H, CH_3CH , J 6.7 Гц), 1.57–1.62 м (1H, CHCH_2CH), 1.92–1.98 м (1H, CHCH_2CH), 2.14 д.д (1H, CH_2OC , J_1 16.3, J_2 8.4 Гц), 2.18–2.25 м (1H, CH_3CH), 2.58 д.д (1H, CH_2OC , J_1 16.3, J_2 5.5 Гц), 3.60 д.д (1H, CHCH_2OBn , J_1 10.3, J_2 4.8 Гц), 3.63 д.д (2H, CHCH_2OBn , J_1 10.3, J_2 5.1 Гц), 4.54–4.61 м (3H, CH_2CHO , CH_2Ph), 7.28–7.37 м (5H, CH_2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 23.8, 31.8, 37.7, 71.8, 73.6, 76.2, 127.8 (2C), 127.9, 128.5 (2C), 137.8, 171.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 106 (100.00), 105 (23.19), 104 (58.60), 91 (30.41), 79 (26.82), 77 (28.90), 32 (24.10). Найдено, %: C 71.84; H 7.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.77; H 7.74.

(4S,6R)-6-[(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метилтетрагидро-2H-пиран-2-он (46). Выход 0.21 г (82%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 с (C=O), 1230 с (C–O), 1162 с (C–O), 1093 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 д (3H, CH_3CH , J 7.1 Гц), 1.36–1.66 м [11H , CH_2CHO , $(\text{CH}_2)_5$], 1.91–1.97 м (1H, CH_2CHO), 2.14 д.д (1H, CH_2CO , J_1 17.0, J_2 9.0 Гц), 2.34–2.43 м (1H, CH_3CH), 2.62 д.д (1H, CH_2CO , J_1 17.0, J_2 5.8 Гц), 3.94 д.д (1H, CH_2OC , J_1 8.3, J_2 7.4 Гц), 4.05 д.д (1H, CH_2OC , J_1 8.3, J_2 6.4 Гц), 4.17

д.д.д (1H, OCH₂CHOC, J_1 7.4, J_2 6.4, J_3 3.2 Гц), 4.43–4.47 м (1H, CHOC=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.2, 23.8 (2C), 23.9, 25.1, 32.1, 35.1, 35.5, 37.8, 65.2, 75.5, 77.2, 110.1, 174.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (19.86) [M]⁺, 225 (30.47), 212 (12.77), 211 (100.00), 141 (21.99), 139 (36.08), 127 (10.66), 111 (59.80), 97 (13.08), 83 (12.03), 81 (12.50), 79 (9.83), 69 (45.60), 39 (21.36), 41 (41.18), 42 (27.89), 43 (16.39), 53 (10.02), 55 (59.18), 56 (11.45). Найдено, %: C 66.19; H 8.67. C₁₄H₂₂O₄. Вычислено, %: C 66.12; H 8.72.

Получение мезилатов 51, 52. К охлажденному до 0°C раствору 4.0 ммоль амидов **42, 43** в 5 мл сухого CH₂Cl₂ добавляли последовательно 0.9 мл (6.3 ммоль) Et₃N и 0.5 мл (5.0 ммоль) MsCl в 5 мл сухого CH₂Cl₂. После перемешивания в течение 2 ч реакционную массу обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. Растворители удаляли при пониженном давлении и без дополнительной очистки вводили в следующие стадии. Выход **51** 1.59 г (95%), выход **52** 1.72 г (98%).

Получение лактамов 53, 54 из мезилатов 51, 52 при действии *t*-BuOK в толуоле. При комнатной температуре к раствору 3.0 ммоль мезилатов **51, 52** в 10 мл абсолютного толуола добавляли 0.34 г (3.0 ммоль) *t*-BuOK и выдерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1).

