

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. Ломоносова  
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

---

*На правах рукописи*

**Бойченко Максим Анатольевич**

**Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азануклеофилами  
в синтезе гетероциклических соединений**

1.4.3 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
кандидат химических наук Иванова Ольга Александровна

Москва, 2024

## Оглавление

1. Введение. Общая характеристика работы .....	4
2. Обзор литературы. Методы синтеза аза-гетероциклов, основанные на реакции нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов .....	10
2.1. Цианид-ион в качестве нуклеофила.....	12
2.2. (Тио)цианаты и изо(тио)цианаты в качестве нуклеофилов.....	12
2.3. Азид-ион в качестве нуклеофила .....	17
2.4. Амины в качестве нуклеофилов.....	24
2.5 Гидразины в качестве нуклеофилов .....	43
3. Обсуждение результатов. ....	52
3.1 Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов .....	53
3.2 Цианид-анион и триметилсилилцианид в качестве нуклеофилов в реакциях раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов .....	54
3.1.1 Получение $\gamma$ -цианоэфиров из донорно-акцепторных циклопропанов .....	55
3.1.2 Постмодификация $\gamma$ -цианоэфиров .....	61
3.1.3 Использование силилированных вторичных аминов и цианата в реакции нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов .....	62
3.3 Азид-анион в качестве нуклеофила .....	64
3.3.1 Синтез $\gamma$ -азидобутиратов из донорно-акцепторных циклопропанов.....	64
3.3.2 Синтез 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов.....	65
3.4 Синтез 1,5-дизамещенных пирролидонов на основе реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов анилинами и бензиламинами .....	67
3.4.1. Синтез 1,5-диарилпирролидонов.....	68
3.4.2. Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов бензиламинами .....	75
3.4.3. Синтез бенз[ <i>g</i> ]индолизидинов .....	77
3.5. Синтез аллоколхициноидов.....	78
3.5.1. Синтез полизамещенных тетрагидродибензо[ <i>c,e</i> ]пирроло[1,2- <i>a</i> ]азепин-7-онов из 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов.....	79

3.5.2. Неожиданная перегруппировка, наблюдаемая в условиях окислительного ароматического сдвигания .....	81
3.5.3. Определение условий протекания перегруппировки, наблюдаемой в условиях окислительного ароматического сдвигания, на примере 5-арил-1-бензил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазолов .....	83
3.5.4. Синтез незамещенного тетрагидродибензо[ <i>c,e</i> ]пирроло[1,2- <i>a</i> ]азепин-7-она .....	87
3.6. Тестирование биологической активности .....	88
4. Экспериментальная часть .....	90
5. Заключение. Основные результаты и выводы .....	151
6. Список литературы .....	153

## 1. Введение. Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны являются важными субстратами в практической органической химии. В последние годы выполнено много исследований реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к различным азотсодержащим нуклеофильным реагентам и возможности применения разработанных методов в синтезе гетероциклических соединений. Вицинальное расположение донорных и акцепторных заместителей в циклопропане обеспечивает высокую поляризацию соответствующей связи и, как следствие, легкость реакции с разнообразными реагентами с высокой региоселективностью. Благодаря 1,3-расположению функциональностей в образующихся интермедиатах открывается возможность использовать их в синтезе соединений, труднодоступных иными способами, в том числе для получения биоактивных молекул и их структурных аналогов. Кроме того, полифункциональность молекул ДА циклопропанов обеспечивает возможность их использования в синтезе полициклических гетероциклических молекул.

В данной работе представлены новые подходы получения различных циклических производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), занимающих привилегированное место в медицинской химии, основанные на нуклеофильном раскрытии ДА циклопропанов анилинами, бензиламинами и азид-ионом. Разработаны методы синтеза полизамещенных пирролидин-2-онов, тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-онов (структурных аналогов алкалоида аллоколхицина), тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинонов. Также представлен подход к получению  $\gamma$ -цианоэфиров, которые могут быть использованы в качестве интермедиатов в синтезе ряда биоактивных молекул, при котором в качестве синтетического эквивалента цианид-иона для раскрытия ДА циклопропанов применяется триметилсилилцианид.

**Степень разработанности темы.** В последние годы была изучена реакционная способность ДА циклопропанов по отношению к аминам, азиду натрия, нитрометану, гидразинам и другим азот-содержащим нуклеофилам, а также использование этих реакций для получения разнообразных ациклических и циклических соединений. Тем не менее, разработке новых синтетических подходов на основе реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов к различным азогетероциклам, в том числе к структурным аналогам соединений с доказанной биологической активностью, уделялось не столь пристальное внимание. Благодаря высокой реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к нуклеофилам, высокой хемоселективности протекающих превращений, а также наличию нескольких электрофильных и нуклеофильных центров (в том числе латентных, в составе трехчленного цикла) данные соединения могут быть использованы в качестве исходных

субстратов при разработке новых методов для синтеза как простых, так и труднодоступных азаетероциклов. В данной работе для реализации этих превращений были доработаны некоторые известные или разработаны новые реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов с целью последующей модификации первично образующихся соединений в разнообразные азотсодержащие гетероциклические продукты.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы являлась разработка методов синтеза азаетероциклических соединений на основе реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид- или цианид-ионом, анилинами и бензиламинами. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: 1) изучение раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, анилинами, бензиламинами, цианид-ионом с образованием полифункциональных соединений с необычным взаимным расположением функциональных групп, способных к дальнейшему взаимодействию друг с другом при активации; 2) циклизация первичных продуктов нуклеофильного раскрытия; 3) разработка методик модификации полученных 1,5-дизамещенных пирролидин-2-онов с целью формирования более сложных полициклических структур, таких как бенз[*g*]индолизидины и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины, представляющих интерес как потенциальные биоактивные молекулы.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования являлись моно- и диэфиры, нитрилоэфиры и динитрилы 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, а также эфир 2-замещенной 1-(диэтоксифосфорил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. Предметом исследования являлось изучение реакционной способности широкого круга ДА циклопропанов различного строения по отношению к азотсодержащим нуклеофилам, в частности азид-иону, анилинам, бензиламинам и цианид-иону, и разработка на основе данных превращений методов синтеза азаетероциклических соединений.

**Методология исследования.** Методологическая часть работы заключалась в разработке методов синтеза азаетероциклических соединений из исходных ДА циклопропанов на основе реакций нуклеофильного раскрытия малого цикла азид-ионом, анилинами, бензиламинами и цианид-ионом. Циклизация полученных первичных продуктов раскрытия была проведена, используя реакции нуклеофильного замещения или комбинацию реакции Штаудингера и *aza*-реакции Виттига. Последующая модификация полученных соединений осуществлялась с помощью реакций: восстановления, электрофильного присоединения, окислительного ароматического сочетания, деалкоксикарбонилирования по методу Крапчо, Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Большинство исходных ДА циклопропанов было синтезировано из альдегидов, используя реакции Кневенагеля и Кори-Чайковского. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии и перекристаллизации. Контроль за

полнотой протекания реакции осуществлялся методом ТСХ. Структура, состав и чистота полученных соединений определялись методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа, а также проведением элементного анализа.

**Научная новизна.** Разработан метод раскрытия ДА циклопропанов триметилсилилцианидом в присутствии трис(пентафторфенил)борана или трифторметансульфоновой кислоты в качестве катализатора, позволяющий получать замещенные  $\gamma$ -цианоэфиры. Данный подход был использован также для раскрытия ДА циклопропанов *N*-силилированными вторичными аминами: морфолином и пирролидином. Полученные  $\gamma$ -цианоэфиры были далее преобразованы в производные 2-арилглутаровой и 5-амино-4-арилвалериановой кислот, включая 5-арипиперидин-2-оны.

Разработан подход к синтезу 1,5-замещенных пирролидин-2-онов из ДА циклопропанов, в которых одним из акцепторных фрагментов выступает сложноэфирная группа. Показано, что данный подход может быть эффективно применен к ДА циклопропанам, содержащим в качестве донора широкий круг (гетеро)ароматических заместителей, и позволяет использовать разнообразные замещенные анилины и бензиламины. Полученные таким образом 1-арил-5-стирилпирролидоны при обработке кислотой были превращены в производные бенз[*g*]индолизидина в результате внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса.

Разработан новый эффективный подход к полиоксигенированным 5-арил-1-бензилпирролидонам, которые были далее превращены в дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепиноны с помощью реакции окислительного ароматического сочетания. Обнаружено, что окислительная реакция может приводить не только к продуктам ожидаемого *орто/орто*-сочетания, но и давать изомерные продукты *орто/инсо*-сочетания и последующей перегруппировки.

**Теоретическая и практическая значимость.** Новые подходы к синтезу биоактивных азаетероциклов расширяют как синтетические возможности органической химии при поиске новых лекарственных форм, так и теоретические основы медицинской химии благодаря дополнению скрининговых библиотек. Исследованные в данной работе новые реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов позволили разработать удобные методы синтеза разнообразных азаетероциклов, как сравнительно простых (1,5-дизамещенные пирролидоны, 5-арипиперидин-2-оны), так и труднодоступных полициклических соединений (дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины, бенз[*g*]индолизидины).

Использование ДА циклопропанов в качестве удобных строительных блоков значительно сокращает число синтетических стадий в синтезе ряда классов соединений, что

позволяет рассматривать разработанные на их основе методики как весьма перспективные с точки зрения доступа к широкому кругу практически значимых соединений, в том числе при расширении скрининговых библиотек в рамках медицинской химии. Полученные в результате исследования данные также расширяют представления о реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к нуклеофилам. Кроме этого, эти данные позволяют лучше понять зависимость хода реакции от природы и расположения заместителей в исходных субстратах. При изучении реакции окислительного сочетания для ряда субстратов обнаружена необычная перегруппировка, являющаяся результатом *inco*-атаки электрофильного центра на второй ароматический фрагмент с последующим арильным сдвигом с формированием семичленного цикла.

Разработанная методика раскрытия ДА циклопропанов триметилсилицианидом позволила в одну стадию получать замещенные 2-(гет)арил-2-цианоэтилмалонаты, которые далее были использованы для синтеза 5-амино-4-арилвалериановых кислот и 5-арилпиперидин-2-онов.

Для ряда полученных 5-арил-1-бензил-пирролидин-2-онов и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов с помощью МТТ-теста была определена цитотоксичность по отношению к различным клеточным линиям (НЕК-293, MCF-7, A549, РС3, VA13). Обнаружено, что некоторые соединения проявляют умеренную цитотоксичность (*ca.* 13–43  $\mu\text{M}$ ) по отношению к исследованным клеточным линиям. Серия 1,5-замещенных пирролидин-2-онов и 5-арилзамещенных тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинонов была протестирована на способность ингибирования процессов полимеризации/деполимеризации тубулина. Обнаружено, что несколько соединений способны связываться с тубулином по колхициновому сайту связывания и таким образом ингибировать синтез микротрубочек. Также в рамках данного исследования был выявлен новый тип фармакофора – 5-арилзамещенный тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинон – связывающийся с колхициновым сайтом молекулы тубулина.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1) Нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов цианид-ионом может быть успешно реализовано при использовании синтетического эквивалента цианид-иона – триметилсилилцианида – в присутствии катализатора: трис(пентафторфенил)борана или трифторметансульфоновой кислоты. Разработанный метод позволяет получать (2-(гет)арил-2-цианоэтил)малонаты, из которых могут быть синтезированы производные 2-арилглутаровой и 5-амино-4-арилвалериановой кислот. Также продемонстрирована возможность использования

данного подхода для раскрытия ДА циклопропанов другими *N*-силилированными нуклеофилами.

2) На основе использования азидоэфиров, полученных в результате раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, разработан метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидонов, содержащих различные заместители в ароматических фрагментах.

3) Реакция катализируемого кислотами Льюиса раскрытия ДА циклопропанов анилинами и бензиламинами позволяет получать 1,5-замещенные пирролидин-2-оны. Данный подход может быть использован для синтеза оптически активных соединений. Из циклопропанов, содержащих в качестве донора стирильный фрагмент, этим методом можно получить тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолиноны.

4) Из полиоксигенированных 5-арил-1-бензилпирролидонов реакцией окислительного сочетания могут быть получены тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины. В ряде случаев это сочетание может протекать с необычной миграцией одного из ароматических фрагментов. Аналогичная миграция была продемонстрирована на примере дизамещенных 1,2,3-триазолов.

5) Ряд синтезированных гетероциклических соединений проявляет умеренную цитотоксичность по отношению к некоторым клеточным линиям. 1-Арил-5-стирилзамещенные пирролидоны и замещенные тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолиноны ингибируют рост микротрубочек тубулина в клетках.

**Степень достоверности результатов.** Состав и строение полученных в ходе работы соединений подтверждены с помощью физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР и ИК, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА).

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора состоит в синтезе описываемых в диссертации соединений, планировании и проведении эксперимента, участии в обсуждении результатов и написании научных статей, представлении полученных результатов работы на конференциях.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ: 7 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия, и 13 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXVIII Менделеевской конференции молодых ученых (2018); конференциях «Ломоносов-2019, 2020, 2021, 2022» (секция «Органическая химия»); конференциях «Марковниковские чтения. WSOC-2019, 2020»; V и VI международных конференциях



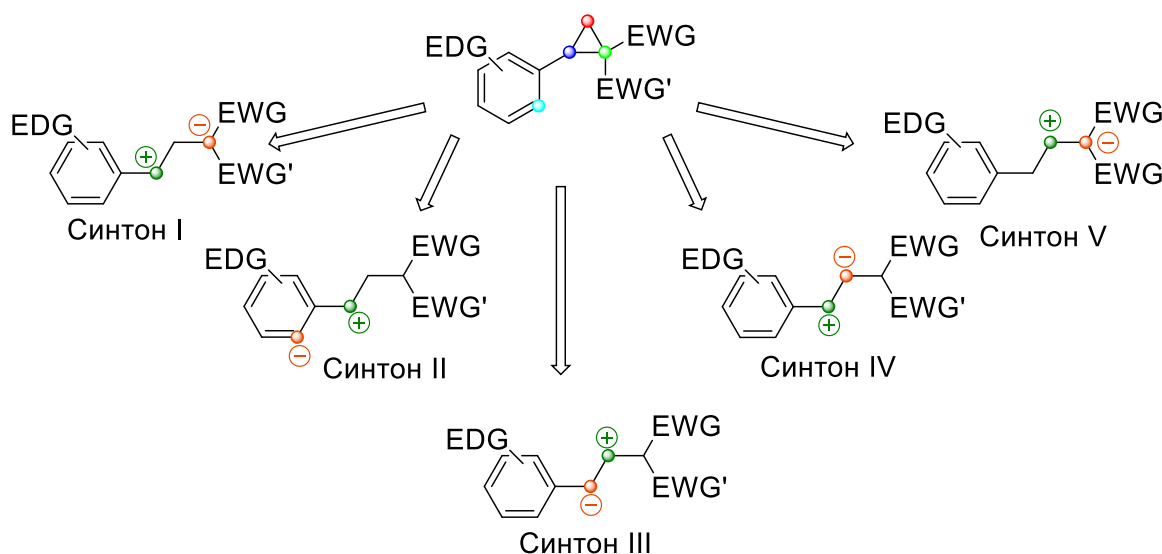
«Advances in Synthesis and Complexing» (2019 и 2022); IX и X Молодежных конференциях ИОХ РАН (2021 и 2023); XII Международной конференции молодых ученых Mendeleev 2021; симпозиуме по алкинам и малым циклам «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (2023).

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 169 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, основных результатов и выводов, а также списка литературы из 193 наименований. Работа содержит 101 схему, 14 рисунков и 5 таблиц.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 18-03-00954, 20-33-70014) и РНФ (гранты 17-73-10404, 18-13-00449, 21-13-00395, 21-73-20095).

## 2. Обзор литературы<sup>1</sup>. Методы синтеза аза-гетероциклов, основанные на реакции нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов

Донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны представляют собой удобные полифункциональные строительные блоки в органическом синтезе, что подтверждается большим интересом, проявляемым к этим субстратам. В научных журналах за последние две декады было выпущено множество обзоров, в которых описаны разнообразные химические превращения ДА циклопропанов, а также использование их в синтезе азагетероциклических и карбоциклических соединений [1-23]. Среди причин популярности данного класса соединений в качестве исходных субстратов можно выделить несколько факторов: 1) простота получения ДА циклопропанов из доступных соединений и масштабируемость методик; 2) высокая селективность при раскрытии малого цикла, обусловленная особой поляризацией связи C(1)-C(2), благодаря вицинальному расположению донорного и акцепторного заместителей в молекуле; 3) возможность осуществления раскрытия трехчленного цикла в энантиоселективном варианте; 4) широкий спектр реакционной способности ДА циклопропанов, включающий реакции с нуклеофилами и электрофилами, реакции димеризации, аннелирования и циклоприсоединения, выступая в качестве синтетических эквивалентов 1,2- и 1,3-диполей (синтоны I-V, Рис. 1).



**Рис. 1.** Спектр реакционной способности арилзамещенных ДА циклопропанов

<sup>1</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Бойченко М.А. Синтез полиоксигенированных тетрагидродibenzo[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов. Необычная перегруппировка в формировании dibenzo[*c,e*]азепинового скелета: дипломная работа / Бойченко М.А. – Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2020. – 56 с.

Благодаря всем этим свойствам ДА циклопропаны являются эффективными строительными блоками в органической химии. Важно отметить, что раскрытие ДА циклопропанов нуклеофилами представляет собой прямой путь к синтезу соединений, содержащих множественные функциональности, которые с помощью модификации или без способны участвовать в процессах циклизации (*one pot* или домино), тем самым позволяя получать карбо- и гетероциклические молекулы, в том числе полициклические со сложной топологией аннелирования циклов. Кроме того, легкая постмодификация функциональных групп в первичных продуктах нуклеофильного раскрытия позволяет проводить тонкую настройку расположения заместителей в конечном продукте, что делает возможным получение полизамещенных молекул со специфическим расположением функциональных групп, труднодоступным при использовании других субстратов, что может иметь решающее значение при синтезе биологически активных соединений.

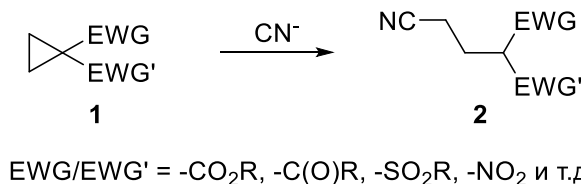
Отдельно стоит отметить раздел химии ДА циклопропанов, посвященный разработке на их основе методов синтеза азотсодержащих гетероциклов. Множество работ в научной литературе посвящены исследованию реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к нуклеофилам, содержащим в своем составе атом(ы) азота, например, таким как: азиды (органические и неорганические), цианиды, цианаты и изоцианаты, разнообразные амины, гидразины, индолы, пиримидины, ди- и триазолы, амиды, сульфамиды, пиридины, гидразоны и др. [5, 7, 12]. Приведенные реакции успешно были использованы для синтеза биоактивных природных и синтетических молекул, представляющих собой полизамещенные гетероциклы (пирролы, ди- и тетрагдропирролы, фураны, индолы, пиримидины, тетрагидропиридины и пиридины и др.) [24-28].

Среди множества ветвей развития химии ДА циклопропанов одним из наиболее динамично развивающихся направлений является разработка новых подходов к синтезу азотсодержащих гетероциклов, в основе которых лежат реакции нуклеофильного раскрытия малого цикла. При этом важно отметить два альтернативных подхода разработки стратегии синтеза: первый рассматривает варианты реализации процессов раскрытия малого цикла и последующего образования нового (домино-процессы). Второй основан на получении продуктов первичного раскрытия малого цикла и их последующей модификации с целью получения целевого циклического соединения. Далее в тексте работы приведены примеры реакций раскрытия ДА циклопропанов аза-нуклеофилами их применение в синтезе гетероциклов.

### 2.1. Цианид-ион в качестве нуклеофила

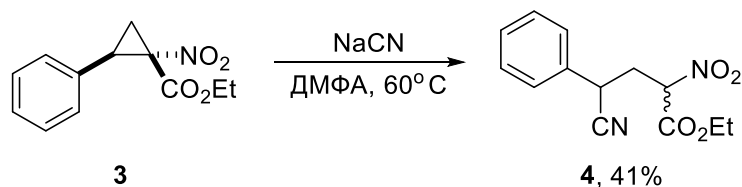
В литературе представлено достаточно большое количество исследований, посвященных взаимодействию электрофильных циклопропанов с цианид-ионом [29-32] (Схема 1), обеспечивающему подход к полифункциональным органическим нитрилам.

Схема 1



В то же время, в случае ДА циклопропанов задокументирован всего один пример нуклеофильного раскрытия малого цикла цианид-анионом [33] (Схема 2).

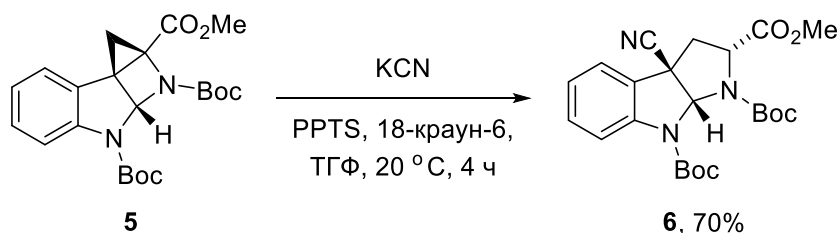
Схема 2



В рассмотренном примере ДА циклопропан **3**, содержащий в качестве одного из акцепторных фрагментов нитрогруппу, нагревали с избытком NaCN в ДМФА, в результате чего с умеренным выходом был выделен продукт раскрытия **4** в виде смеси диастереомеров.

Помимо этого, в литературе описан пример одновременного раскрытия аннелированных трехчленного и четырехчленного циклов цианид-анионом [34] (Схема 3).

Схема 3



В данном случае раскрытие цианид-анионом было проведено в достаточно мягких условиях с использованием KCN в присутствии 18-краун-6 эфира в ТГФ при комнатной температуре благодаря крайне высокой энергии напряжения двух аннелированных малых циклов в исходном субстрате **5**.

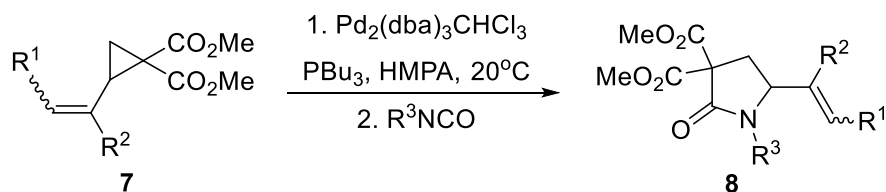
### 2.2. (Тио)цианаты и изо(тио)цианаты в качестве нуклеофилов

В случае использования в качестве нуклеофилов в реакции с ДА циклопропанами изоцианатов или изотиоцианатов, продукт первичного раскрытия содержит в своем составе крайне реакционноспособный фрагмент, который может сразу прореагировать с одним из нуклеофильных центров исходной молекулы с образованием нового пятичленного цикла. По

этой причине реакции изоцианатов/изотиоцианатов с циклопропанами рассматривают как пример формального (3+2)-циклоприсоединения.

Одним из способов одностадийного синтеза полизамещенных пирролидонов является раскрытие ДА циклопропанов органическими изоцианатами. В работе [35] впервые была описана реакция винилзамещенных циклопропанов **7** с изоцианатами в присутствии палладиевого катализатора (Схема 4).

#### Схема 4

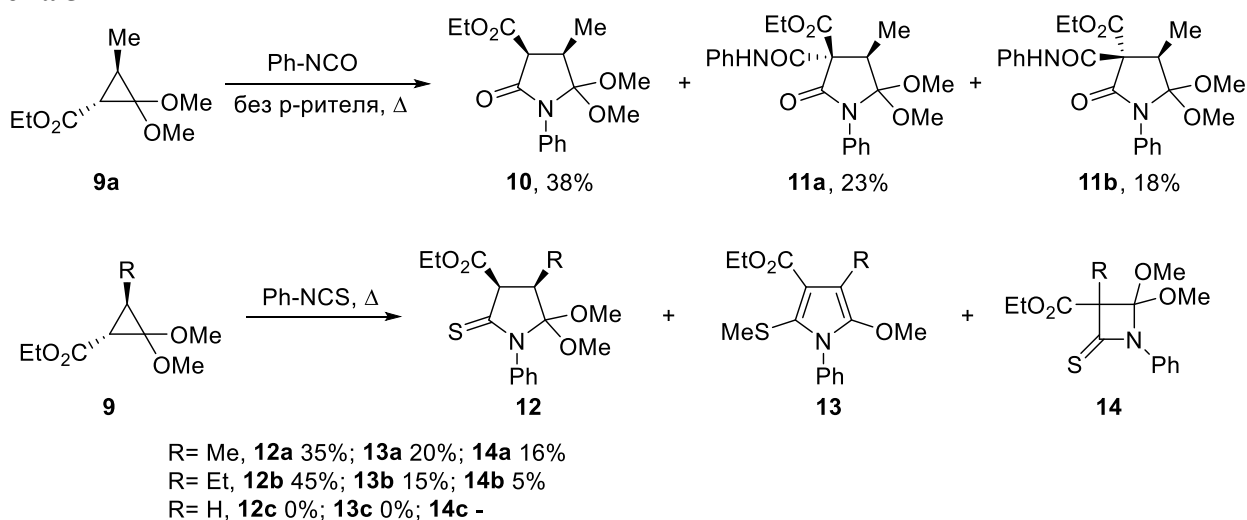


- 8a** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; 87%      **8d** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = PMP; 86%  
**8b** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph; 90%      **8e** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = 4-NO<sub>2</sub>-Ph; 69%  
**8c** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; 77%

При координации Pd(0)-катализатора по двойной связи малый цикл раскрывается с образованием цвиттер-иона, который далее реагирует с изоцианатом с образованием винилзамещенного пирролидона **8**.

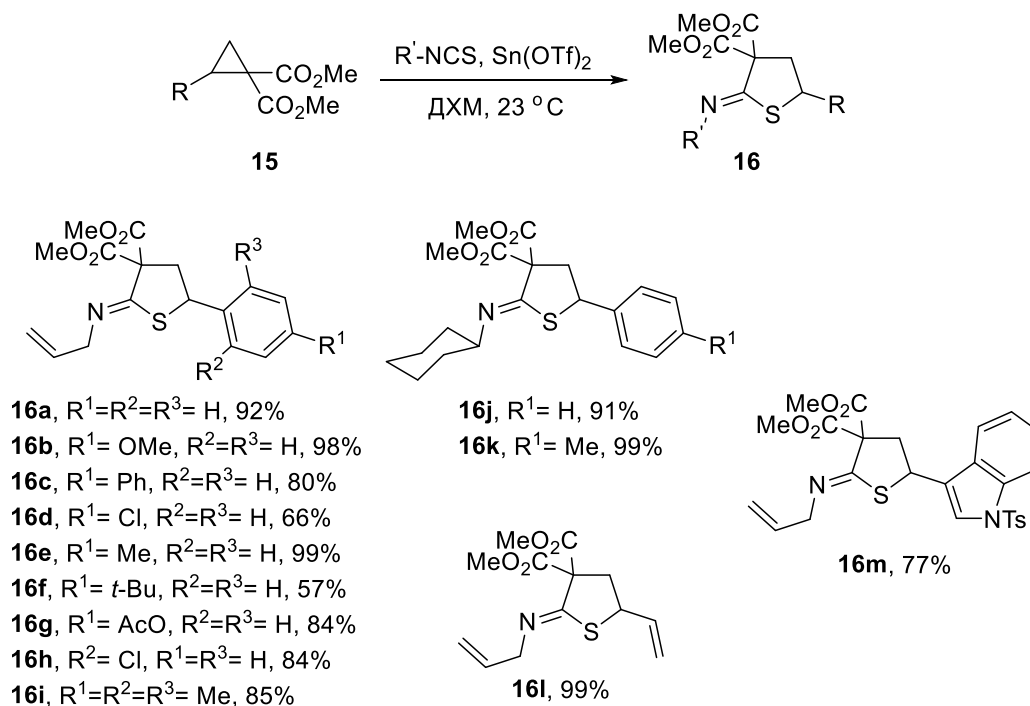
Несколько позже раскрытие дважды алкокси-активированных ДА циклопропанов **9** фенилизотиоцианатом и фенилизотиоцианатом было продемонстрировано группой Грациано с образованием соответствующих  $\gamma$ -лактамов и  $\gamma$ -тиолактамов [36, 37] (Схема 5).

#### Схема 5

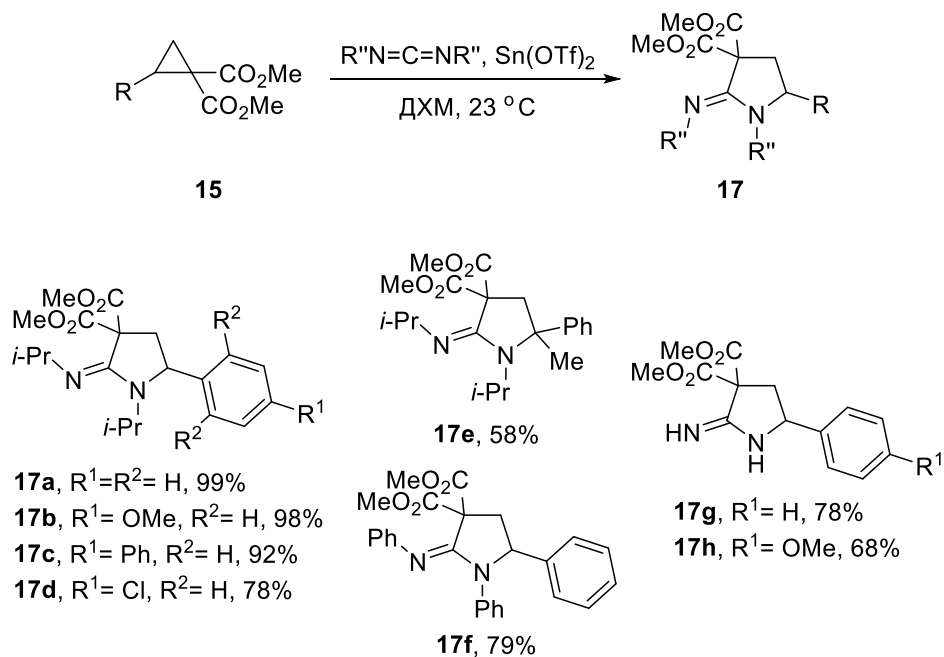


В то же время в работе [38] показано, что использование кислот Льюиса в реакции ДА циклопропанов **15** с изотиоцианатами и карбодимидами может приводить к отличным от производных  $\gamma$ -лактама продуктам реакции, а именно к тиюимидатам **16** и амидинам **17** (Схема 6, 7).

## Схема 6

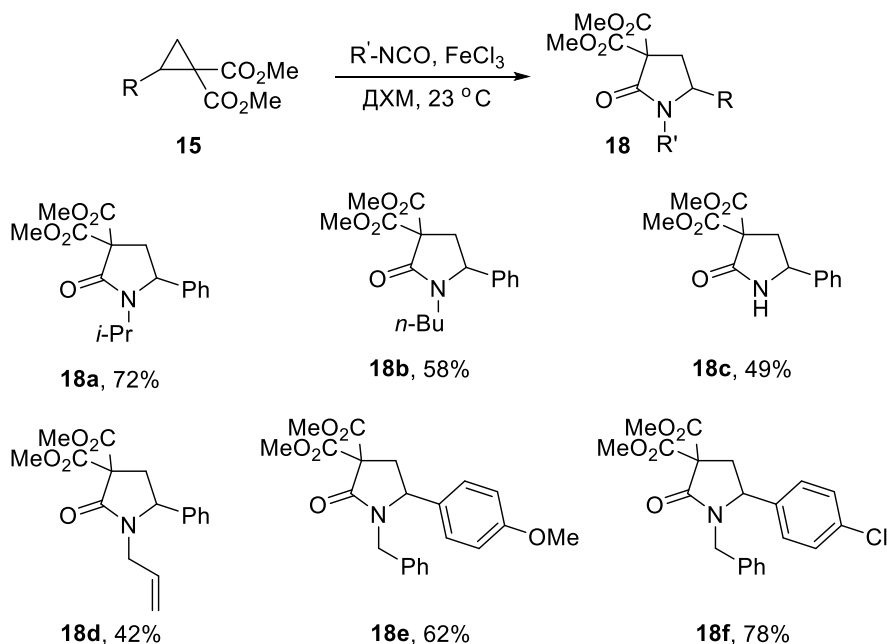


## Схема 7



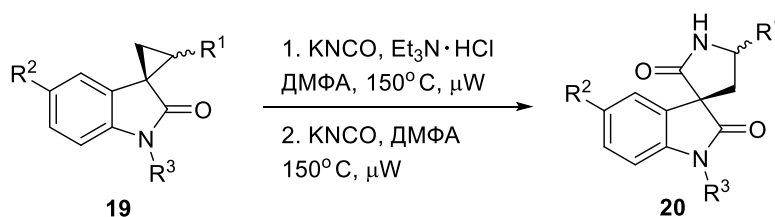
Авторы предполагают, что при взаимодействии с Sn(OTf)<sub>2</sub> связь C(1)-C(2) в исходном циклопропане поляризуется, в результате чего нуклеофил (изотиоцианат или карбодиимид) атакует не атомом азота, а концевым атомом, что приводит к образованию тиимидатов **16** и амидинов **17**. С другой стороны, в случае изоцианатов при использовании солей олова в качестве катализатора в результате реакции образовывалась смесь неидентифицируемых продуктов. Тем не менее, замена катализатора на FeCl<sub>3</sub> привела к тому, что в результате реакции были получены полизамещенные пирролидоны **18** (Схема 8).

## Схема 8



Использование неорганических солей в качестве источника нуклеофила (в данном случае цианат-аниона) описано в статье [39]. ДА циклопропаны **19** реагировали с  $\text{KNCO}$  в полярном апротонном растворителе при нагревании с образованием спиро(индолин-3,3'-пирролидин)-2,2'-дионов **20** (Схема 9).

## Схема 9



**20a**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 62%

**20b**  $\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 56%

**20c**  $\text{R}^1 = 4\text{-Br-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 48%

**20d**  $\text{R}^1 = 4\text{-CN-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 48%

**20e**  $\text{R}^1 = 4\text{-Ph-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 56%

**20f**  $\text{R}^1 = 2\text{-нафтил}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 34%

**20g**  $\text{R}^1 = 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 54%

**20h**  $\text{R}^1 = 3,4,5\text{-(OMe)}_3\text{-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 63%

**20i**  $\text{R}^1 = 2\text{-Th}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 56%

**20j**  $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 56%

**20k**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 63%

**20l**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{F}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 64%

**20m**  $\text{R}^1 = 4\text{-OEt-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{F}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 42%

**20n**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 50%

**20o**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Br}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 63%

**20p**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ; 67%

**20q**  $\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ; 61%

**20r**  $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ; 64%

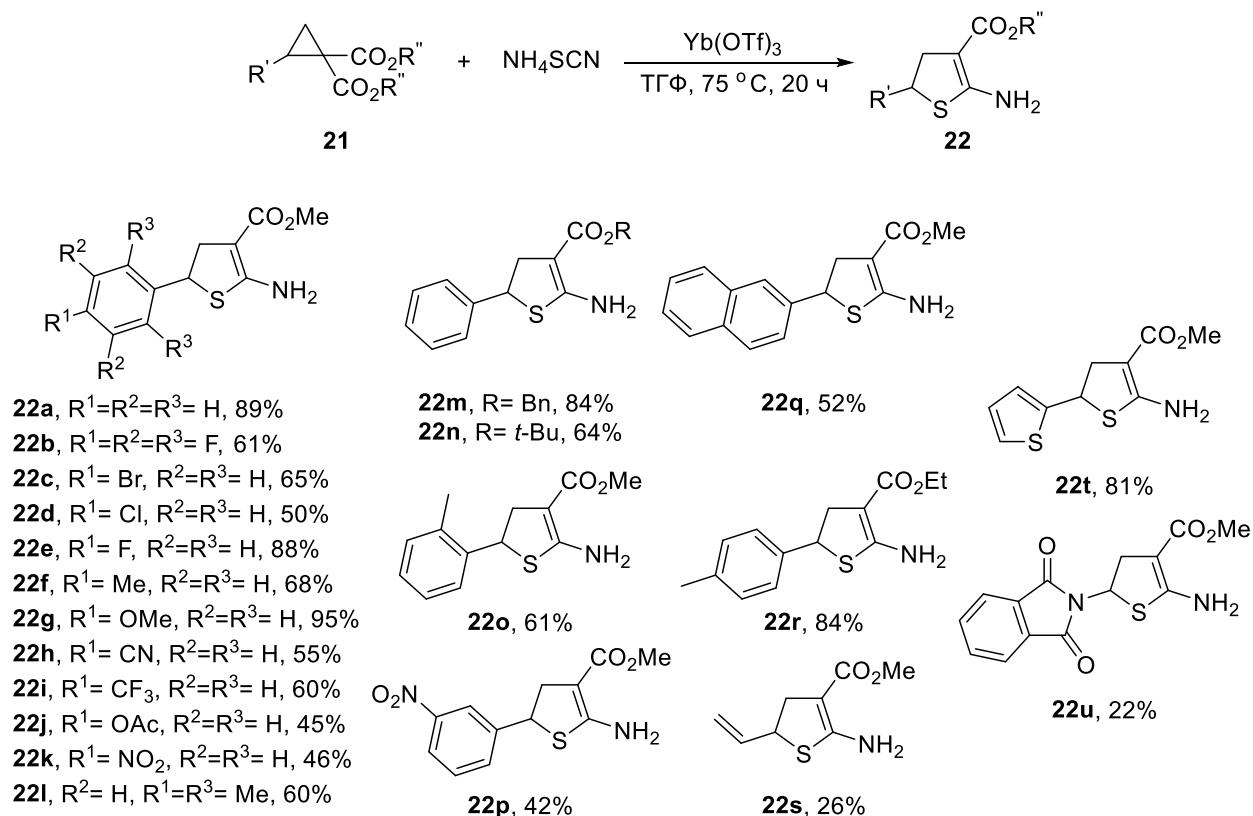
**20s**  $\text{R}^1 = 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ; 54%

**20t**  $\text{R}^1 = 3,4,5\text{-(OMe)}_3\text{-Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ; 57%

**20u**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{PMB}$ ; 62%

В продолжение темы использования неорганических нуклеофилов отметим, что тиоцианат-анион используется в реакции раскрытия малого цикла в синтезе 4,5-дигидротиофенов **22** в работе [40] (Схема 10).

## Схема 10



В приведенном примере тиоцианат-анион раскрывает малый цикл при активации циклопропанов **21** кислотой Льюиса ( $\text{Yb(OTf)}_3$ ), после чего тиоцианат взаимодействует с малонильным анионом с образованием тетрагидроthиофенимина. Затем в *one pot* условиях происходит реакция деалкоксихарбонилирования, в результате чего формируется 4,5-дигидроthиофеновый цикл соединений **22**.

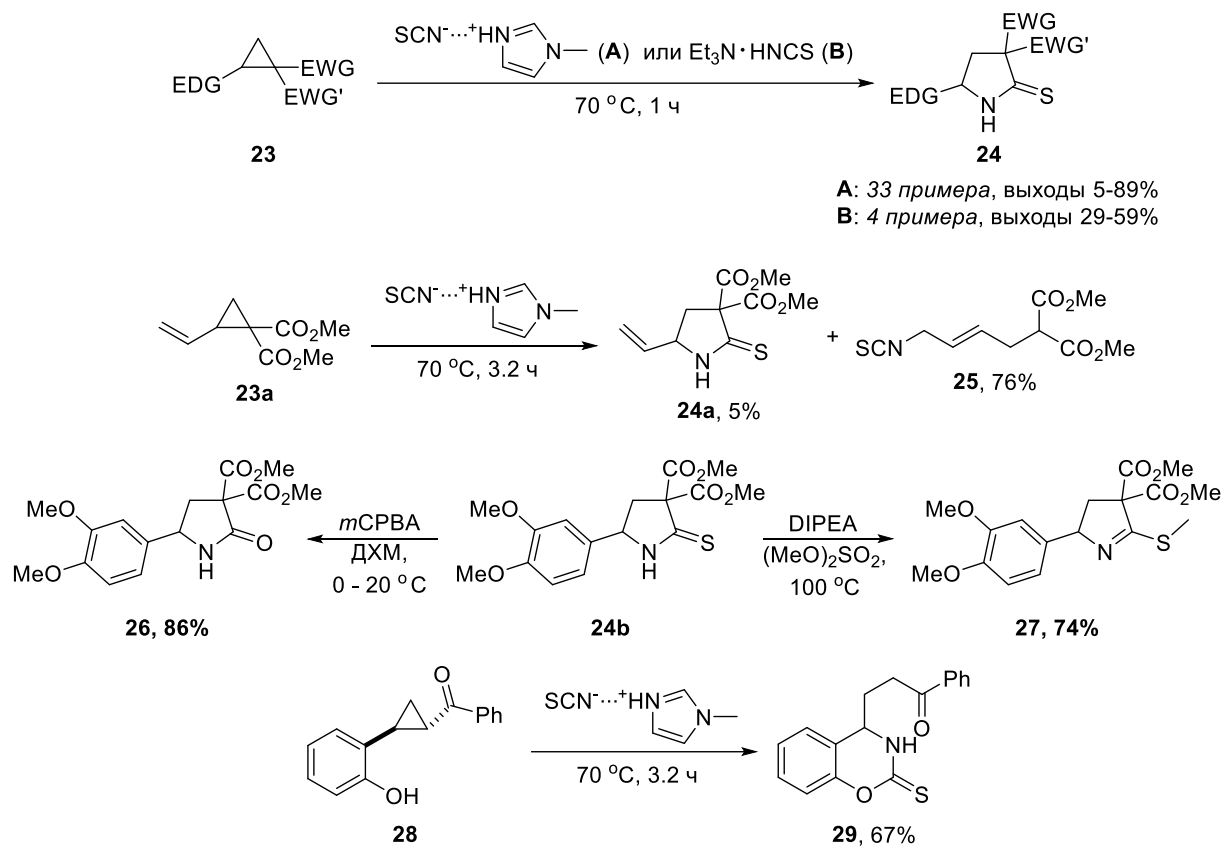
Весьма необычный способ проведения реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов тиоцианат-ионом представлен в работе [41], где в качестве нуклеофила, растворителя и катализатора используются протонные ионные жидкости – 1-метилимидазол тиоцианат и триэтиламин тиоцианат (Схема 11).

В работе рассмотрено большое разнообразие циклопропанов **23**, способных реагировать с тиоцианатом с образованием замещенных тиопирролидонов **24**. Было показано, 1-метилимидазол тиоцианат позволяет синтезировать из ДА циклопропанов тиопирролидоны в одну стадию с использованием всего одного реагента в умеренных условиях с достаточно хорошими выходами. Также в работе показана возможность регенерации ионной жидкости после реакции и возможность ее эффективного использования после 4 регенераций. В случае винилзамещенного ДА циклопропана **23a** было обнаружено, что тиоцианат атакует атомом азота по двойной связи, в результате чего малый цикл изомеризуется в алкен и образуется ациклический продукт - изотиоцианат **25**. Помимо этого показана возможность преобразования тиопирролидонов **24** в пирролидоны **26** и дигидропирролы **27**. В том случае, если исходный



циклопропан содержит нуклеофильный центр в *орто*-положении арильного заместителя, как например, в циклопропане **28**, в результате раскрытия малого цикла могут быть получены производные 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*e*][1,3]оксазин-2-тиона **29** (Схема 11).

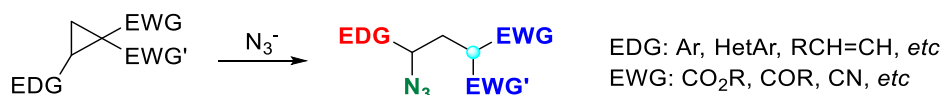
Схема 11



### 2.3. Азид-ион в качестве нуклеофила

При разработке методов синтеза, основанных на реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, азид-ион представляется крайне привлекательным нуклеофилом, поскольку введение его в состав молекулы открывает множество возможностей для формирования гетероциклов различного размера. При раскрытии малого цикла азид-анионом в образующихся молекулах можно выделить четыре реакционноспособных фрагмента, пригодных для направленных модификаций: азидогруппа, которая помимо прочего представляет собой эквивалент аминогруппы, акцепторные и донорные группы исходного циклопропана и СН-кислотный фрагмент (Схема 12).

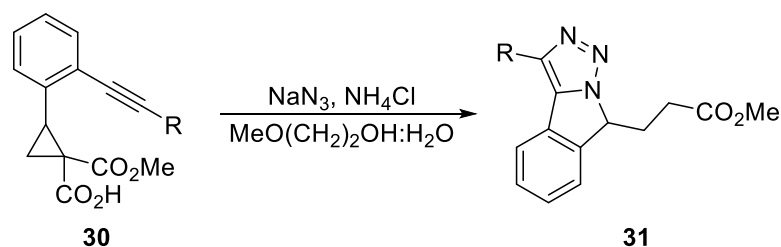
Схема 12



Впервые раскрытие ДА циклопропанов азид-ионом было описано в работе [42]. Кроме того, эта же группа ученых под руководством М. Керра разработала метод синтеза гетероцикла **31**, на основании реакции раскрытия ДА циклопропана **30** азид-ионом [43]. В работе представлен способ, включающий *one pot* раскрытие малого цикла азид-ионом и последующее

(3+2)-циклоприсоединение азидогруппы по тройной связи, которая входила в состав арильного фрагмента исходного циклопропана, и декарбоксилирование получившегося продукта (Схема 16).