(4*S*,6*R*)-1-Бензил-6-[(бензилокси)метил]-4-метилпиперидин-2-он (53). Выход 0.83 г (86%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1636 с (C–O), 1451 ср (C–N), 1097 с (C–O), 1028 ср (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.93 д (3H, CH₃CH, J 6.4 Гц), 1.31–1.40 м (1H, CHCH₂CH), 1.90–2.22 м (3H, CH₂CO, CH₃CH, CHCH₂CH), 2.53–2.59 м (1H, CH₂CO), 3.42–3.53 м (2H, CHCH₂OVn, CHN), 3.58 д.д.д (1H, CHCH₂OVn, J_1 21.2, J_2 10.3, J_3 4.8 Гц), 4.02 д

(1H, NHCH₂Ph, J 15.1 Гц), 4.40 д (1H, OCH₂Ph, J 11.9 Гц), 4.45 д (1H, OCH₂Ph, J 11.9 Гц), 5.28 д (1H, NHCH₂Ph, J 15.1 Гц), 7.11–7.34 м (5H, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.5, 21.7, 33.6, 40.2, 48.2, 54.6, 70.6, 73.2, 127.2 (2C), 127.6 (4C), 128.4 (4C), 137.7, 137.8, 170.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 (5.00) [M]⁺, 203 (22.27), 202 (100.00), 92 (11.04), 91 (95.56), 69 (16.40), 65 (11.68). Найдено, %: C 78.02; H 7.73. C₂₁H₂₅NO₂. Вычислено, %: C 77.98; H 7.79.

(4*S*,6*R*)-1-Бензил-6-{(2*S*)-1,4-диоксаспиро-[4.5]дец-2-ил}-4-метилпиперидин-2-он (54). Выход 0.93 г (90%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 с (C=O), 1451 ср (C–N), 1166 с (C–O), 1033 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.98 д (3H, CH₃CH, J 6.1 Гц), 1.36–1.66 м [12H, CH₂CHN, (CH₂)₅], 2.06–2.15 м (1H, CH₂CO, CH₃CH), 2.68–2.75 м (1H, CH₂CO), 3.35–3.38 м (1H, CHN), 3.49 д.д (1H, CH₂OC, J_1 8.0, J_2 7.1 Гц), 4.02 д.д (1H, CH₂OC, J_1 8.0, J_2 6.1 Гц), 4.29–4.34 м (1H, OCH₂CHOC), 4.02 д (1H, NHCH₂Ph, J 15.1 Гц), 5.66 д (1H, NHCH₂Ph, J 15.1 Гц), 7.22–7.34 м (5H, CH₂Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.8, 23.8, 24.0, 24.3, 25.0, 34.0, 35.0, 36.3, 40.0, 48.3, 56.9, 66.9, 79.6, 110.6, 127.0, 128.0 (2C), 128.4 (2C), 137.9, 169.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 106 (100.00), 105 (23.19), 104 (58.60), 91 (30.41), 79 (26.82), 78 (16.19), 77 (28.90), 51 (13.76), 43 (10.26), 40 (10.29), 32 (24.10). Найдено, %: C 73.50; H 8.45. C₂₁H₂₉NO₃. Вычислено, %: C 73.44; H 8.51.

Получение лактамов 53, 54 из мезилатов 51, 52 при действии NaN в ТГФ. При комнатной температуре к раствору 3.0 ммоль мезилатов **51, 52** в 10 мл абсолютного ТГФ добавляли 0.12 г (3.0 ммоль) 60%-ной суспензии NaN в масле и выдерживали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл), продукт реакции проэкстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход **53** 0.87 г (90%), выход **54** 0.91 г (88%).