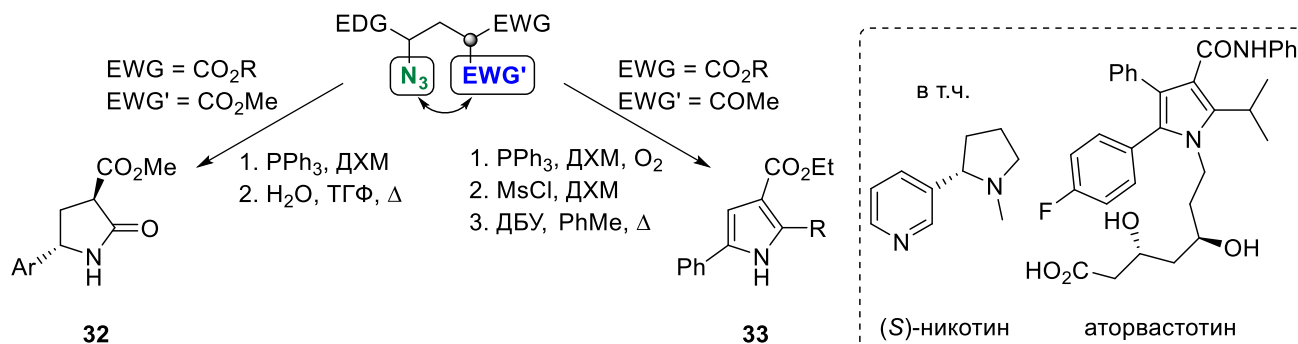
### Схема 13



<b>31a</b> R = H; 80%	<b>31e</b> R = 2-NO <sub>2</sub> -Ph; 61%
<b>31b</b> R = Ph; 77%	<b>31f</b> R = хинолин-3-ил; 30%
<b>31c</b> R = 2-нафтил; 72%	<b>31g</b> R = 2-Th; 39%
<b>31d</b> R = 2,4-(OMe) <sub>2</sub> -Ph; 73%	<b>31h</b> R = n-Bu; 53%

При восстановлении азидогруппы до амина, открывается возможность внутримолекулярного взаимодействия с акцепторным фрагментом с образованием пятичленных гетероциков. Данный подход был положен в основу синтеза (*S*)-никотина и формального синтеза аторвастатина в работе [28] (Схема 13).

### Схема 14

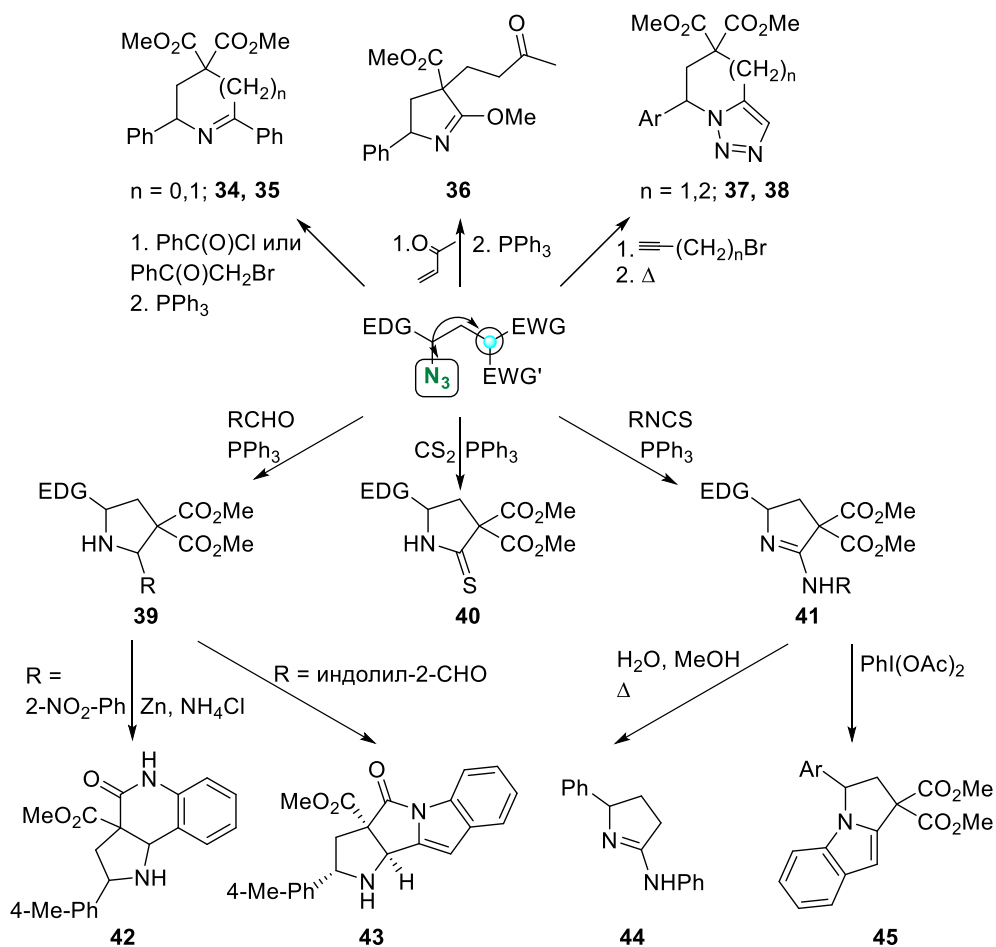


В то же время модификация СН-фрагмента позволяет вводить в молекулу дополнительные реакционные центры, расширяя спектр доступных преобразований. Так было получено большое число аза-гетероцических соединений: диарилзамещенные тетрагидропиридины и дигидропирролы, дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридины и тетрагидро-6*H*-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]азепины, тиопирролидоны, гексагидропирроло[3,2-*c*]хинолоны, пирроло[2',3':3'',4']пирроло[1,2-*a*]индолы и дипирроло[2,1-*a*:4',3',2'-*de*]изохинолины [27, 28] (Схема 14).

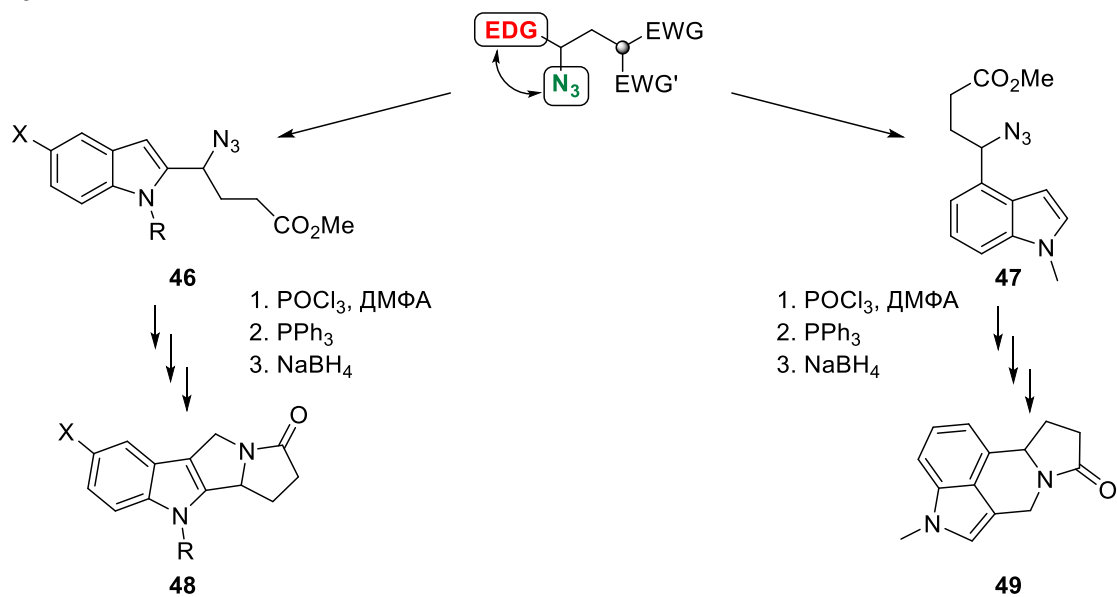
В том случае, когда модификации подвергается донорный фрагмент, оказывается возможным синтез больших полициклических молекул со сложной топологией аннелирования, представляющих собой комбинацию плоских ароматических фрагментов и насыщенных циклов. Примерами практической реализации данной стратегии является синтез

тетрагидропирролизиноиндолонов и тетрагидродипирролоизохинолинонов из ДА циклопропанов [26, 28] (Схема 15).

### Схема 15

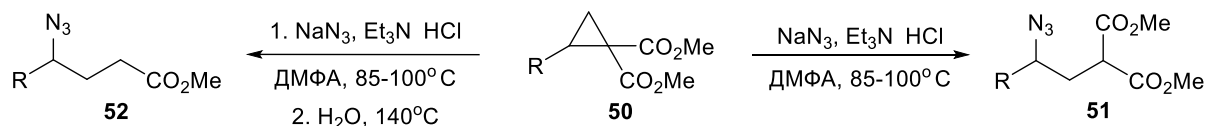
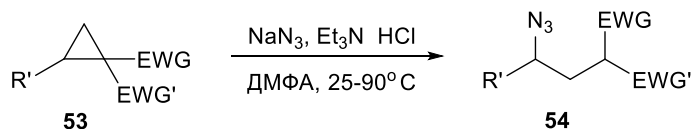


### Схема 16



Работа [28] посвящена разработке метода раскрытия ДА циклопропанов азидом натрия и последующему использованию полученных продуктов в синтезе различных гетероциклов (Схемы 17–20).

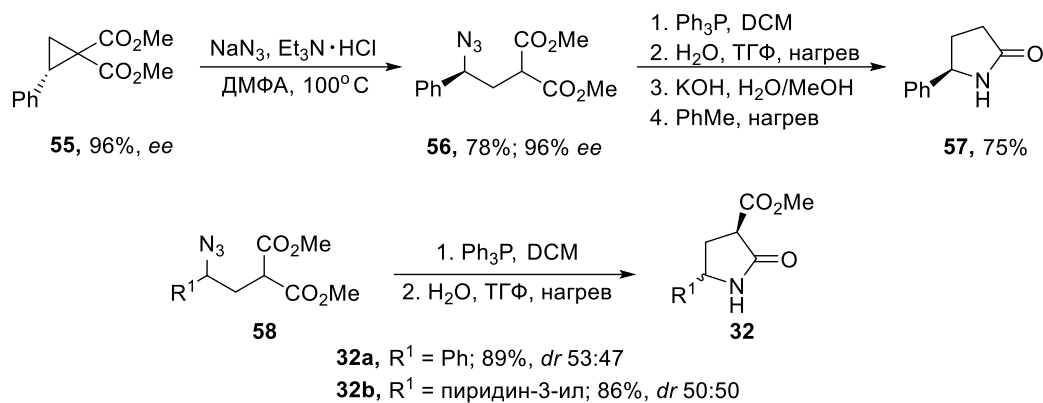
## Схема 17

**52a** R = Ph; 85%**52b** R = 4-Me-Ph; 80%**52c** R = 2,3-(OMe)<sub>2</sub>-Ph; 76%**52d** R = 3,4-(OMe)<sub>2</sub>-Ph; 71%**52e** R = 3,5-(OMe)<sub>2</sub>-Ph; 81%**52f** R = 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>-Ph; 65%**52g** R = 1-Me-4-индолил; 68%**52h** R = пиридин-1-оксид-3-ил; 28%**51a** R = Ph; 88%**51b** R = 4-Me-Ph; 81%**51c** R = 4-F-Ph; 73%**51d** R = 4-Br-Ph; 78%**51e** R = 2-Br-Ph; 71%**51f** R = PMP; 77%**51g** R = 2,3-(OMe)<sub>2</sub>-Ph; 85%**51h** R = 2-OBn-3-OMe-Ph; 72%**51i** R = 3,4-(OMe)<sub>2</sub>-Ph; 79%**51j** R = 3,5-(OMe)<sub>2</sub>-Ph; 86%**51k** R = 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>-Ph; 75%**51l** R = стирил; 80%**51m** R = 4-NO<sub>2</sub>-Ph; 58%**51n** R = 4-CO<sub>2</sub>Me-Ph; 61%**51o** R = 4-CN-Ph; 53%**51p** R = 1-Me-пиррол-2-ил; 71%**51q** R = 2-Fu; 75%**51s** R = 2-Th; 79%**51t** R = 2-бензофурил; 71%**51u** R = 2-бензотиенил; 81%**51v** R = 1-Me-4-индолил; 78%**51w** R = 1-Bn-3-индолил; 91%**51x** R = 1-Bn-5-Cl-3-индолил; 86%**51y** R = 1-Bn-2-Me-3-индолил; 88%**51z** R = пиридин-3-ил; 83%**51a'** R = пиридин-1-оксид-3-ил; 60%**54a** R' = Ph; EWG = CO<sub>2</sub>Et; EWG' = NO<sub>2</sub>; 76%**54b** R' = Ph; EWG = CN; EWG' = CN; 43%**54c** R' = Ph; EWG = CO<sub>2</sub>Me; EWG' = COMe; 80%**54d** R' = Ph; EWG = CO<sub>2</sub>Et; EWG' = COMe; 79%**54e** R' = 4-F-Ph; EWG = CO<sub>2</sub>Et; EWG' = COи-Pr; 90%**54f** R' = Ph; EWG,EWG' = 1,3индандион; 85%

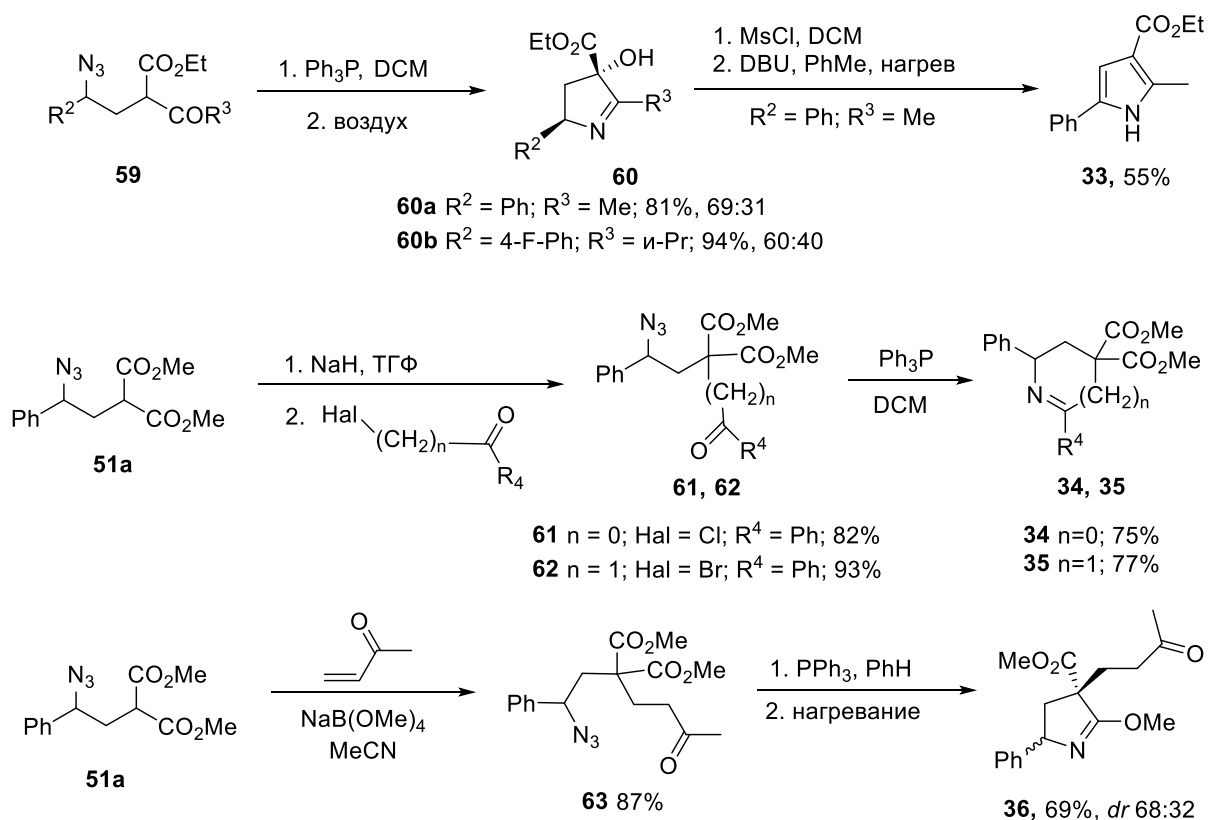
В данной работе описано раскрытие ДА циклопропанов  $\text{NaN}_3$  и получение как азидоэтилмалонатов **51**, так и  $\gamma$ -азидобутиратов **52** при проведении *one pot* декарбоксилирования. Кроме того, здесь представлены результаты варьирования донорных и акцепторных заместителей в исходных субстратах на эффективность процесса и выходы продуктов (Схема 17).

Поскольку азидо-группа может рассматриваться в качестве синтетического эквивалента аминогруппы, полученные продукты первичного раскрытия использовались в синтезе замещенных пирролов **33**, дигидропирролов **36** и пирролидонов **57** и **30** (Схемы 18, 19). Кроме того, после введения в молекулу карбонильной группы были получены гетероциклы **34** и **35** (Схема 19). Во всех приведенных примерах полученные в результате реакции нуклеофильного раскрытия азиды вводили в реакцию Штаудингера, после чего либо образующийся интермедиат реагировал с карбонильной группой, присутствующей в молекуле, либо происходило восстановление с образованием аминогруппы, которая вступала в дальнейшие превращения.

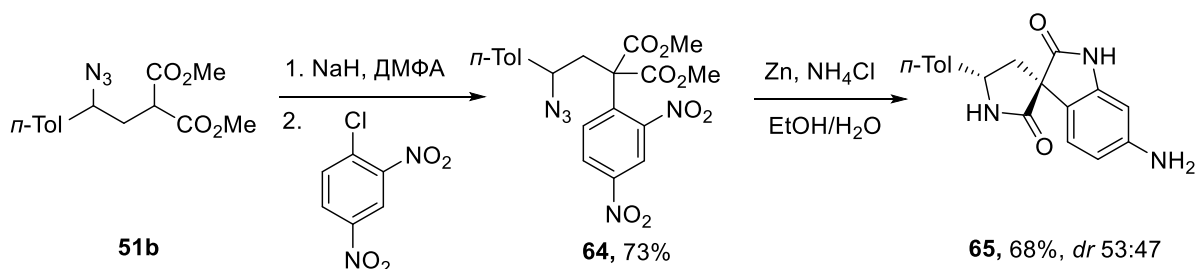
## Схема 18



## Схема 19



## Схема 20

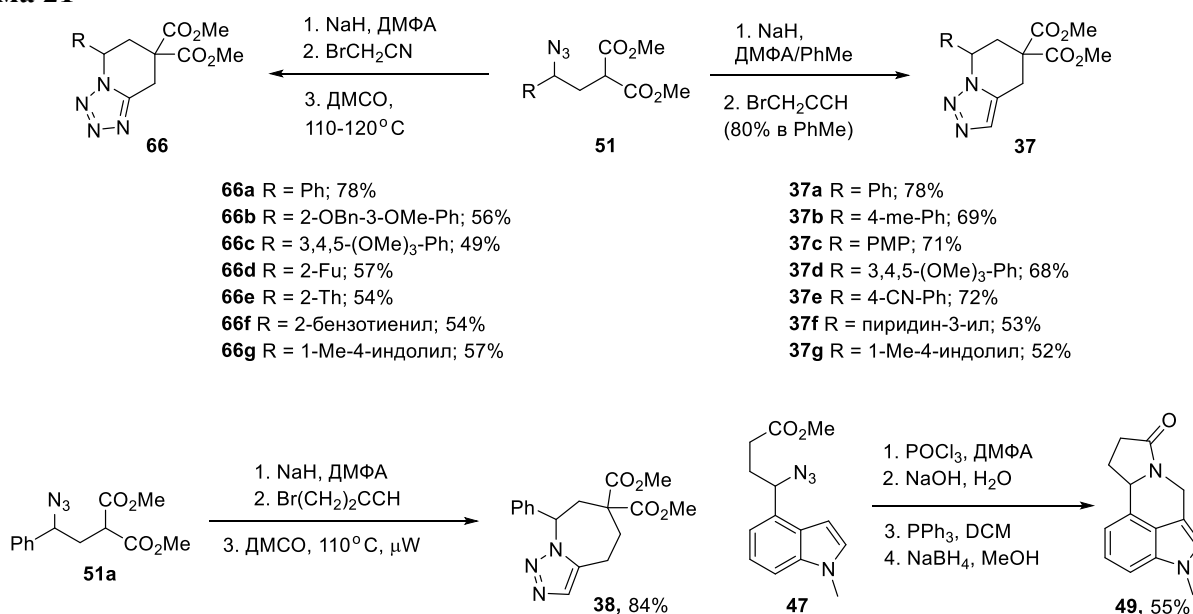


Синтез спироиндолпирролидина **55** был осуществлен благодаря взаимодействию одной из сложноэфирных групп акцепторного фрагмента исходного циклопропана с амином, образовавшимся в ходе реакции восстановления азидогруппы, в то время как другая

сложноэфирная группа реагирует с анилином, полученным в тех же условиях, но при восстановлении нитрогруппы (Схема 20).

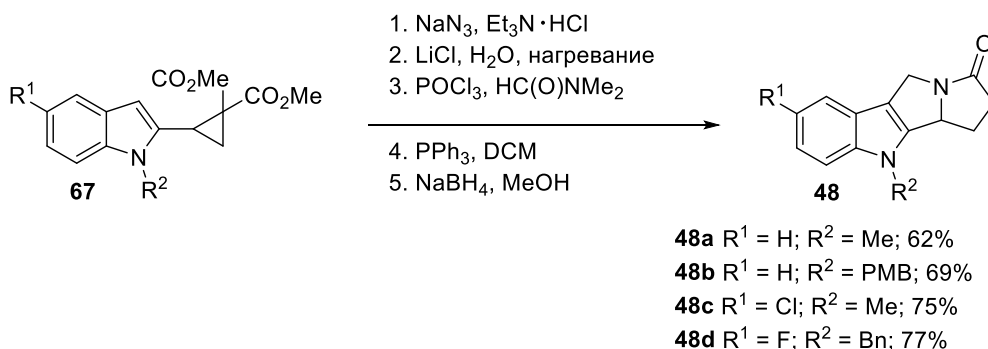
Одновременно с этим азидогруппа представляет собой 1,3-диполь, что позволяет вводить продукты первичного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом в реакции [3+2]-циклоприсоединения. Использование данного подхода позволило получить соединения **37**, **38**, **49**, **66**. При этом фрагмент, выполняющий роль диполярофила в приведенных примерах, был введен за счет СН-модификации продуктов первичного раскрытия ДА циклопропанов азидом натрия (Схема 21).

### Схема 21



Синтез пирролизино[1,2-*b*]индолов **48** описан в работе [26] (Схема 22).