Получение лактонов 45, 46 с обращением конфигурации на основе мезилатов 51, 52. При комнатной температуре к раствору 3.0 ммоль мезилата **51, 52** в 10 мл CH₃CN или PhH добав-

ляли 0.30 г (3.0 ммоль) Et₃N и кипятили в течение нескольких часов (данные указаны в табл. 2). Реакционные смеси обрабатывали водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении лактоны выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Альтернативно, к раствору 3.0 ммоль мезилата **51**, **52** в 10 мл MeOH добавляли 0.41 г (3.0 ммоль) K₂CO₃ и выдерживали при комнатной температуре в течение нескольких часов (данные указаны в табл. 2). Реакционные смеси обрабатывали водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выходы продуктов во всех опытах приведены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования были получены новые изоксазолины за счет реакции циклоприсоединения к α,β-ненасыщенным β-метил-δ-лактонам. Также разработано 2 новых подхода к получению лактонов с обращенной конфигурацией гидроксильной группы, а также реализовано превращение лактонов в лактамы без применения дорогих и сложных в обращении реагентов. При выполнении синтетической работы был получен ряд ценных интермедиатов, которые могут найти эффективное применения в тонком органическом синтезе.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6422-1967>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koszelewski D., Paprocki D., Brodzka A., Ostaszewski R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2017**, *28*, 809–818. doi 10.1016/j.tetasy.2017.05.003
- Zhang H., Liu J., Gan L.-S., Dalal S., Cassera M.B., Yue J.-M. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 957–962. doi 10.1039/C5OB02296G
- Ghosh A. K., Veitschegger A.M., Sheri V.R., Effenberger K.A., Prichard B.E., Jurica M.S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6200–6203. doi 10.1021/ol503127r
- Riva E., Rencurosi A., Gagliardi S., Passarella D., Martinelli M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6221–6226. doi 10.1002/chem.201100300
- Sumimoto S., Kobayashi M., Sato R., Shinomiya S., Iwasaki A., Suda S., Teruya T., Inuzuka T., Ohno O., Suenaga K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1187–1190. doi 10.1021/acs.orglett.9b00135
- Zhou M., Li X.-R., Tang J.-W., Liu Y., Li X.-N., Wu B., Qin H.-B., Du X., Li L.-M., Wang W.-G., Pu J.-X., Sun H.-D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6062–6065. doi 10.1021/acs.orglett.5b03079
- Hubert J.G., Furkert D.P., Brimble M.A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2715–2723. doi 10.1021/jo502897u
- Коваленко В.Н., Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 954–962. [Kovalenko V.N., Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 934–942.] doi 10.1134/S1070428014070033
- Wadsworth A.D., Furkert D.P., Brimble M.A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11179–11193. doi 10.1021/jo502238r
- Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1083–1092. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1061–1070.] doi 10.1134/S1070428015080023
- Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 376–388. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 355–367.] doi 10.1134/S1070428016030118
- Iwasaki K., Sasaki S., Kasai Y., Kawashima Y., Sasaki S., Ito T., Yotsu-Yamashita M., Sasaki M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13204–13219. doi 10.1021/acs.joc.7b02293
- Masiuk U.S., Mineyeva I.V., Kananovich D.G. *Symmetry*. **2021**, *13*, 470. doi 10.3390/sym13030470
- Ahmed A., Hoegenauer E.K., Enev V.S., Hanbauer M., Kaehlig H., Ohler E., Mulzer J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026–3042. doi 10.1021/jo026743f
- Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1329–1336. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1341–1349.] doi 10.1134/S1070428018090130
- Brown C.W., Liu S., Klucik J., Berlin K.D., Brennan P.J., Kaur D., Benbrook D.M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1008–1017. doi 10.1021/jm0303453
- Ando R., Amano Y., Nakamura H., Arai N., Kuwajima I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3315–3318. doi 10.1016/j.bmcl.2006.03.056
- Ghosh A.K., Cheng X., Bai R., Hamel E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *22*, 4130–4139. doi 10.1002/ejoc.201200286
- Cornil J., Guerinot A., Reymond S., Cossy J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10273–10287. doi 10.1021/jo401627p