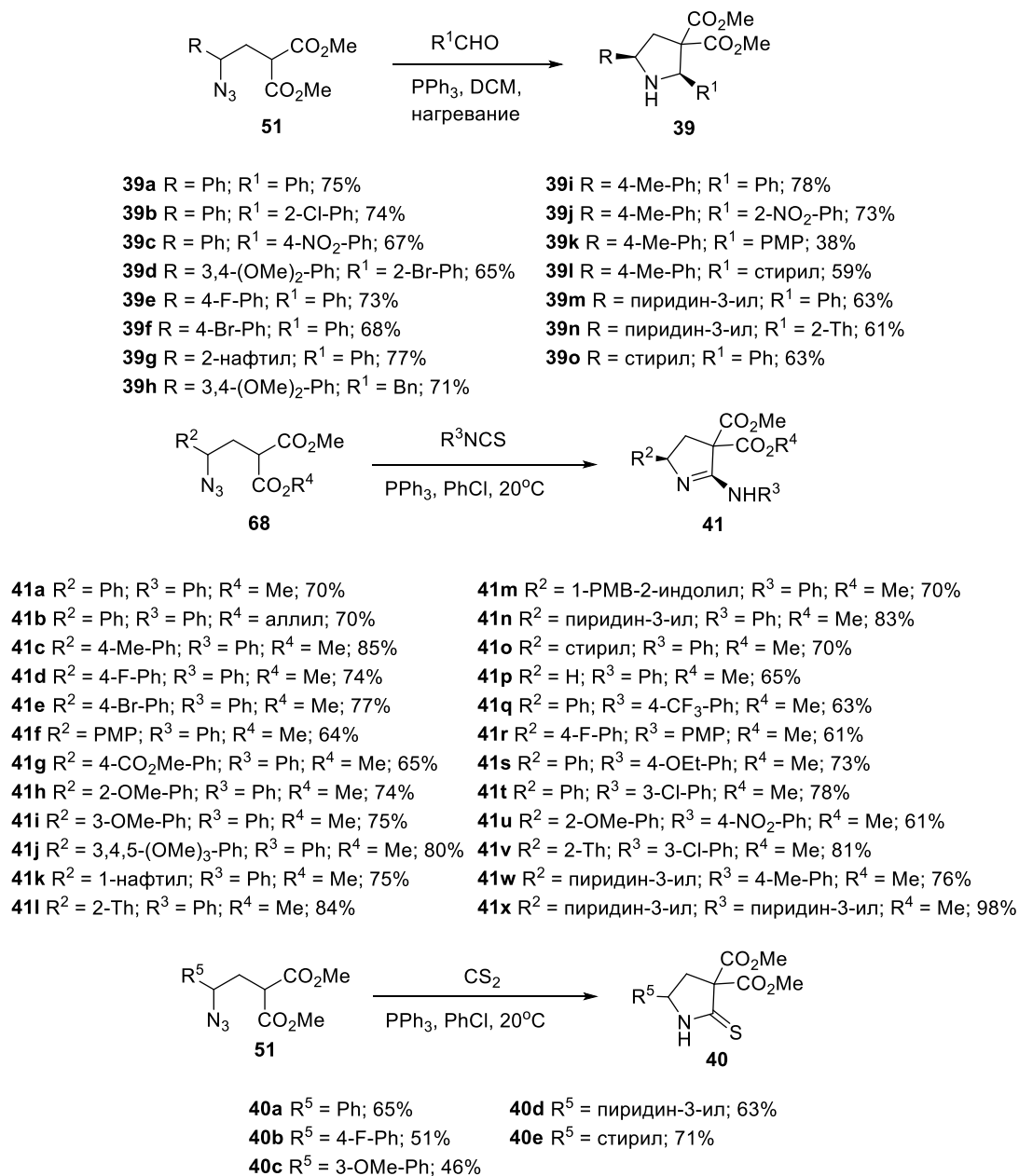
### Схема 22



В результате раскрытия малого цикла азид-ионом и последующего деалкоксихарбонилирования был получен 4-азидо-4-индолилзамещенный бутаноат, в который затем с помощью реакции Вильсмейера-Хака вводили карбонильную группу в третье положение индольного цикла. Далее полученный промежуточный продукт в результате домино-процесса, включающего реакцию Штаудингера, восстановление имина боргидридом натрия и внутримолекулярное переамидирование, превращали в соединение **48**, содержащее четыре аннелированных цикла.

Домино-процесс, приводящий к получению ди- и тетрагидропирролов, включающий раскрытие малого цикла азид-ионом, описан в работе [27] (Схема 23).

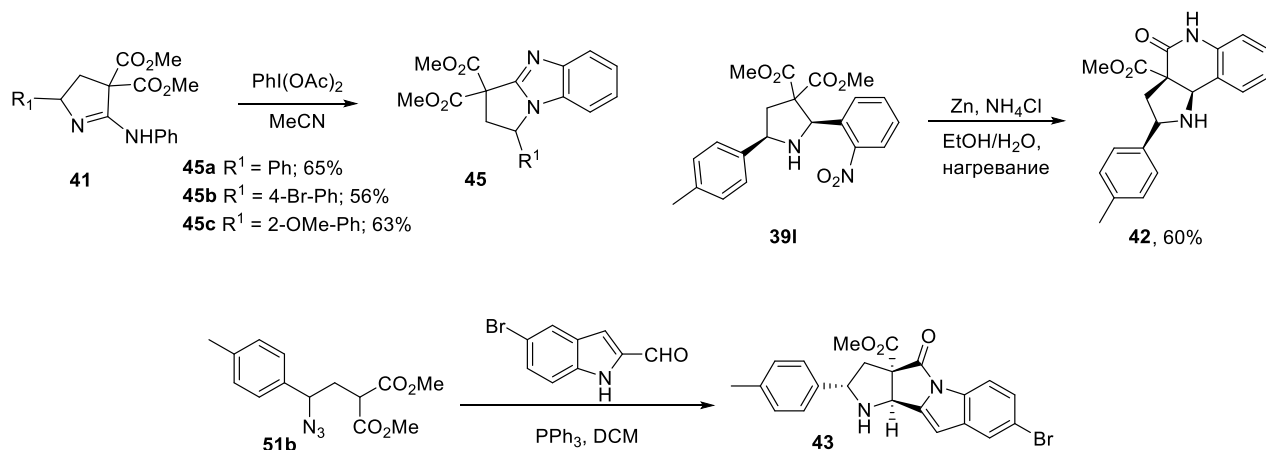
### Схема 23



После раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом и введения полученных  $\gamma$ -азидокарбонильных продуктов в реакцию Штаудингера, образующиеся иминофосфораны реагировали с альдегидами, изотиоцианатами и сероуглеродом по аналогии с реакцией Виттига. Образующиеся аддукты вступали в 5-эндо-триг/диг циклизацию Манниха с образованием соединений **39**, **41**, **42** (Схема 23).

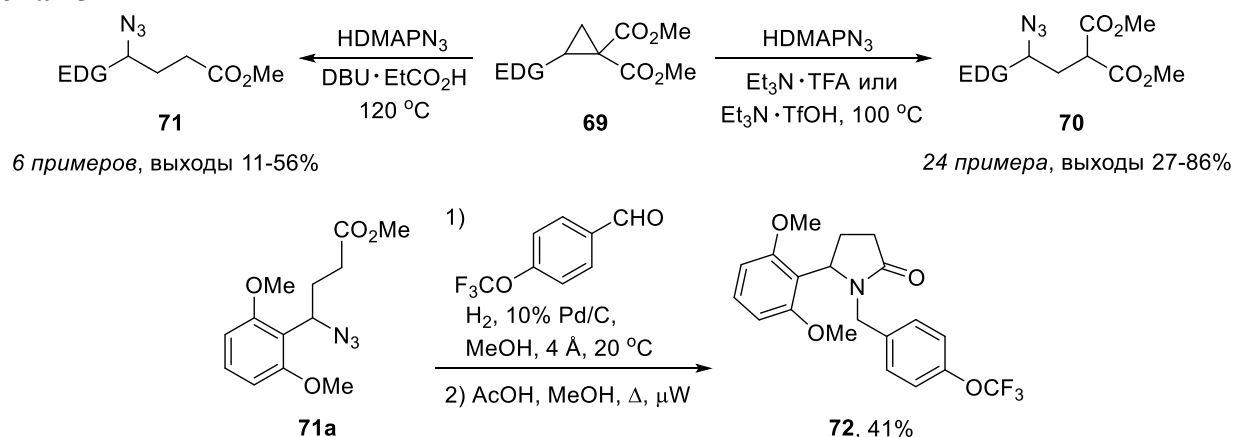
Помимо этого, в данной работе описан способ синтеза сложных полициклических систем **45** и **42** за счет модификации гетероциклов **41** и **39l**; приведен синтез производного индола **43** из азидодиэфира **51b** (Схема 24).

## Схема 24



Использование протонных ионных жидкостей позволяет проводить реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом без использования микроволнового реактора. В качестве источника нуклеофила в данной работе представлен новый реагент – HDMPN<sub>3</sub>, представляющий собой соль п-диметиламинопиридина и неустойчивой азидоводородной кислоты. Помимо прочего, данный метод также позволяет проводить реакцию деалкоксикарбонилирования и получать  $\gamma$ -азидокарбонильные соединения **71** в одну стадию без дополнительных реагентов [44]. В рамках данной работы из полученного азидоэфира **71a** был осуществлен синтез 1-бензил-5-арилпирролидона **72**, обладающего доказанной биологической активностью [45] (Схема 25).

## Схема 25



## 2.4. Амины в качестве нуклеофилов

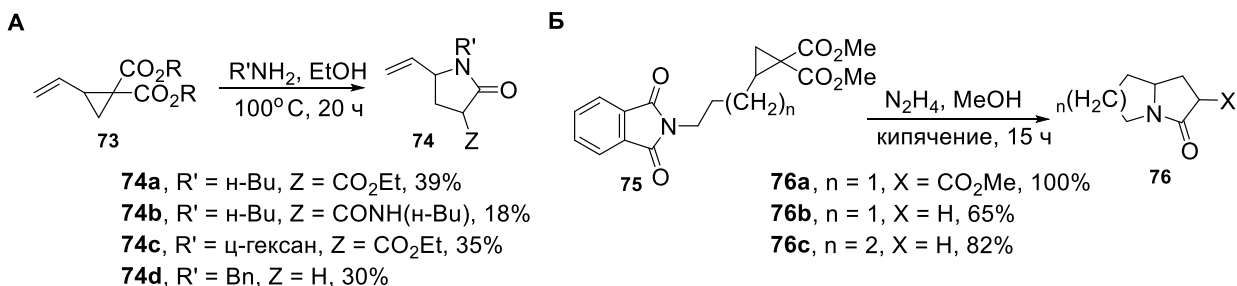
Благодаря большому разнообразию и доступности исходных соединений амины чаще всего применяются в синтезе гетероциклических соединений из ДА циклопропанов. Первоначальный вклад в исследования реакционной способности активированных циклопропанов по отношению к аминам внесли работы Стюарда и Данишевского [46-49].

В самых первых работах представлен вариант термического раскрытия малого цикла. Реакцию проводили при нагревании ДА циклопропанов вместе с амином или его



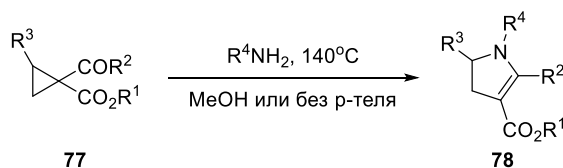
предшественником при высоких температурах. При этом часто протекали побочные процессы, например, такие как декарбоксилирование (Схема 26).

### Схема 26



В тех случаях, когда в реакцию нуклеофильного раскрытия вводились ДА циклопропаны, содержащие в качестве акцепторных фрагментов кето- или альдегидную группу, в результате реакции были получены производные пирролов и дигидропирролов. Использование в качестве исходных субстратов циклопропанов **77**, содержащих в качестве акцепторных фрагментов две кетогруппы, позволяет получать 4,5-дигидропирролы **78** [50] (Схема 27).

### Схема 27



- 78a**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = Bn; 60%  
**78b**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = Me; 50%  
**78c**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; 45%  
**78d**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = Ph; 58%  
**78e**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F; 41%  
**78f**: R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = Bn; 72%  
**78g**: R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = Me; 70%  
**78h**: R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; 57%  
**78i**: R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = Ph; 60%  
**78j**: R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>4</sup> = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F; 44%  
**78k**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>4</sup> = Me; 69%  
**78l**: R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>4</sup> = Me; 72%  
**78m**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Et; R<sup>4</sup> = Me; 58%  
**78n**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; R<sup>4</sup> = Me; 35%  
**78o**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>4</sup> = Me; 45%  
**78p**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>; R<sup>4</sup> = Bn; 50%  
**78q**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>4</sup> = Me; 25%  
**78r**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>; R<sup>4</sup> = Me; 45%  
**78s**: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Ph; R<sup>4</sup> = Me; 40%

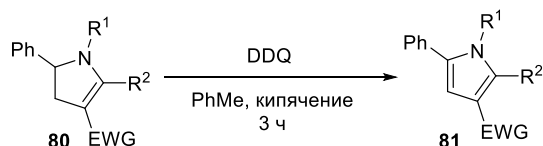
Стоит отметить, что раскрытие малого цикла в данном случае происходит региоселективно только по атому С(2) малого цикла. После раскрытия на втором этапе реакции одна из кетогрупп реагирует внутримолекулярно с амином с образованием пятичленного цикла.

В работе Вюрца [51] в качестве исходных субстратов рассматриваются ДА циклопропаны, содержащие в своем составе всего одну кето-группу, необходимую для формирования пятичленного цикла в синтезе 1,2,4,5-замещенных дигидропирролов **80** (Схема 28). Также здесь было показано, что обработка полученных дигидропирролов DDQ позволяет получить полизамещенные пирролы **81**.

## Схема 28



- EWG = NO<sub>2</sub> **80a** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph; 91%      EWG = CN **80o** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = стирил; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 82%
- 80b** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *n*-Pr; R<sup>3</sup> = Ph; 78%      **80p** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Bn; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 91%
- 80c** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 91%      **80q** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 97%
- 80d** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *o*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = Ph; 79%      **80r** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 99%
- 80e** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *o*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = PMP; 97%      **80s** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 77%
- 80f** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = аллил; 48%
- 80g** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Bn; 35%
- 80h** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = (*R*)-(+)- $\alpha$ -метилбензил; 84%
- 80i** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = *t*-Bu; 47%
- 80j** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 95%
- 80k** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = PMP; 96%
- 80l** R<sup>1</sup> = 4-F-Ph; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph; 99%
- 80m** R<sup>1</sup> = 1-нафтил; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph; 84%
- 80n** R<sup>1</sup> = фенетил; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph; 19%

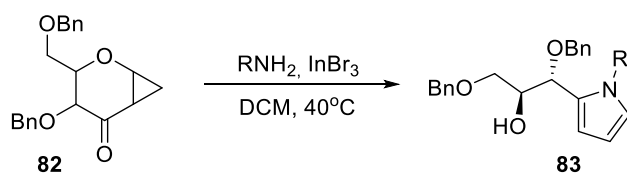


- 81a** EWG = NO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 77%
- 81b** EWG = CN; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 94%
- 81c** EWG = CN; R<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = стирил; 91%

Ключевой вехой в химии ДА циклопропанов стало открытие каталитического действия кислот Льюиса в реакциях нуклеофильного раскрытия малого цикла [52, 53]. Координация катализатора по акцепторным группам приводит к удлинению связи C(1)-C(2), результатом чего становится снижение энергии активации процесса раскрытия трехчленного цикла. Этот факт дал возможность осуществлять нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов в более мягких условиях и вводить в реакцию сложные и лабильные субстраты.

Синтез пирролов **83** из 1,2-циклопропо-3-пиранонов **82** и первичных аминов описан в работе [54]. При этом в субстратах **82** донорный и акцепторный фрагменты составляют один цикл (Схема 29).

## Схема 29



- 83a** R = 4-Cl-Ph; 80%      **83g** R = 4-Ph-Ph; 70%      **83m** R = Bn; 93%
- 83b** R = Ph; 64%      **83h** R = 4-Ph<sub>3</sub>C-Ph; 87%      **83n** R = (*R*)-(+)- $\alpha$ -метилбензил; 86%
- 83c** R = 4-Me-Ph; 84%      **83i** R = 4-морфолин-Ph; 92%      **83o** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe; 73%
- 83d** R = 4-F-Ph; 77%      **83j** R = 1-нафтил; 80%      **83p** R = *o*-гексан; 80%
- 83e** R = 4-CF<sub>3</sub>-Ph; 55%      **83k** R = 2-MeO-Ph; 60%      **83q** R = *n*-Pr; 80%
- 83f** R = PMP; 89%      **83l** R = 3,4-MeO-Ph; 90%

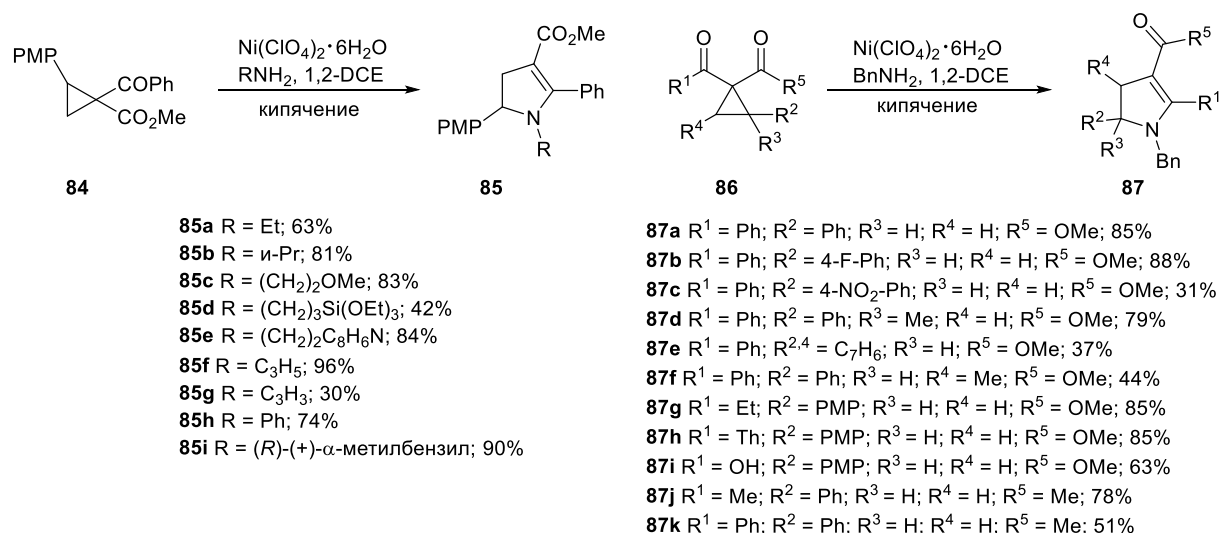
Предложенный авторами статьи механизм реакции предполагает первоначальное образование имида, после чего при действии хлорида индия происходит раскрытие малого цикла. Далее енамин атакует карбонильный атом углерода, после чего разрыв связи C-O завершает образование продукта **83** (Схема 29).

В 2014 году несколько исследовательских групп опубликовали ряд работ, посвященных синтезу замещенных 2,3-дигидропирролов и пирролов из ДА циклопропанов на основе домино-

процессов, первым этапом в которых была реакция нуклеофильного раскрытия малого цикла [55-58].

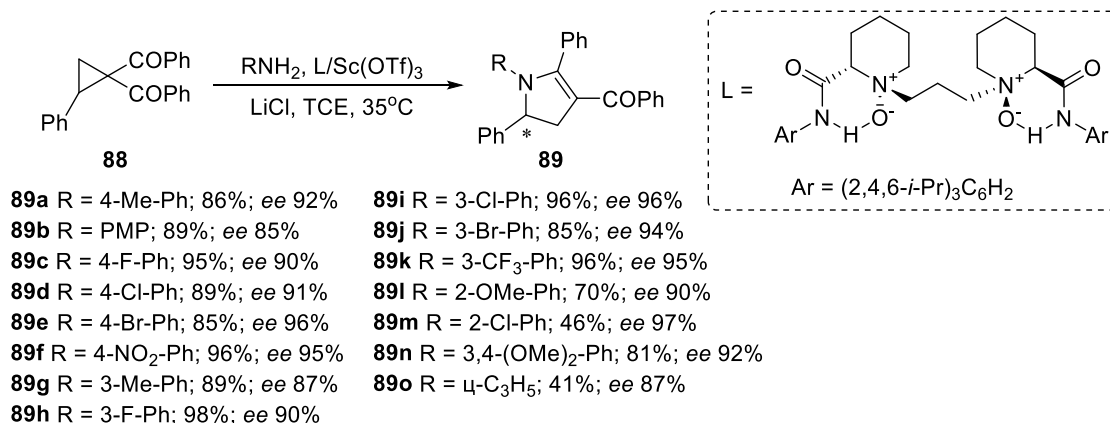
Раскрытие ДА циклопропанов аминами при использовании в качестве катализатора гексагидрата перхлората никеля описано в работе [55] (Схема 30).

### Схема 30



Пример синтеза оптически активных дигидропирролов из рацемических ДА циклопропанов с использованием хиральных катализаторов представлен в работе [56] (Схема 31).

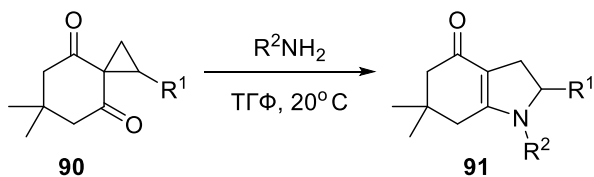
### Схема 31



Стереоселективное раскрытие малого цикла в данной работе достигается благодаря использованию хирального катализатора: хлорида лития и трифлата скандия вместе с оптически активным лигандом. В результате пирролидоны **89** были получены с высокими значениями энантиомерного избытка (*ee* 85-96%) (Схема 31).

В то же время, в случае спироактивированных циклопропанов **90** раскрытие аминами происходит без катализатора при комнатной температуре [57]. Угловое напряжение спирооспряженных циклов и поляризация связи в малом цикле приводят к тому, что реакция нуклеофильного раскрытия протекает в исключительно мягких условиях (Схема 32).