20. Cahard D., Mammeri M., Poirier J.-M., Duhamel L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3619–3622. doi 10.1016/S0040-4039(00)00457-3
21. Salman M., Babu S.J., Kaul V.K., Ray P.C., Kumar N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 302–305. doi 10.1021/op0497815
22. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1261–1266.] doi 10.1134/S1070428008090029
23. Barnych B., Vatele J.-M. *Synlett.* **2011**, *13*, 1912–1916. doi 10.1055/s-0030-1260959
24. Barnych B., Fenet B., Vatlè J.-M. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 334–340. doi 10.1016/j.tet.2012.10.022
25. Takano S., Shimazaki Y., Moriya M., Ogasawara K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3325–3326. doi 10.1016/S0040-4039(00)89055-3
26. Takano S., Shimazaki Y., Moriya M., Ogasawara K. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1177–1180. doi 10.1246/cl.1990.1177
27. Passarella D., Riva S., Grieco G., Cavallo F., Checa B., Arioli F., Riva E., Comi D., Danieli B. *Tetrahedron Asymmetry.* **2009**, *20*, 192–197. doi 10.1016/j.tetasy.2008.12.008
28. Zhou M., Li X.-R., Tang J.-W., Liu Y., Li X.-N., Wu B., Qin H.-B., Du X., Li L.-M., Wang W.-G., Pu J.-X., Sun H.-D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6062–6065. doi 10.1021/acs.orglett.5b03079
29. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 995–1001. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 979–985.] doi 10.1134/S107042801307004X
30. Mineyeva I.V., Kulinkovich O.G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1836–1839. doi 10.1016/j.tetlet.2010.01.120
31. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1203–1214. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1112–1123.] doi 10.1134/S0514749219080093
32. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 885–892. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 994–1000.] doi 10.1134/S1070428020060056
33. Gonçalves R.S.B., Dos Santos M., Bernadat G., Bonnet-Delpon D., Crousse B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2387–2394. doi:10.3762/bjoc.9.275
34. Fuwa H., Noji S., Sasaki M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5354–5357. doi 10.1021/ol1024713
35. Fuwa H., Muto T., Sekine K., Sasaki M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1849–1860. doi 10.1002/chem.201303713
36. Chen J., Forsyth C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734–8735. doi 10.1021/ja036050w
37. Ghosh A.K., Kassekert L.A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3274–3277. doi 10.1021/acs.orglett.6b01523
38. Thistlethwaite I.R.G., Bull F.M., Cui C., Walker P.D., Gao S.-S., Wang L., Song Z., Masschelein J., Lavigne R., Crump M.P., Race P.R., Simpson T.J., Willis C.L. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6196–6201. doi 10.1039/C7SC01670K
39. Acherki H., Alvarez-Ibarra C., Guzmán-Fernández S., Quiroga-Feijóo M.L. *Tetrahedron Asymmetry.* **2004**, *15*, 693–697. doi 10.1016/j.tetasy.2003.11.035
40. Agami C., Comesse S., Kadouri-Puchot C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4435–4439. doi 10.1021/jo0000271
41. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1634–1643. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1623–1632.] doi 10.1134/S1070428009110086

α,β -Unsaturated β -Methyl- δ -lactones in the Reaction of Nitriloxide Cycloaddition and also for the Creation of Saturated Lactons and Lactams

I. V. Mineyeva*

Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus

**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Received September 19, 2021; revised October 10, 2021; accepted October 12, 2021

For the first time, nitrile oxide addition to α,β -unsaturated β -methyl- δ -lactones was carried out, which led to new isoxazolines in high yield. On the basis of these unsaturated lactones, a divergent scheme for the preparation of β -methylbranched saturated lactones, lactams, and lactones with the reversal of the configuration of the hydroxyl group

Keywords: 2-substituted allyl bromides, 2-substituted allylstannans, nitrile oxide cycloaddition, isoxazolines, α,β -unsaturated β -methyl- δ -lactones, β -methyl branched saturated lactones, lactams