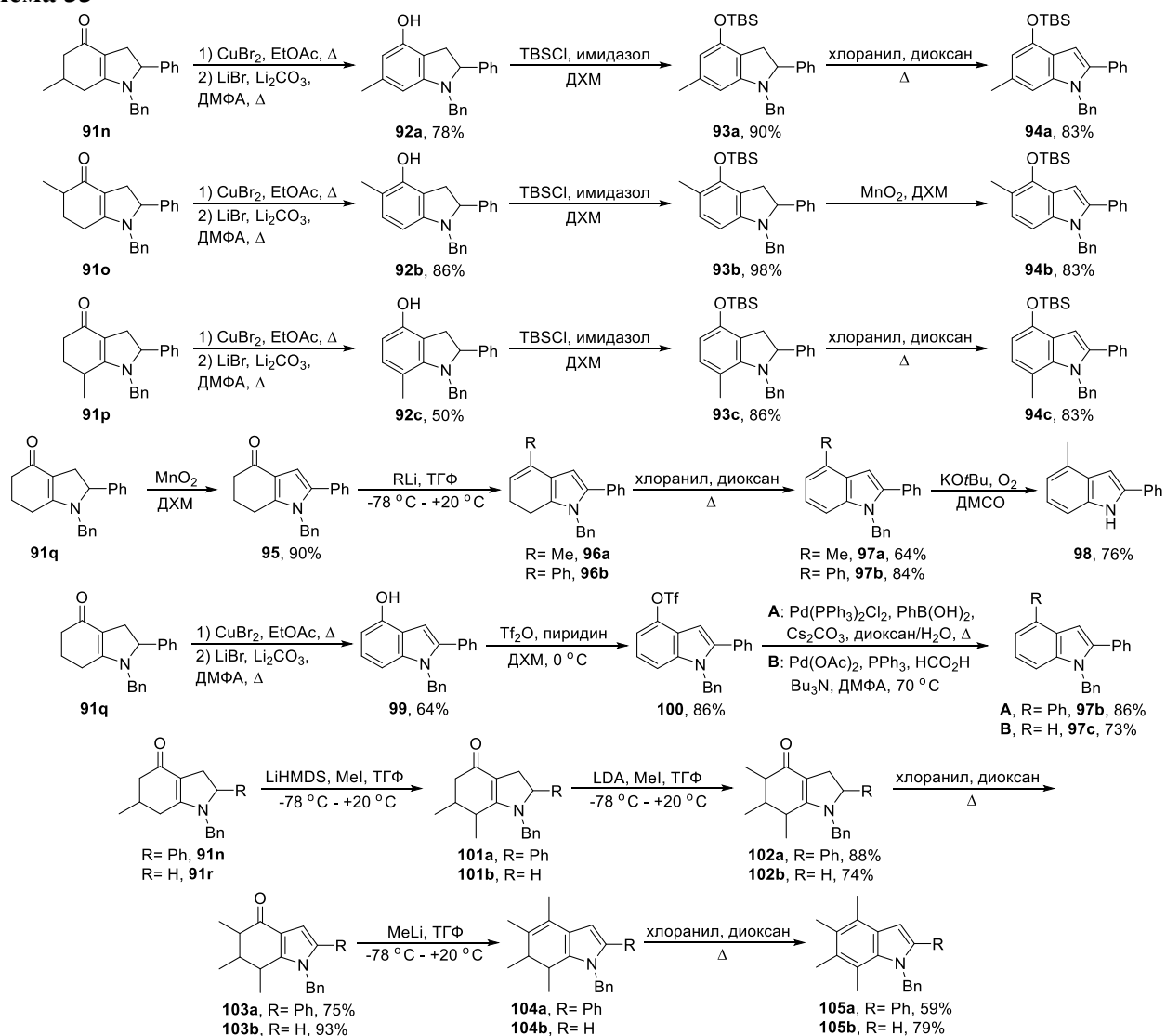
## Схема 32



<b>91a</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = PMB; 92%	<b>91h</b> R <sup>1</sup> = 4-Me-Ph; R <sup>2</sup> = Bn; 86%
<b>91b</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = аллил; 98%	<b>91i</b> R <sup>1</sup> = 4-Cl-Ph; R <sup>2</sup> = Bn; 97%
<b>91c</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = н-Bu; 95%	<b>91j</b> R <sup>1</sup> = 2-Cl-Ph; R <sup>2</sup> = Bn; 97%
<b>91d</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = т-Bu; 85%	<b>91k</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ; R <sup>2</sup> = Bn; 90%
<b>91e</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Ph; 76%	<b>91l</b> R <sup>1</sup> = н-Bu; R <sup>2</sup> = Bn; 97%
<b>91f</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = PMP; 86%	<b>91m</b> R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Bn; 92%
<b>91g</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = H; 31%	

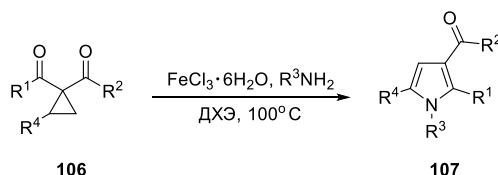
Развивая данное направление, в следующей своей работе [59] авторы представляют несколько вариантов синтеза полизамещенных индолов, в основе которых лежит получение дигидропирролов **91** из спироактивированных ДА циклопропанов и первичных аминов (Схема 33).

## Схема 33



В работе [58] представлен способ синтеза полизамещенных пирролов из ДА циклопропанов. Отличительной особенностью в данном случае является реализация реакций нуклеофильного раскрытия малого цикла, образования пятичленного цикла и окисление его до конечного пиррола **107** за одну синтетическую стадию благодаря использованию в качестве кислоты Льюиса  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , в то время как окислителем выступал кислород воздуха (Схема 34).

### Схема 34

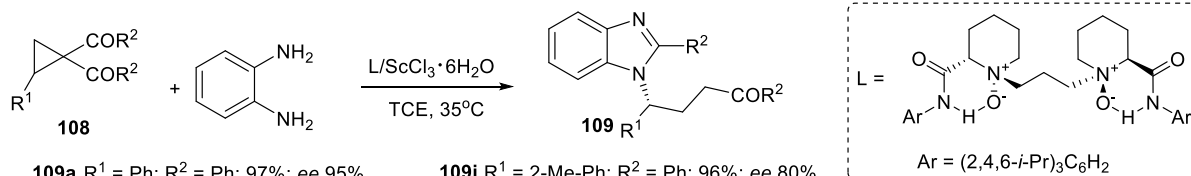


- |   |  |
|---|--|
| <b>107a</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Me-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 68%   | <b>107p</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{Me}$ ; 70% |
| <b>107b</b> $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 85%   | <b>107q</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 68%        |
| <b>107c</b> $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ; $\text{R}^2 = \text{PMP-NH}$ ; $\text{R}^3 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 80%           | <b>107r</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 3\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 68%        |
| <b>107d</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 86%  | <b>107s</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 2\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 51%        |
| <b>107e</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 2\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 2\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 61%   | <b>107t</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 78%        |
| <b>107f</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 3\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 3\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 66%   | <b>107u</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 3\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 67%        |
| <b>107g</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 68%   | <b>107v</b> $\text{R}^1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 2\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 58%        |
| <b>107h</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Me-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 63%   | <b>107w</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 72%         |
| <b>107i</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-OMe-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-OMe-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 65% | <b>107x</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 3\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 68%         |
| <b>107j</b> $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = \text{Bn}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 81%        | <b>107y</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 2\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 56%         |
| <b>107k</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = \text{Bn}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 61%        | <b>107z</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 72%         |
| <b>107l</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Me-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = 4\text{-Me-Bn}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 64%   | <b>107a'</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 3\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 77%        |
| <b>107m</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Me-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = \text{ц-гексан}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 21%  | <b>107b'</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = 2\text{-Me-Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 62%        |
| <b>107n</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = 4\text{-Me-Ph-NH}$ ; $\text{R}^3 = \text{n-Bu}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 31%      | <b>107c'</b> $\text{R}^1 = \text{Me}$ ; $\text{R}^2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}^3 = \text{Ph}$ ; $\text{R}^4 = \text{H}$ ; 73%             |
| <b>107o</b> $\text{R}_1 = \text{Ph}$ ; $\text{R}_2 = 4\text{-Cl-Ph-NH}$ ; $\text{R}_3 = 4\text{-Cl-Ph}$ ; $\text{R}_4 = \text{Me}$ ; 78%  | <b>107d'</b> $\text{R}_1 = \text{PMP}$ ; $\text{R}_2 = \text{OEt}$ ; $\text{R}_3 = \text{Ph}$ ; $\text{R}_4 = \text{H}$ ; 74%            |

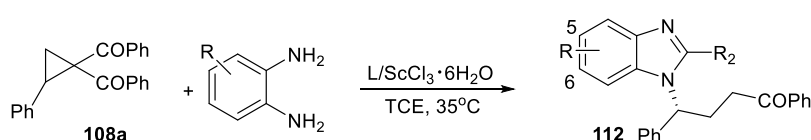
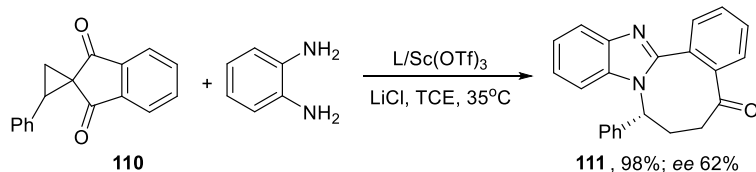
При переходе от синтеза производных пиррола к получению других гетероциклов, при разработке методов на основе реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов аминами необходимы изменения в стратегии проведения синтеза. Например, использование других нуклеофилов или задействование других функциональностей, присутствующих в исходных молекулах. Так в работе [60] раскрытие ДА циклопропанов происходит 1,2-диаминами (Схема 35).

1,2-Диамины раскрывают ДА циклопропаны **108** в условиях асимметрического катализа в присутствии хлорида скандия(III) и хирального лиганда. Далее первичные продукты раскрытия вступают в реакцию 5-экзо-тет-циклизации с образованием интермедиата, из которого в результате ретро-реакции Манниха образуются целевые бензимидазолы **109**. Несмотря на высокую стереоселективность, реакция не является региоселективной, поскольку использование несимметрично замещенных аминов приводит к образованию смеси региоизомерных продуктов **112** в соотношении близком к 1:1.

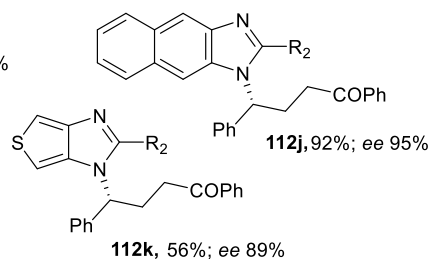
## Схема 35



- 109a** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 97%; ee 95%  
**109b** R<sup>1</sup> = 4-Me-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 98%; ee 95%  
**109c** R<sup>1</sup> = PMP; R<sup>2</sup> = Ph; 99%; ee 89%  
**109d** R<sup>1</sup> = 4-F-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 96%; ee 94%  
**109e** R<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 94%; ee 95%  
**109f** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 96%; ee 94%  
**109g** R<sup>1</sup> = 3-Me-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 94%; ee 94%  
**109h** R<sup>1</sup> = 3-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 87%; ee 95%  
**109i** R<sup>1</sup> = 2-Me-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 96%; ee 80%  
**109j** R<sup>1</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 85%; ee 94%  
**109k** R<sup>1</sup> = 1-нафтил; R<sup>2</sup> = Ph; 96%; ee 92%  
**109l** R<sup>1</sup> = 2-нафтил; R<sup>2</sup> = Ph; 97%; ee 93%  
**109m** R<sup>1</sup> = винил; R<sup>2</sup> = Ph; 86%; ee 90%  
**109n** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph; 73%; ee 86%  
**109o** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-Me-Ph; 92%; ee 97%  
**109p** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-F-Ph; 98%; ee 97%



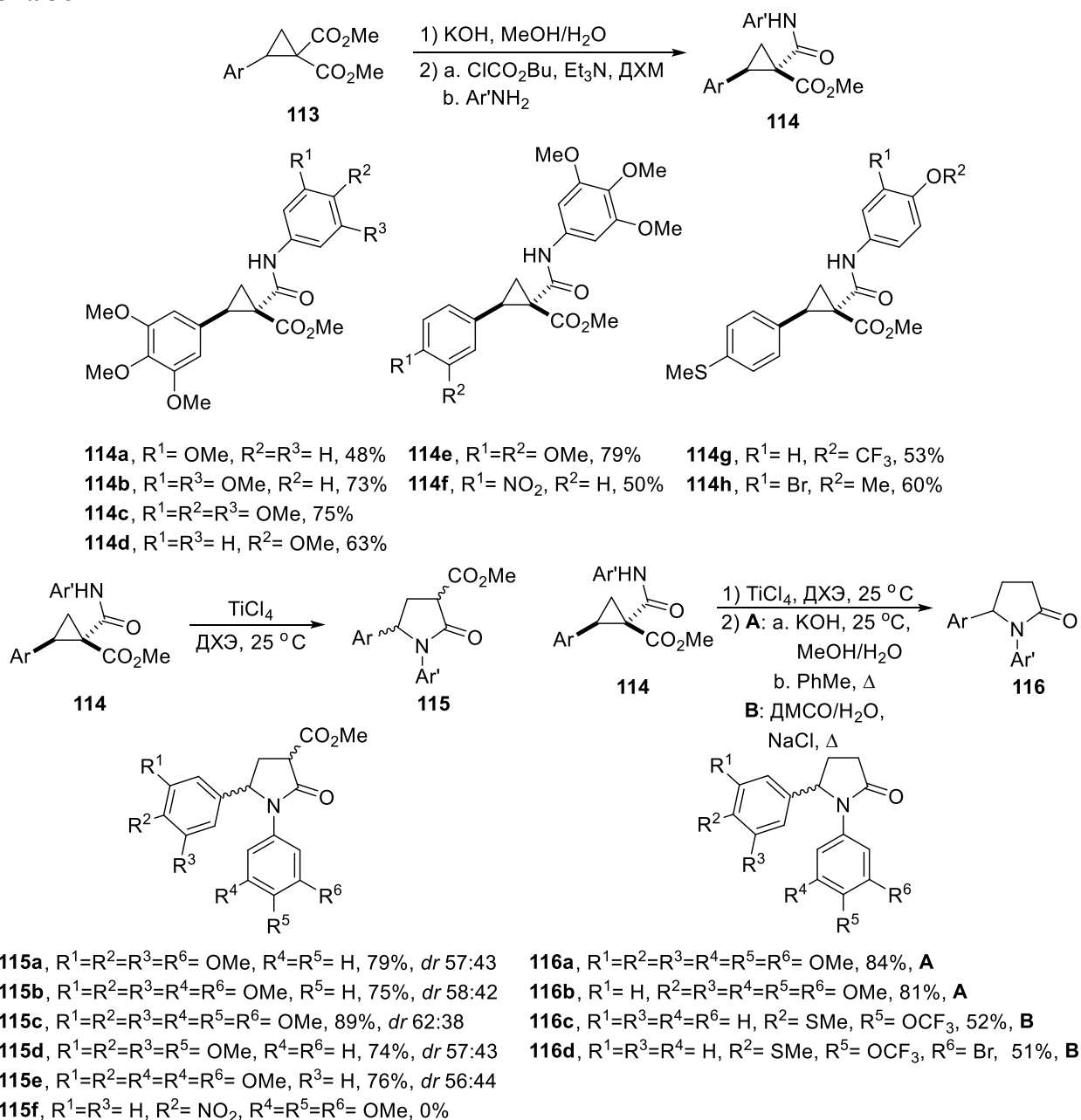
- 112a** R = Me; 5:6 56:44; 98%; ee 96:96%  
**112b** R = OMe; 5:6 78:21; 99%; ee 95:93%  
**112c** R = F; 5:6 75:24; 99%; ee 91:92%  
**112d** R = Cl; 5:6 59:35; 94%; ee 95:94%  
**112e** R = Br; 5:6 54:40; 94%; ee 94:93%  
**112f** R = NO<sub>2</sub>; 5:6 11:54; 65%; ee 95:95%  
**112g** R = Me<sub>2</sub>; 89%; ee 95%  
**112h** R = F<sub>2</sub>; 94%; ee 90%  
**112i** R = Cl<sub>2</sub>; 92%; ee 92%



В том случае, если ДА циклопропан содержит сложноэфирную группу она может быть преобразована в амидную в результате трехстадийного процесса. В присутствии кислот Льюиса такие амиды циклопропанкарбоновых кислот **114** способны раскрывать малый цикл с образованием пяти- или семичленных гетероциклов [61, 62].

В работе [61] предложен способ синтеза замещенных пирролидонов **115** из амидов **114**, получаемых при взаимодействии ДА циклопропанов и первичных аминов, при действии TiCl<sub>4</sub>. Помимо этого был разработан способ получения 1,5-диарилпирролидин-2-онов **116** благодаря реализации реакции нуклеофильного раскрытия и деалкоксикарбонилирования в *one pot* условиях (Схема 36).

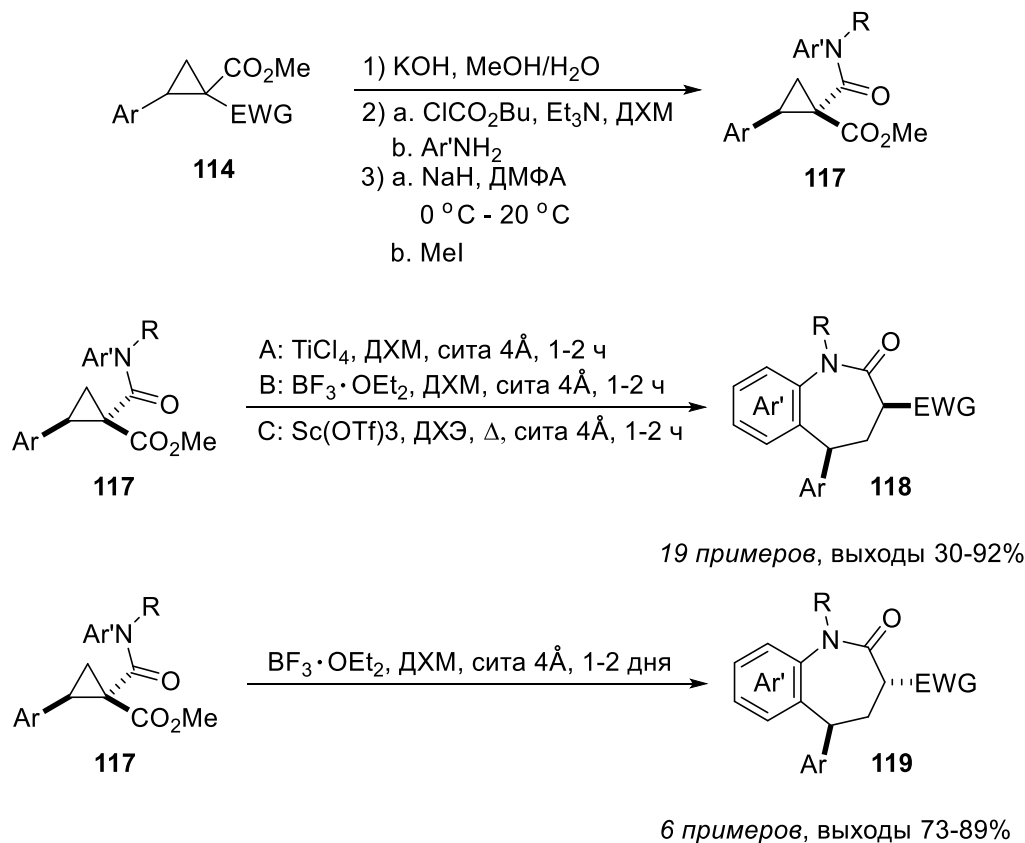
## Схема 36



Направление реакции при взаимодействии амидов **114** с кислотами Льюиса можно изменить, если проалкилировать NH-амидную группу. В результате обработки модифицированных амидов **115** кислотами наблюдается образование семичленных циклов [62]. При этом одной очень важной особенностью данной реакции является тот факт, что взаимное расположение заместителей в продукте (*цис*- или *транс*-) зависит от времени проведения реакции: в том случае, когда время реакции составляло несколько часов для большинства субстратов образовывался только *цис*-изомер **118**. В то же время, при проведении реакции в течение продолжительного времени был получен азепин **119** с *транс*-расположением заместителей. При этом также было обнаружено, что обработка *цис*-изомера **118** кислотой Льюиса в течение продолжительного времени приводит к полной его изомеризации в *транс*-

азепин **119**. Крайне необычным данную реакцию делает тот факт, что процесс образования *цис*-изомера азепина **118** является *эндо-тет*-циклизацией, ранее предполагавшейся запрещенной в соответствии с правилами Болдуина (Схема 37).

Схема 37



Необычный пример нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов был продемонстрирован на примере соединений **120**, которые реагировали с оксидом углерода(II) и аминами под давлением при катализе переходными металлами [63] (Схема 38).

Схема 38



**121a** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= PMP; 89%

**121b** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= Ph; 60%

**121c** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 4-Me-Ph; 82%

**121d** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 4-Br-Ph; 79%

**121e** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 4-CO<sub>2</sub>Et-Ph; 79%

**121f** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 4-NHCbz-Ph; 66%

**121g** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 3-CO<sub>2</sub>H-Ph; 86%

**121h** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Ph; R<sup>3</sup>= PMP; 62%

**121i** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 4-NH<sub>2</sub>-Ph; 71%

**121j** R<sup>1</sup>= Ph; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= PMP; 59%

**121k** R<sup>1</sup>= Ph; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 3-CO<sub>2</sub>H-Ph; 85%

**121l** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R<sup>3</sup>= 2-нафтил; 75%

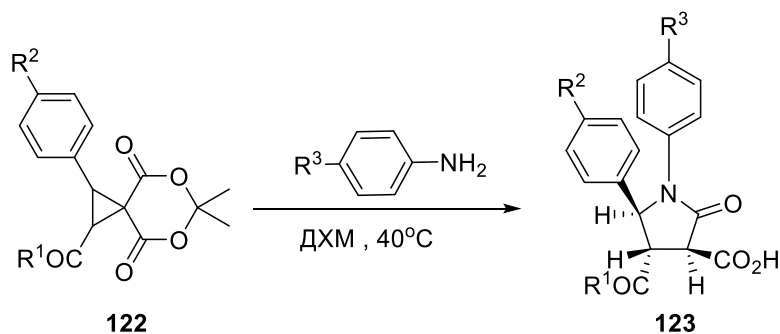
Циклопропаны **120** в присутствии ацетата родия(II) реагируют с первичными аминами в атмосфере CO при нагревании и повышенном давлении с образованием 1,2,3-трисубstitированных азепинов.



пирролидины **121**. При этом, при замене катализатора на соли рутения(III) проходит только реакция восстановительного аминирования с сохранением малого цикла.

В том случае, когда стоит задача получения замещенных пирролидин-2-онов (производных  $\gamma$ -лактама) в реакцию нуклеофильного раскрытия аминами вводятся ДА циклопропаны, в составе которых в качестве акцепторных фрагментов присутствуют сложноэфирные группы. Стоит отметить, что  $\gamma$ -бутиролактамы являются привилегированными скелетами в медицинской химии, поскольку многие соединения, проявляющие биологическую активность, содержат в своем составе этот фрагмент. Стоит также отметить, что ДА циклопропаны, выступая в качестве исходных соединений при разработке методов синтеза, позволяют получать пирролидоны за значительно меньшее число стадий. Пример синтеза полизамещенных  $\gamma$ -бутиролактамов, реализованный в стереоселективном варианте, из ДА циклопропанов приведен в работах [64, 65] (Схема 39).

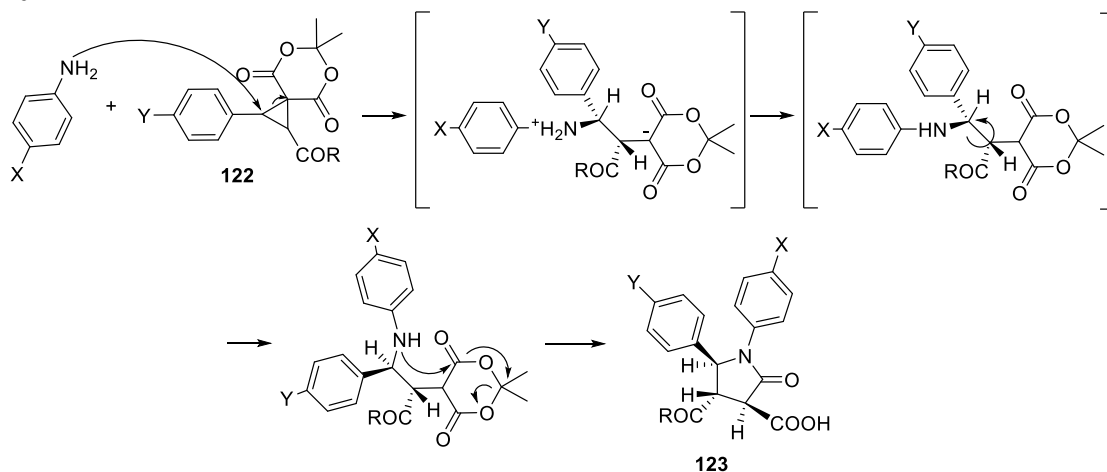
**Схема 39**



<b>123a</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = Me; R <sup>3</sup> = Me; 92%	<b>123m</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Me; R <sup>3</sup> = H; 97%
<b>123b</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = Me; 97%	<b>123n</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = H; 97%
<b>123c</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = Cl; R <sup>3</sup> = Me; 96%	<b>123o</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Cl; R <sup>3</sup> = H; 98%
<b>123d</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = NO <sub>2</sub> ; R <sup>3</sup> = Me; 74%	<b>123p</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = NO <sub>2</sub> ; R <sup>3</sup> = H; 77%
<b>123e</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = Me; R <sup>3</sup> = H; 97%	<b>123q</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Me; R <sup>3</sup> = Cl; 96%
<b>123f</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = H; 98%	<b>123r</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = Cl; 98%
<b>123g</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = Cl; R <sup>3</sup> = H; 97%	<b>123s</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Cl; R <sup>3</sup> = Cl; 97%
<b>123h</b> R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = NO <sub>2</sub> ; R <sup>3</sup> = H; 70%	<b>123t</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = NO <sub>2</sub> ; R <sup>3</sup> = Cl; 68%
<b>123i</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Me; R <sup>3</sup> = Me; 94%	<b>123u</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Me; R <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> ; 68%
<b>123j</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = Me; 98%	<b>123v</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> ; 71%
<b>123k</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Cl; R <sup>3</sup> = Me; 98%	<b>123w</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Cl; R <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> ; 70%
<b>123l</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = NO <sub>2</sub> ; R <sup>3</sup> = Me; 76%	

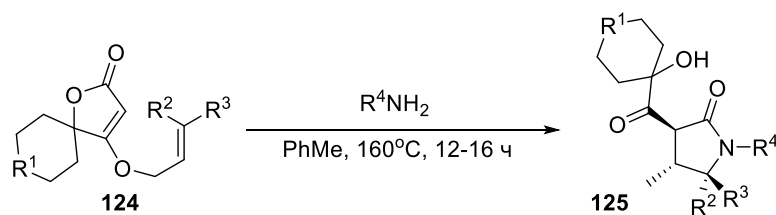
В предложенном авторами механизме реакции нуклеофильная атака анилина приводит к раскрытию малого цикла, после чего образовавшийся амин взаимодействует с фрагментом кислоты Мельдрума, в результате чего происходит потеря молекулы ацетона и происходит формирование пирролидинового цикла (Схема 40).

## Схема 40



Иной вариант синтеза полизамещенных пирролидин-2-онов, основополагающей стадией которого является реакция нуклеофильного раскрытия трехчленного цикла, приведен в статье [66]. Отличительной особенностью данного подхода является отсутствие малого цикла в исходной молекуле. Однако при этом ДА циклопропан образуется в качестве интермедиата из **124** в результате (2,3)-сигматропной перегруппировки в условиях реакции. Последующее нуклеофильное раскрытие образовавшегося малого цикла амином и переамидирование приводит к образованию лактамов **125**. (Схема 41).

## Схема 41



**125a** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>4</sup> = винил; 94%

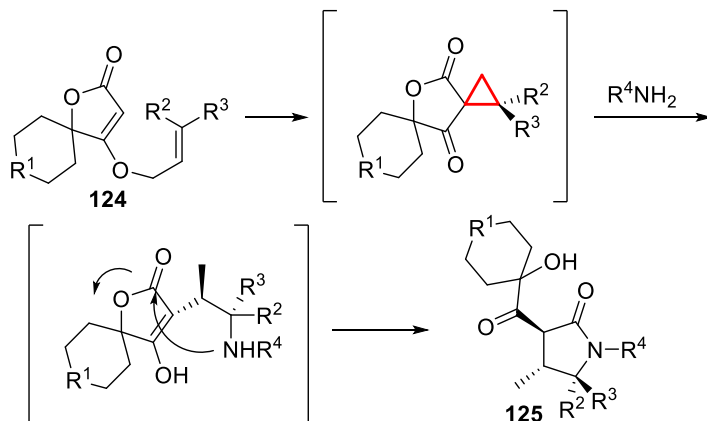
**125b** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>4</sup> = *i*-Bu; 72%

**125c** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>4</sup> = *n*-Bu; 84%

**125d** R<sup>1</sup> = O; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>4</sup> = винил; 71%

**125e** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Pr; R<sup>4</sup> = *n*-Bu; 65%

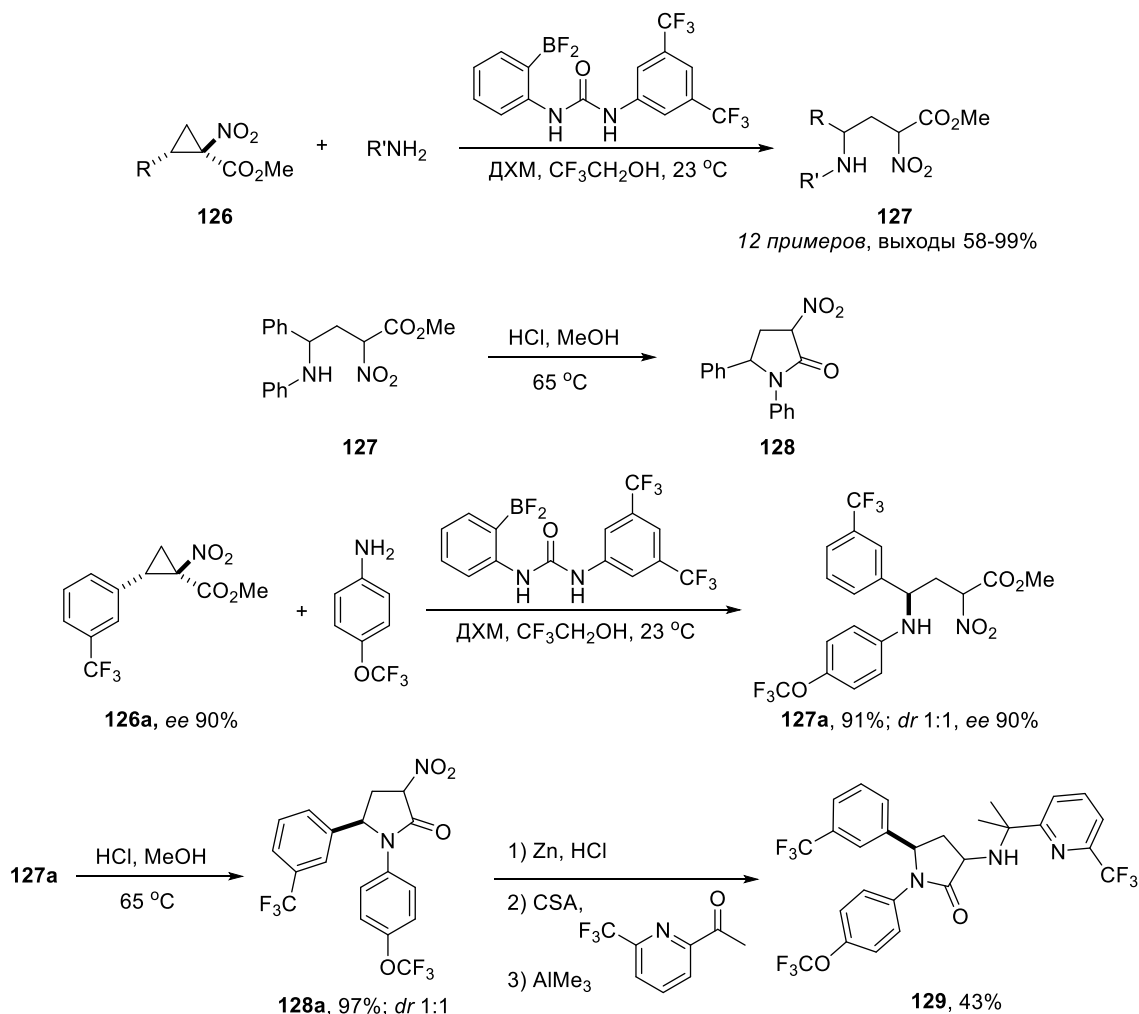
**125f** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Me; R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OEt; 89%



В работе [67] приведен пример нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, содержащих в качестве акцепторных фрагментов сложноэфирную и нитрогруппы **126**,

первичными аминами при активации малого цикла органокатализатором - производным мочевины. Полученные продукты раскрытия далее использовались для синтеза полизамещенных пирролидонов **127**. Помимо этого, в работе продемонстрирована возможность синтеза из циклопропана **126a** пирролидона **129**, являющегося запатентованным обратным агонистом рецептора СВ-1 [68] (Схема 42).

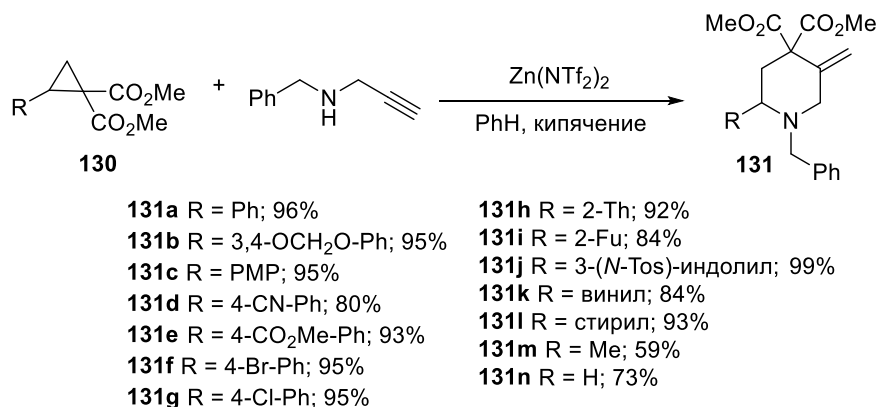
### Схема 42



В том случае, когда целью работы является синтез аза-гетероциклов с большим, чем 5 числом атомов, то при реализации стратегии, основанной на реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов аминами, одним из способов добиться необходимого размера цикла является СН-функционализация продуктов первичного раскрытия. Помимо этого, использование в качестве нуклеофилов аминов отличных от первичных также может привести к необходимому результату.

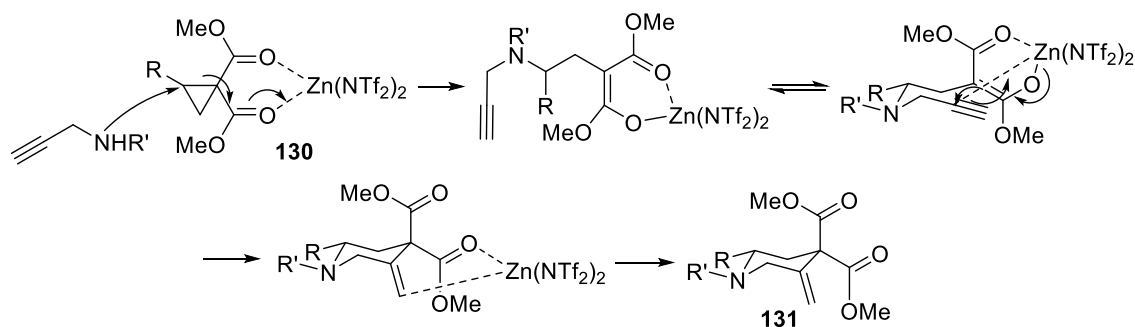
Так, в работе [69] представлен пример катализируемый кислотой Льюиса вариант нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов **130** вторичными аминами, содержащими фрагмент пропаргиламина (Схема 43).

## Схема 43



При этом в данном случае кислота Льюиса выступает не только как катализатор раскрытия малого цикла, но также активирует тройную связь, что способствует формированию шестичленного цикла пиперидина **131** (Схема 44).

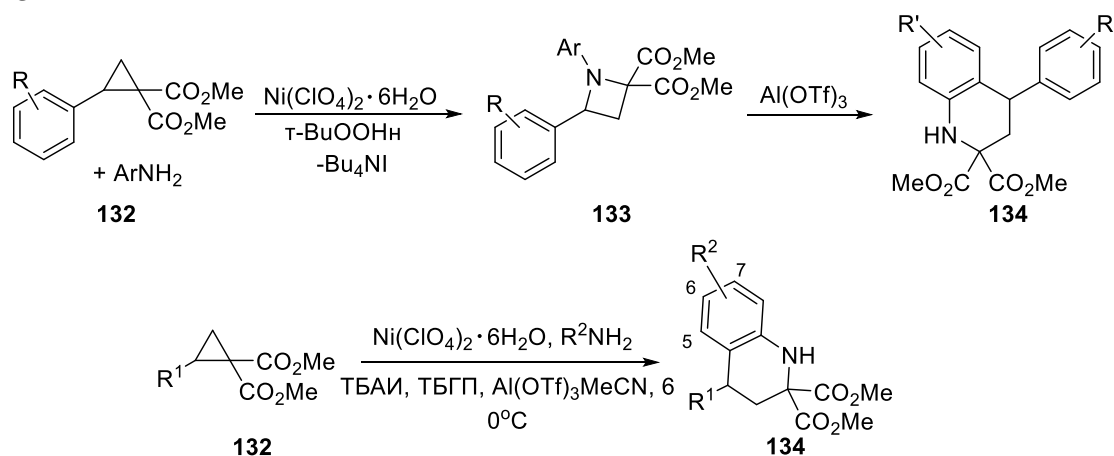
## Схема 44



Пример нетипичного применения стратегии, совмещающей нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов аминами с последующей СН-функционализацией в синтезе азегетероциклов, представлен в работе [70] (Схема 45).

При взаимодействии ДА циклопропанов **132** с анилинами в присутствии перхлората никеля благодаря наличию в реакционной смеси дополнительных реагентов – тетрабутиламмоний йодида и трет-бутилгидропероксида – происходит формирование азетидина **133** в результате домино-процесса, включающего окислительное галогенирование и последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение. Далее под действием Al(OTf)<sub>3</sub> азетидин **133** изомеризуется в тетрагидрохиолин **134**. При этом данный процесс может быть реализован в *one pot* условиях благодаря тому, что раскрытие ДА циклопропана и изомеризация азетидина катализируются разными кислотами Льюиса.

Схема 45



**134a** R<sup>1</sup> = PMP; R<sup>2</sup> = 6-Me; 78%**1**

**134b** R<sup>1</sup> = PMP; R<sup>2</sup> = 6-Cl; 52%**1**

**134c** R<sup>1</sup> = PMP; R<sup>2</sup> = 6-F; 79%**1**

**134d** R<sup>1</sup> = PMP; R<sup>2</sup> = 6-Br; 51%**1**

**134e** R<sup>1</sup> = 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>-Ph; R<sup>2</sup> = 6-Me; 72%

**134f** R<sup>1</sup> = 4-Me-Ph; R<sup>2</sup> = 6-Me; 22%

**134g** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 6-Me; 16%

**134h** R<sup>1</sup> = 2-Th; R<sup>2</sup> = 6-Me; 50%

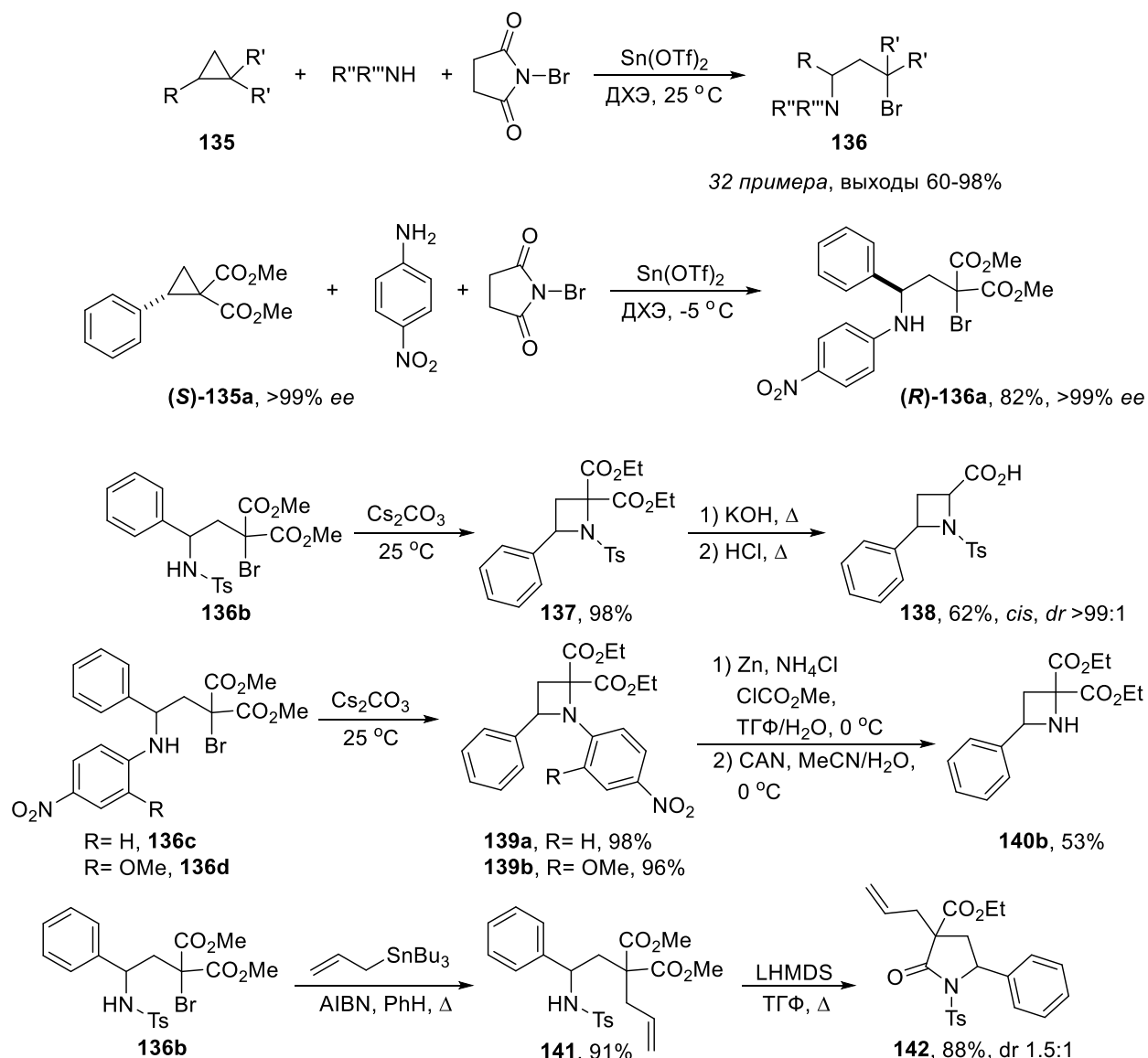
**134i** R<sup>1</sup> = 3,4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-Ph; R<sup>2</sup> = 6-Me; 79%

**134j** R<sup>1</sup> = PMP; R<sup>2</sup> = 5-Me/7-Me; 50%, 1:1

Схожий тип функционализации первичных продуктов нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов аминами представлен в работе [71]. Основное отличие от описанного ранее метода в данном случае заключается в применении Sn(OTf)<sub>2</sub> в качестве кислоты Льюиса и использование NBS в качестве источника брома, который используется для предотвращения образования азетидина (Схема 46).

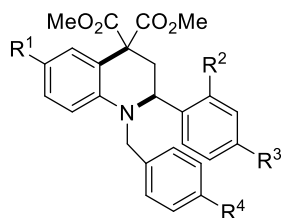
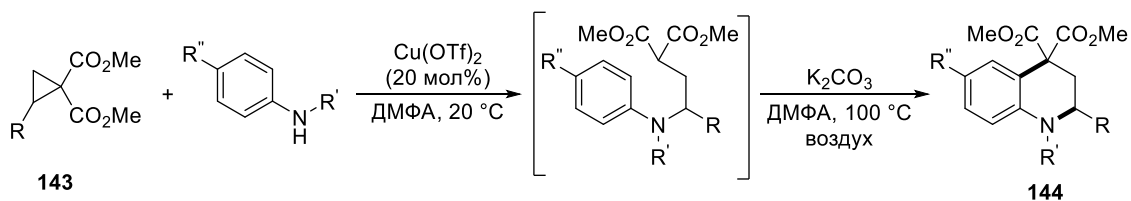
Тем не менее в данной работе была показана возможность направленного синтеза азетидинов из аминов **136** и модификация полученных продуктов. Также в данной работе предложен метод синтеза полизамещенных пирролидонов **142** из аминов **141** при действии сильного основания.

## Схема 46



Примером использования СН-функционализации первичных продуктов раскрытия ДА циклопропанов аминами в синтезе гетероциклов может служить работа [72], где был осуществлен синтез тетрагидрохинолинов **144** из циклопропанов **143** в присутствии трифлата меди(II). При этом оказалось, что нуклеофильное раскрытие малого цикла анилинами и окислительная циклизация могут быть проведены в *one pot* условиях. В данном случае  $\text{Cu(OTf)}_2$  выступает в роли как активатора циклопропана **143**, так и окислительно-восстановительного катализатора (Схема 47).

## Схема 47



**144a**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>= H, 82%

**144b**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= OMe, R<sup>2</sup>= H, R<sup>4</sup>= OBn, 75%

**144c**, R<sup>1</sup>= *i*-Pr, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>= H, R<sup>3</sup>= *t*-Bu, 78%

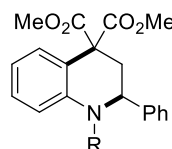
**144d**, R<sup>1</sup>= Cl, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>= H, 73%

**144e**, R<sup>1</sup>= CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>= H, 77%

**144f**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>= H, R<sup>2</sup>= Me, 67%

**144g**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>= H, R<sup>3</sup>= F, 74%

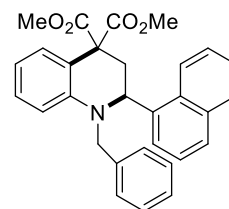
**144h**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>= H, R<sup>3</sup>= Ph, 73%



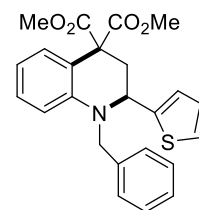
**144i**, R= Me, 75%

**144j**, R= CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 62%

**144k**, R= Ph, 68%



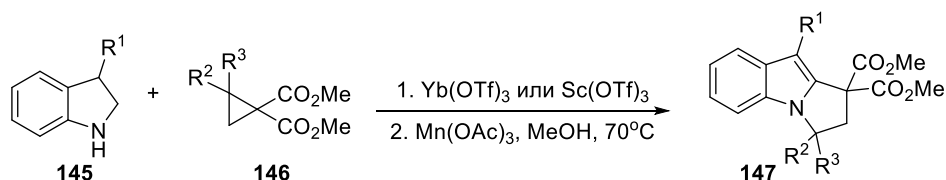
**144l**, 71%



**144m**, 61%

В работе [73] приведен еще один пример успешной комбинации реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азануклеофилами и функционализации СН-кислотного фрагмента при разработке подхода к синтезу соединений, проявляющих биологическую активность. С помощью данного подхода были синтезированы производные флиндерола - антималярийного бис-индольного алкалоида (Схема 48).

## Схема 48



**147a** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= H; R<sup>3</sup>= H; 66%

**147b** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Ph; R<sup>3</sup>= H; 64%

**147c** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= 4-Br-Ph; R<sup>3</sup>= H; 60%

**147d** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= 4-Cl-Ph; R<sup>3</sup>= H; 46%

**147e** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= 2-нафтил; R<sup>3</sup>= H; 38%

**147f** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= 2-Fu; R<sup>3</sup>= H; 47%

**147g** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= винил; R<sup>3</sup>= H; 66%

**147h** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= *i*-Pr; R<sup>3</sup>= H; 14%

**147i** R<sup>1</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NPhth; R<sup>2</sup>= Ph; R<sup>3</sup>= H; 66%

**147j** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= этинил; R<sup>3</sup>= Me; 57%

**147k** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= бут-1-ин; R<sup>3</sup>= Me; 52%

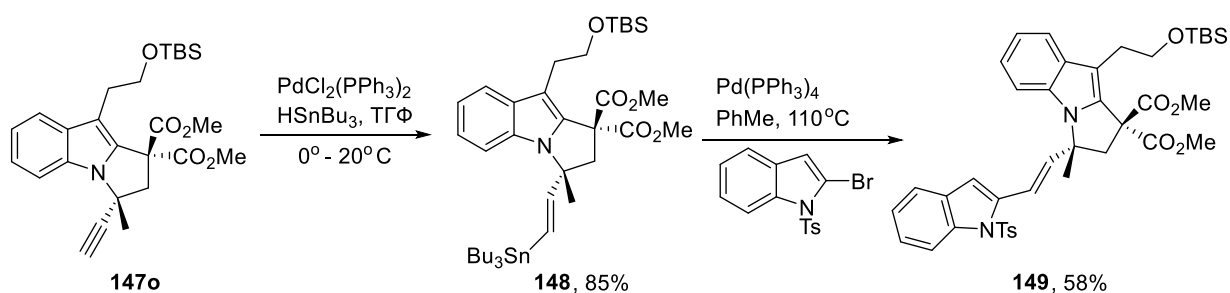
**147l** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= фенилэтинил; R<sup>3</sup>= Me; 48%

**147m** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Ph; R<sup>3</sup>= Me; 71%

**147n** R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= винил; R<sup>3</sup>= Me; 20%

**147o** R<sup>1</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBS; R<sup>2</sup>= этинил; R<sup>3</sup>= Me; 64%

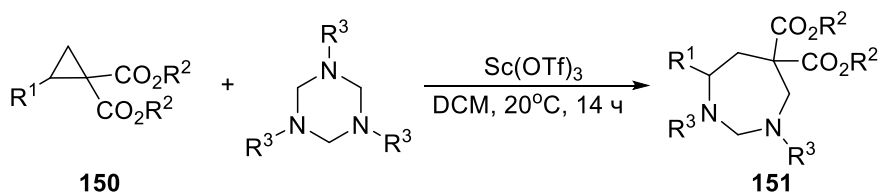
**147p** R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CN; R<sup>2</sup>= этинил; R<sup>3</sup>= Me; 40%



На первом этапе синтеза индолины **145** ДА раскрывают циклопропаны **146** в присутствии  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  или  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Затем в результате реакции радикальной циклизации, инициируемой  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ , происходит формирование **147**. В работе было также показано, что полученные гетероциклы могут быть использованы для получения алкалоида флиндерола.

Проведение СН-функционализации первичных продуктов нуклеофильного раскрытия при разработке новых методов синтеза аза-гетероциклов дает возможность использовать в качестве нуклеофилов широкий спектр соединений. Например, в качестве синтетического эквивалента иминов могут быть эффективно использованы 1,3,5-триазинаны, что было продемонстрировано в работе [74]. Было показано, что нуклеофильное раскрытие 1,3,5-триазинанами ДА циклопропанов **150** в присутствии трифлата скандия(III) образуются диазепаны **151** [75] (Схема 49).

#### Схема 49



<b>151a</b> $R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 81\%$	<b>151m</b> $R^1 = 3\text{-NO}_2\text{-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{PMP}; 56\%$
<b>151b</b> $R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{PMP}; 78\%$	<b>151n</b> $R^1 = 4\text{-OAc-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 81\%$
<b>151c</b> $R^1 = 4\text{-Me-Ph}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{Ph}; 91\%$	<b>151o</b> $R^1 = \text{винил}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 69\%$
<b>151d</b> $R^1 = 4\text{-Me-Ph}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{PMP}; 73\%$	<b>151p</b> $R^1 = 3\text{-CF}_3\text{-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 80\%$
<b>151e</b> $R^1 = 3\text{-Me-Ph}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{Ph}; 94\%$	<b>151q</b> $R^1 = 2\text{-Th}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 90\%$
<b>151f</b> $R^1 = 3\text{-Me-Ph}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{PMP}; 77\%$	<b>151r</b> $R^1 = 1\text{-нафтил}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{Ph}; 85\%$
<b>151g</b> $R^1 = 2\text{-Me-Ph}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{Ph}; 81\%$	<b>151s</b> $R^1 = \text{PMP}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{PMP}; 71\%$
<b>151h</b> $R^1 = 2\text{-Me-Ph}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{PMP}; 78\%$	<b>151t</b> $R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = 4\text{-Me-Ph}; 86\%$
<b>151i</b> $R^1 = 4\text{-F-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 52\%$	<b>151u</b> $R^1 = \text{PMP}; R^2 = \text{Me}; R^3 = 4\text{-Me-Ph}; 81\%$
<b>151j</b> $R^1 = 4\text{-Cl-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{PMP}; 75\%$	<b>151v</b> $R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = 4\text{-F-Ph}; 72\%$
<b>151k</b> $R^1 = 4\text{-Br-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Ph}; 77\%$	<b>151w</b> $R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = 4\text{-Cl-Ph}; 84\%$
<b>151l</b> $R^1 = 4\text{-Br-Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{PMP}; 76\%$	<b>151x</b> $R^1 = \text{PMP}; R^2 = \text{Me}; R^3 = 4\text{-BrPh}; 91\%$

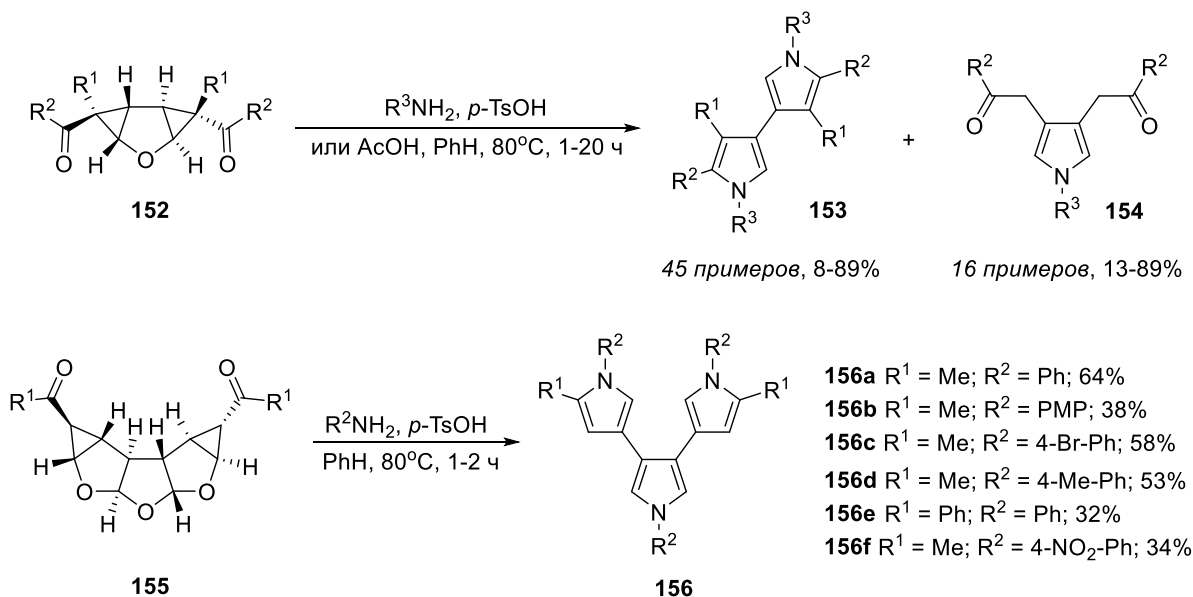
Предполагается, что в присутствии  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  трехчленный цикл раскрывается, после чего образующаяся частица атакует триазин по атому азота, в результате чего образуется цвиттер-ионный интермедиат. Так как формирование девятичленного цикла крайне неблагоприятно, интермедиат теряет молекулу имида формальдегида, после чего образуется азепин **151**.

В некоторых случаях при использовании аминов в качестве нуклеофилов в первую очередь может происходить не раскрытие малого цикла ДА циклопропана, а реакция нуклеофила с образованием нового нуклеофильного центра, который в свою очередь раскрывает трехчленный цикл. Такой вариант позволяет выстраивать более сложные домино-процессы, что позволяет формировать несколько циклов за одну синтетическую стадию.

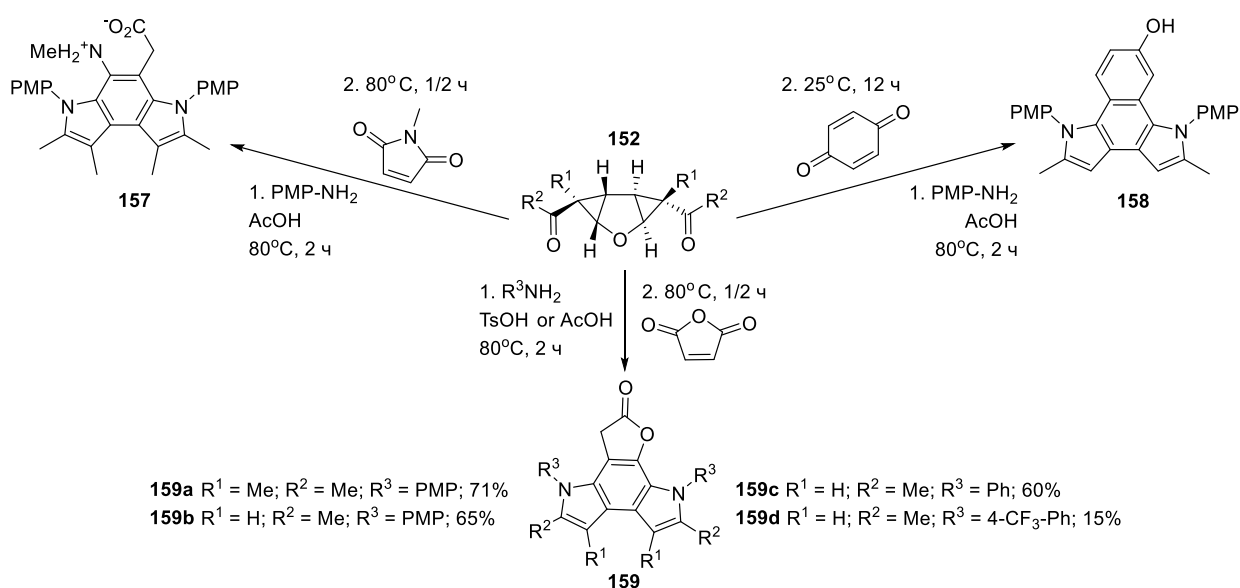


Такая стратегия была применена для синтеза пирролов **153** и **156** в работах [76] и [77], где необычные ДА циклопропаны **152** и **155** раскрывали первичными аминами (Схема 50).

### Схема 50



### Схема 51

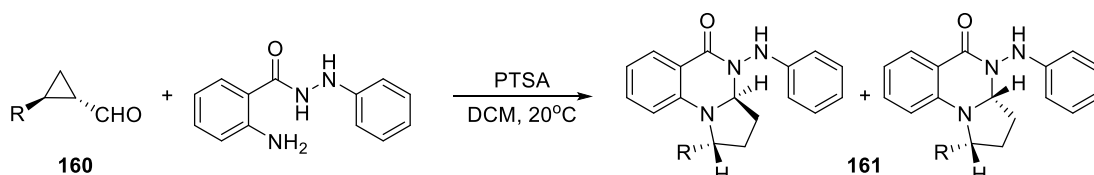


В данном случае амин в первую очередь реагирует с карбонильной группой с образованием имина, после чего происходит раскрытие циклопропанового цикла с образованием интермедиата, из которого в результате отщепления воды, образуется пиррол **153**. Однако, если амин в первую атакует малый цикл, тогда продуктом реакции являются 1,3,4-замещенные моноциклические пирролы **154**. Кроме того, данный подход получать олигомерные пирролы **156**, если ввести в реакцию субстраты, содержащие несколько аннелированных фурановых циклов. Стоит отметить, что условия реакции позволяют *one pot* способом проводить постмодификацию синтезированных 3,3'-бис(пирролов) и получать таким образом различные производные пирроло[3,2-*e*]индолов **157-159** (Схема 51).

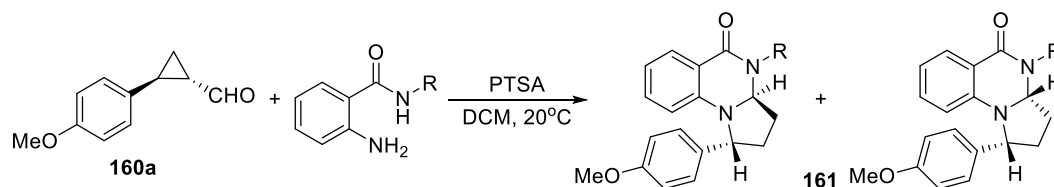
Подход, использующий в качестве начального этапа взаимодействие нуклеофила с акцепторным фрагментом ДА циклопропана, был использован в случае циклопропанов **160**, содержащих в качестве акцепторного фрагмента альдегидную группу. В результате этого взаимодействия была реализована домино-реакция, позволяющая получать замещенные пирроло[1,2-а]хиназолины **161** [78] (Схема 52).

В том случае, когда в реакционной смеси присутствует кислота Брэнстеда, ДА циклопропаны, содержащие в качестве акцепторного фрагмента альдегидную группу, взаимодействуют с *N'*-арилантранил-гидразинами с образованием имина. Далее образовавшийся имин реагирует с амидным атомом азота с образованием дигидрохиназолинового фрагмента шестичленного цикла. После этого атом азота исходной аминогруппы раскрывает циклопропановое кольцо с образованием соединения **161**.

Схема 52



<b>161a</b> R = PMP; 85%, 34:66	<b>161f</b> R = 4-Cl-Ph; 82%, 35:65
<b>161b</b> R = Ph; 83%, 35:65	<b>161g</b> R = 4-Br-Ph; 81%, 35:65
<b>161c</b> R = 4-Me-Ph; 80%, 32:68	<b>161h</b> R = 1-нафтил; 78%, 36:64
<b>161d</b> R = 3,4-(OMe) <sub>2</sub> -Ph; 81%, 40:60	<b>161i</b> R = стирил; 79%, 35:65
<b>161e</b> R = 4-F-Ph; 82%, 35:65	<b>161j</b> R = 2-Fu; 82%, 35:65



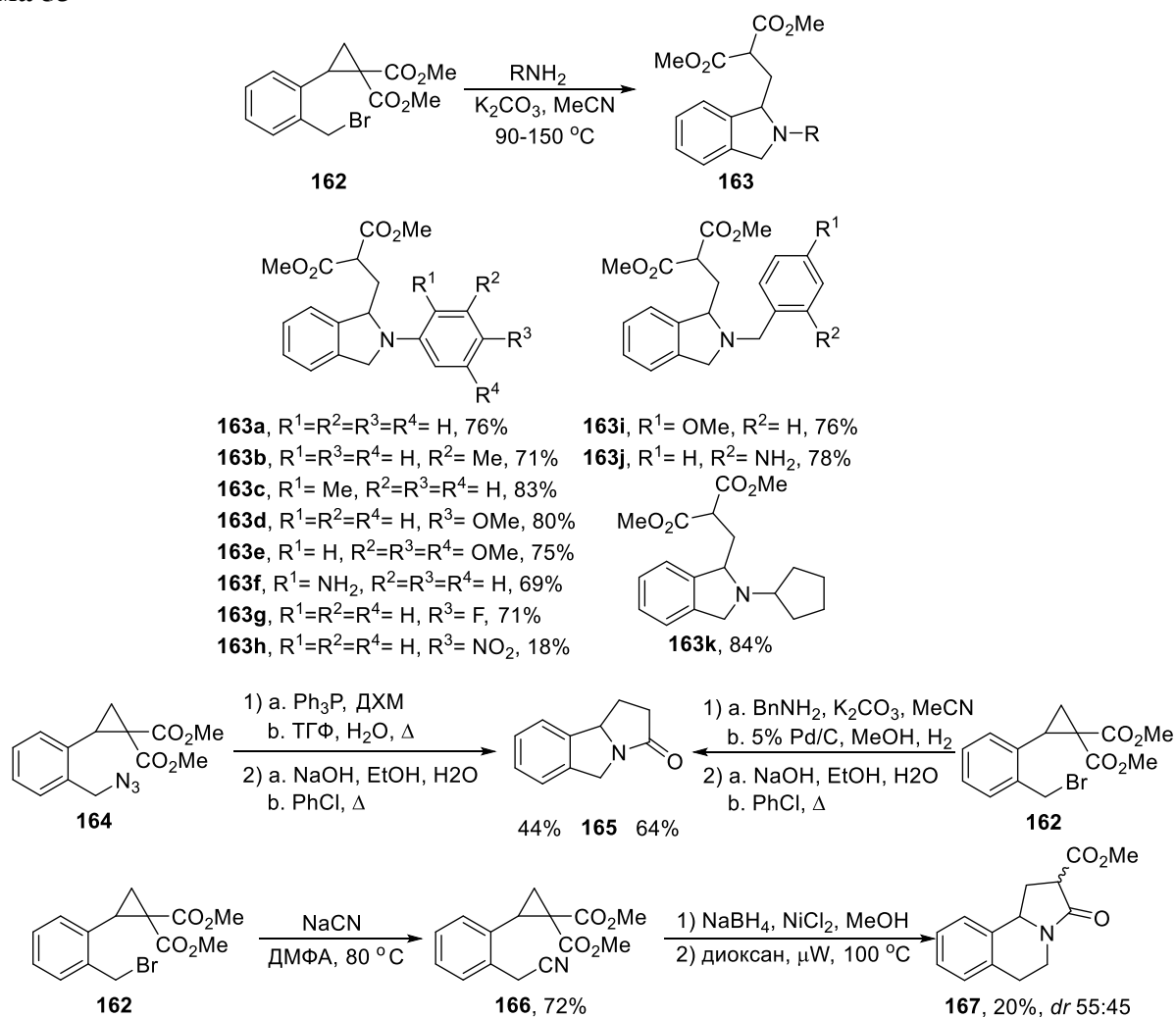
<b>161k</b> R = NH-4-Me-Ph; 78%, 35:65	<b>161o</b> R = NH-4-Br-Ph; 81%, 33:67
<b>161l</b> R = NH-4-и-Pr-Ph; 79%, 34:66	<b>161p</b> R = NH-Bn; 81%, 20:80
<b>161m</b> R = NH-4-F-Ph; 80%, 34:66	<b>161q</b> R = Bn; 81%, 50:50
<b>161n</b> R = NH-4-Cl-Ph; 81%, 35:65	<b>161r</b> R = Ph; 81%, 30:70

Пример синтеза полициклических аза-гетероциклов благодаря внутримолекулярному нуклеофильному раскрытию ДА циклопропанов также представлен в работе [79]. Циклопропаны **162**, содержащие в *орто*-положении донорного ароматического фрагмента по отношению к малому циклу бромбензильную группу при реакции с первичными аминами, замещали бром, после чего в *one pot* условиях образующийся амин раскрывал малый цикл с образованием *N*-замещенных производных дигидроизоиндола **163** (Схема 53).

Кроме этого, в работе [79] рассмотрен пример синтеза бензо[*b*]пирролизидина **165** из циклопропана **164**, полученного путем замещения брома в исходной молекуле **162** на азидогруппу. Азидный фрагмент в молекуле **164** восстанавливали до аминогруппы, вводя в

реакцию с трифенилфосфином и последующим гидролизом, после чего полученный амин внутримолекулярно раскрывал циклопропан, а затем реагировал со сложноэфирной группой. Затем вторую сложноэфирную группу удаляли с помощью двухстадийной реакции деалкоксикарбонилирования, включающей щелочной гидролиз и последующее кипячение полученной кислоты в хлорбензоле. Помимо этого, альтернативный подход к данной трициклической системе был предложен на основе изоиндола, полученного при раскрытии ДА циклопропана бензиламином. В данном варианте бензильную групп удаляли с помощью реакции гидрогенолиза водородом, катализируемой палладием на угле, после чего полученный амин реагировал по сложноэфирной группе с образованием трициклического скелета **165**. Кроме этого в работе описан метод синтеза тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов **167** из ДА циклопропанов **162** за счет нуклеофильного замещения бромидов на цианид и последующее восстановление цианогруппы.

### Схема 53



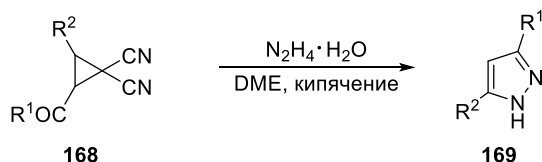
### 2.5 Гидразины в качестве нуклеофилов

Еще более перспективными, чем амины нуклеофилами с точки зрения разнообразия реализуемых направлений синтеза и доступного набора получаемых гетероциклов из ДА

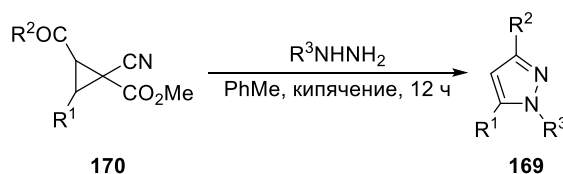
циклопропанов являются гидразины. Благодаря отличиям в проявляемых химических свойствах атомов азота в несимметричных гидразинах, существует возможность контролировать способ взаимодействия с малым циклом и, тем самым, регулировать размер образующегося цикла за счет варьирования условий проведения реакций открывают множество возможных путей использования их в синтезе различных аза-гетероциклических соединений.

В литературе описано несколько примеров синтеза замещенных пиразолов из электрофильных циклопропанов и гидразинов [80-82]. В свою очередь, в случае использования в качестве субстратов ДА циклопропанов были получены 1,2-азолы [83-86]. Стоит отметить, что в данном случае при образовании пятичленного циклопропан является источником только двух атомов углерода (Схема 54).

Схема 54



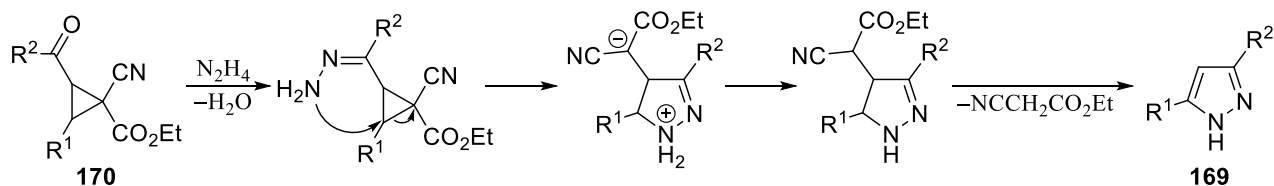
- 169a** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph; 58%    **169e** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 2-Cl-Ph; 75%    **169i** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-Ph; 90%  
**169b** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-F-Ph; 74%    **169f** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub>-Ph; 70%    **169j** R<sup>1</sup> = 2-Fu; R<sup>2</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-Ph; 80%  
**169c** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-Br-Ph; 69%    **169g** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-Me-Ph; 69%    **169k** R<sup>1</sup> = 2-Th; R<sup>2</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-Ph; 78%  
**169d** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; 70%    **169h** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = PMP; 55%



- 169l** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 84%    **169v** R<sup>1</sup> = 4-I-Ph; R<sup>2</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 85%  
**169m** R<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 87%    **169w** R<sup>1</sup> = 3-F-4-OPh-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 80%  
**169n** R<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 83%    **169x** R<sup>1</sup> = 3-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 75%  
**169o** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Ph; 82%    **169y** R<sup>1</sup> = 3-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 73%  
**169p** R<sup>1</sup> = 3-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 76%    **169z** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 87%  
**169q** R<sup>1</sup> = 2-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 78%    **169a'** R<sup>1</sup> = 2-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = 4-Me-Ph; 80%  
**169r** R<sup>1</sup> = 2-Cl-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 79%    **169b'** R<sup>1</sup> = 4-Me-Ph; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 81%  
**169s** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 80%    **169c'** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = 4-Cl-Ph; 84%  
**169t** R<sup>1</sup> = 3-Me-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 72%    **169d'** R<sup>1</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; R<sup>3</sup> = 4-Me-Ph; 85%  
**169u** R<sup>1</sup> = 3-F-4-OPh-Ph; R<sup>2</sup> = 4-Br-Ph; R<sup>3</sup> = Ph; 81%    **169e'** R<sup>1</sup> = 3-Br-Ph; R<sup>2</sup> = PMP; R<sup>3</sup> = Ph; 73%

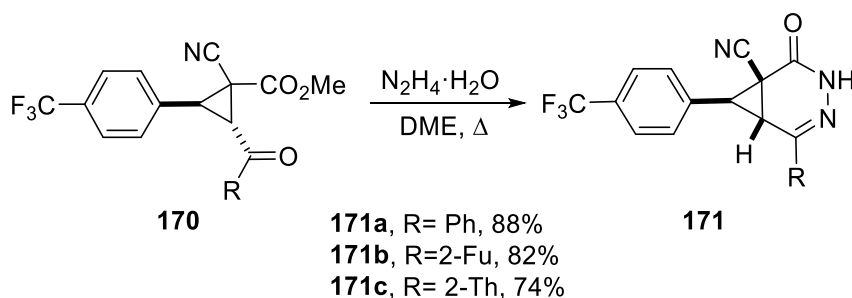
В рассматриваемых процессах реакция начинается с образования гидразинов при взаимодействии циклопропанов **168** или **170** с гидразинами. Далее амино группа внутримолекулярно раскрывает малый цикл по положению C(2) и с образованием пятичленного цикла. Элиминирование малонодинитрила или метилового эфира цианоуксусной кислоты завершает формирование ароматической системы пиразола **169** (Схема 55).

## Схема 55



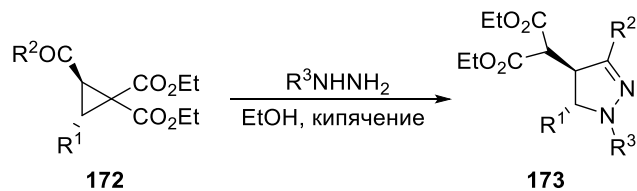
Стоит также отметить, что в ряде случаев [84] реакция циклопропанов с гидразином протекала с сохранением трехчленного цикла. Вместо нуклеофильного раскрытия гидразин реагировал с карбонильной и карбоксиметильной группами с образованием циклопропопиридазины **171** (Схема 56).

## Схема 56



В работе [86] представлен альтернативный путь к получению азолов, в котором реакция останавливается на стадии дигидропиразолов **173** (Схема 57).

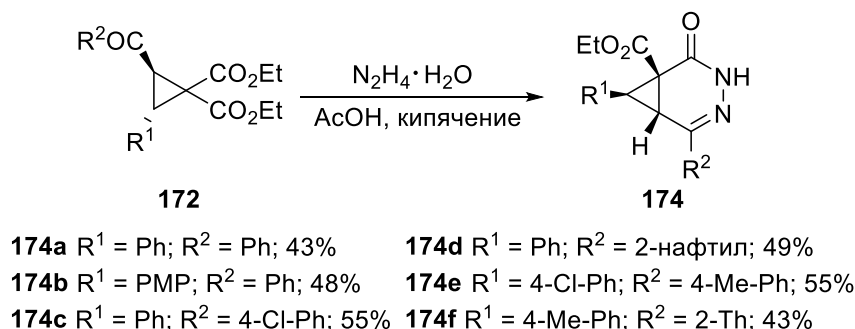
## Схема 57



- |   |  |
|---|--|
| <b>173a</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sub>2</sub> = Ph; R <sup>3</sup> = Ph; 92%      | <b>173h</b> R <sup>1</sup> = PMP; R <sup>2</sup> = PMP; R <sup>3</sup> = Ph; 95%   |
| <b>173b</b> R <sup>1</sup> = 4-Me-Ph; R <sup>2</sup> = Ph; R <sup>3</sup> = Ph; 93% | <b>173i</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Ph; R <sup>3</sup> = 4-Br-Ph; 89%  |
| <b>173c</b> R <sup>1</sup> = PMP; R <sup>2</sup> = Ph; R <sup>3</sup> = Ph; 95%     | <b>173j</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = PMP; R <sup>3</sup> = 4-Br-Ph; 91%                                       |
| <b>173d</b> R <sup>1</sup> = 4-Cl-Ph; R <sup>2</sup> = Ph; R <sup>3</sup> = Ph; 88% | <b>173k</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = Ph; R <sup>3</sup> = 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph; 96%        |
| <b>173e</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = 4-Me-Ph; R <sup>3</sup> = Ph; 90% | <b>173l</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = 4-Me-Ph; R <sup>3</sup> = 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph; 95%   |
| <b>173f</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = PMP; R <sup>3</sup> = Ph; 92%     | <b>173m</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; R <sup>3</sup> = 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph; 92%   |
| <b>173g</b> R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = 4-Cl-Ph; R <sup>3</sup> = Ph; 90% | <b>173n</b> R <sup>1</sup> = 2-Th; R <sup>2</sup> = 4-Me-Ph; R <sup>3</sup> = 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph; 92% |

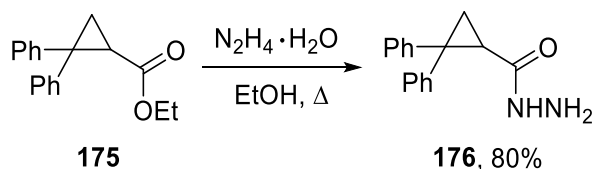
Также стоит отметить, что при катализе уксусной кислотой трехчленный цикл в молекуле сохраняется. Образующийся гидразон атакует не малый цикл, а реагирует по сложноэфирной группе с образованием циклопропопиридазинов **174** (Схема 58).

## Схема 58



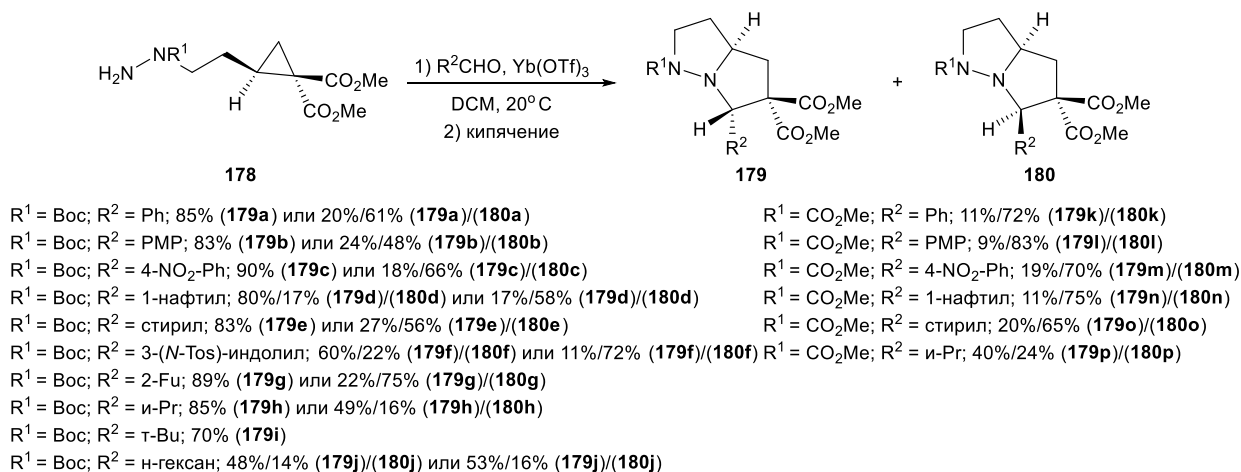
Стоит отметить, что присутствие в молекуле ДА циклопропанов нескольких электрофильных центров может в некоторых случаях мешать проведению синтеза. В работе [87] показано, что циклопропан **175** взаимодействует с гидразин гидратом без раскрытия малого цикла. Вместо этого при кипячении в этаноле с выходом в 80% образуется гидразид **176**. (Схема 59).

## Схема 59



Необычный результат наблюдается в том случае, когда гидразиновый фрагмент присутствует в донорном фрагменте ДА циклопропана. В этом случае нуклеофильное раскрытие малого цикла приводит к образованию аннелированных бициклических пирразолидинов **179**, **180** [88] (Схема 60).

## Схема 60

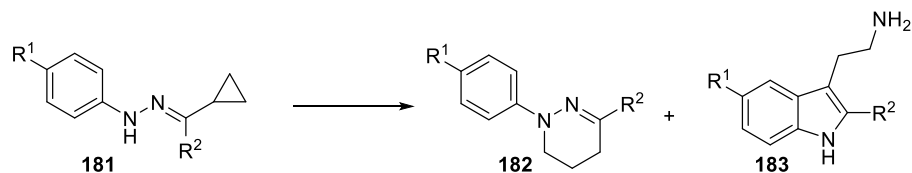


Важно отметить, что порядок смешения реагентов (альдегида и кислоты Льюиса) имеет большое значение, поскольку определяет взаимную ориентацию заместителей в продукте. При добавлении в реакционную смесь альдегида в первую очередь происходит образование гидразона, после чего добавляемая затем кислота Льюиса индуцирует раскрытие малого цикла

$\beta$ -атомом азота. В результате, взаимодействие малонильного аниона и кратной связи приводит к образованию *транс*-продукта **179**. При изменении порядка добавления реагентов в первую очередь  $\beta$ -атом азота в присутствии кислоты Льюиса раскрывает малый цикл. Затем после добавления альдегида происходит генерирование имида, реакция которого с малонильным анионом приводит к образованию *цис*-продукта **180**.

Наличие в молекуле гидразина двух связанных между собой нуклеофильных центров открывает возможность при нуклеофильном раскрытии ДА циклопропанов гидразинами получать как пяти-, так и шестичленные циклы. К примеру, в работе 1987 года впервые описывается взаимодействие циклопропилфенилкетона и фенилгидразина, в результате которого была получена смесь 2,3,4,5-тетрагидро-2,6-дифенилпиридразина и 3-(2-хлорэтил)-2-фенилиндола с невысоким выходом [89]. Подробно данный процесс был рассмотрен в статье [90]. Было показано, что в образующихся при взаимодействии гидразинов и ДА циклопропанов гидразонах **181** малый цикл раскрывается, и ациклический интермедиат может реагировать с одним из атомов азота. В том случае, если катион реагирует с  $\alpha$ -атома азота гидразона образуются пиридазины **182**, в то время как взаимодействие  $\beta$ -атомом приводит к формированию пятичленного цикла, из которого в результате перегруппировки образуется индол **183** (Схема 61). Механизм перегруппировки был исследован в статье [91].

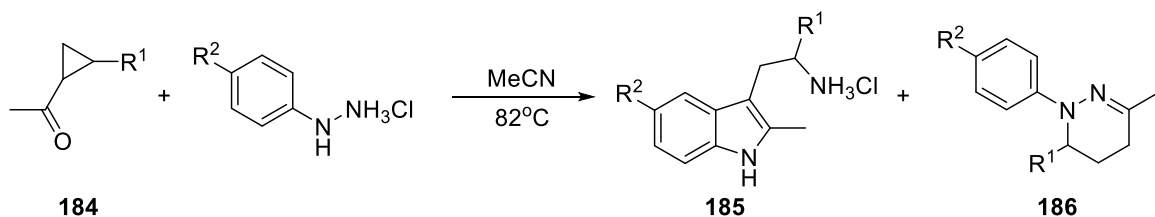
#### Схема 61



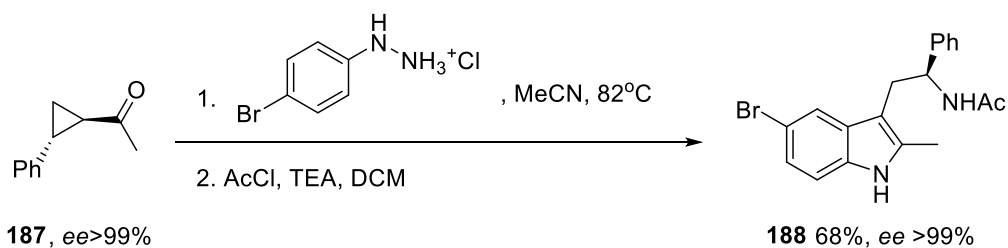
R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me; NH<sub>4</sub>I, MeCN,  $\Delta$ ; 34% (**182a**), 49% (**183a**)  
 R<sup>1</sup> = Br; R<sup>2</sup> = Me; HCl, EtOH,  $\Delta$ ; 5% (**182b**), 80% (**183b**)  
 R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Me; NH<sub>4</sub>I, DCB,  $\Delta$ ; 31% (**182c**), 25% (**183c**)  
 R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph; NH<sub>4</sub>I, MeCN,  $\Delta$ ; 69% (**182d**)  
 R<sup>1</sup> = Br; R<sup>2</sup> = Ph; HCl, EtOH,  $\Delta$ ; 54% (**182e**)  
 R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Ph; NH<sub>4</sub>I, DCB,  $\Delta$ ; 44% (**182f**)  
 R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = *o*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; NH<sub>4</sub>I, MeCN,  $\Delta$ ; 60% (**182g**)  
 R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = *o*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; NH<sub>4</sub>I, DCB,  $\Delta$ ; 45% (**182h**)

Примером использования реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов гидразинами в синтезе производных триптамина является работа [92]. В приведенной статье было показано на примере циклопропана **187**, что перегруппировка Клока-Стивенсона-Грандберга протекает с высокой стереоселективностью с образованием единственного продукта – (*S*)-изомера триптамина **188** (Схема 62).

## Схема 62

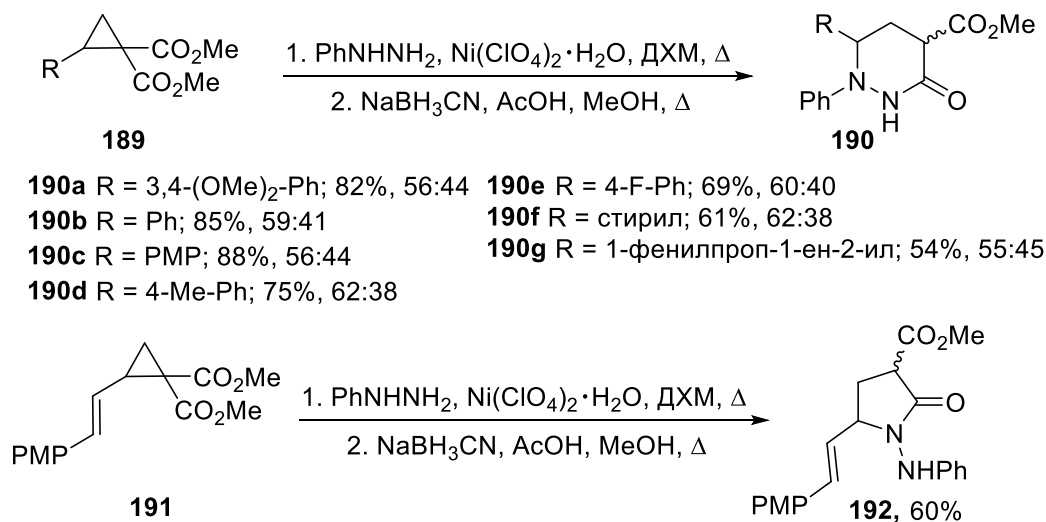


$\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Br}; 62\% (185\text{a}), 5\% (186\text{a})$       $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph}; \text{R}^2 = \text{Br}; 66\% (185\text{f})$   
 $\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}; \text{R}^2 = \text{Br}; 68\% (185\text{b}), 9\% (186\text{b})$       $\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{F}; 49\% (185\text{g}), 11\% (186\text{g})$   
 $\text{R}^1 = \text{PMP}; \text{R}^2 = \text{Br}; 51\% (185\text{c}), 12\% (186\text{c})$       $\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}; 76\% (185\text{h}), 12\% (186\text{h})$   
 $\text{R}^1 = 4\text{-F-Ph}; \text{R}^2 = \text{Br}; 50\% (185\text{d}), 19\% (186\text{d})$       $\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Me}; 42\% (185\text{i})$   
 $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-Ph}; \text{R}^2 = \text{Br}; 57\% (185\text{e})$



Для целенаправленного получения из ДА циклопропанов шестичленных гетероциклов в случае несимметрично замещенных гидразинов необходимо добиться, чтобы нуклеофильная атака малого цикла происходила  $\alpha$ -атомом азота гидразина. Данный вариант протекания реакции был продемонстрирован в работе [93] (Схема 63).

## Схема 63



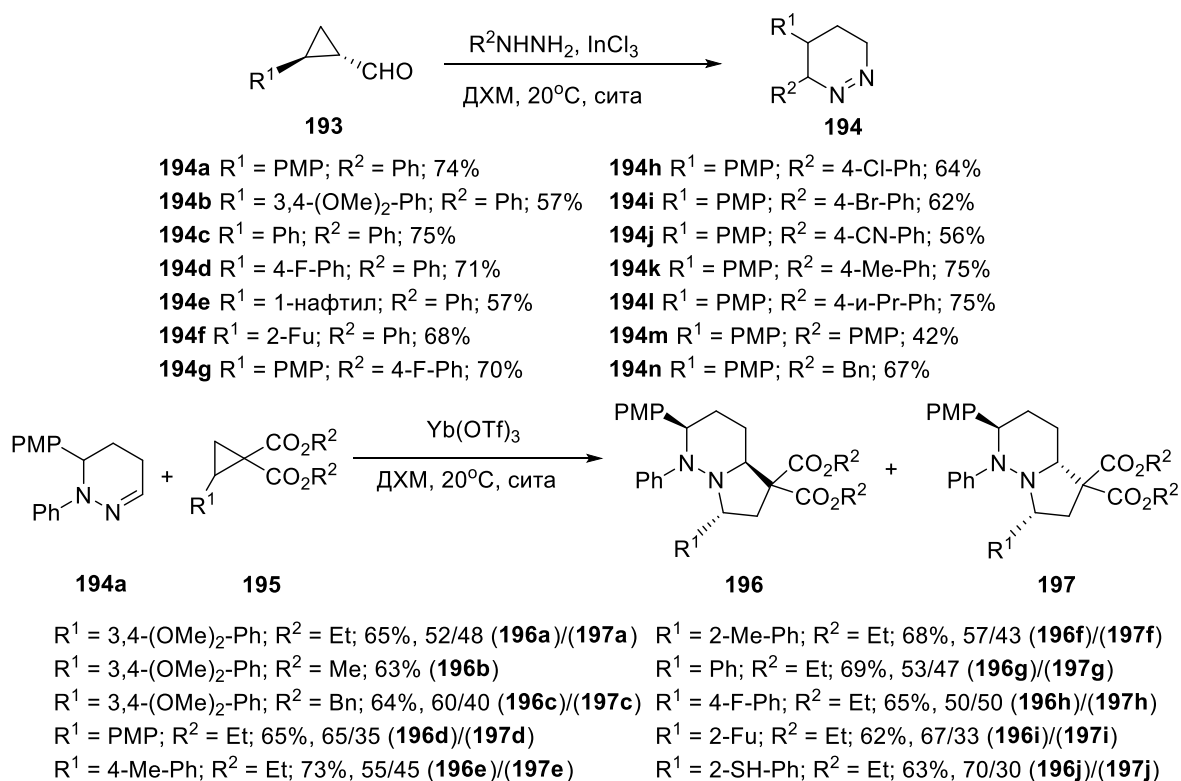
Однако в случае циклопропана **191**, содержащего стирильный фрагмент, в результате реакции с фенилгидразином образуется пирролидин **192**.

При использовании циклических гидразинов в качестве нуклеофилов при реакции с ДА циклопропанами позволяет получать сложнозамещенные полициклические молекулы. В свою очередь, циклические гидразоны могут быть получены при взаимодействии гидразинов и



активированных циклопропанов. Так в работе [94] представлен двухстадийный синтез полициклических гексагидропирролопиридазинов **196** и **197** (Схема 64).

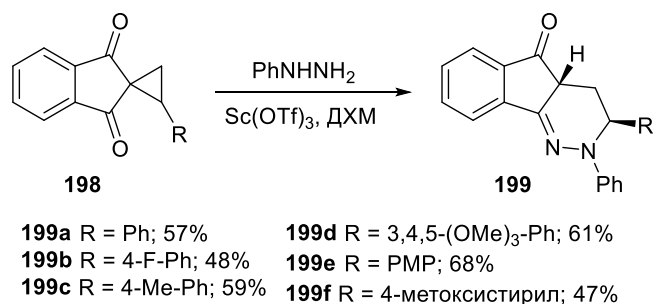
Схема 64



В данной работе на первом этапе из ДА циклопропанов, содержащих в качестве акцепторного фрагмента альдегидную группу, **193** и арилзамещенных гидразинов в присутствии InCl<sub>3</sub> были получены тетрагидропиридазины **194** по механизму перегруппировки Клока-Стивенсона-Грандберга. На втором этапе полученные гидразоны реагировали с циклопропанами **141** в присутствии Yb(OTf)<sub>3</sub> с образованием гексагидропирролопиридазинов **196** и **197** в виде смеси диастереомеров. Авторами также была показана возможность проведения обеих стадий синтеза в варианте *one pot* условий.

Использование спироактивированных ДА циклопропанов **198** позволяет проводить реакции нуклеофильного раскрытия в достаточно мягких условиях благодаря дополнительному угловому напряжению в малом цикле, что было использовано в работе [95] (Схема 65).

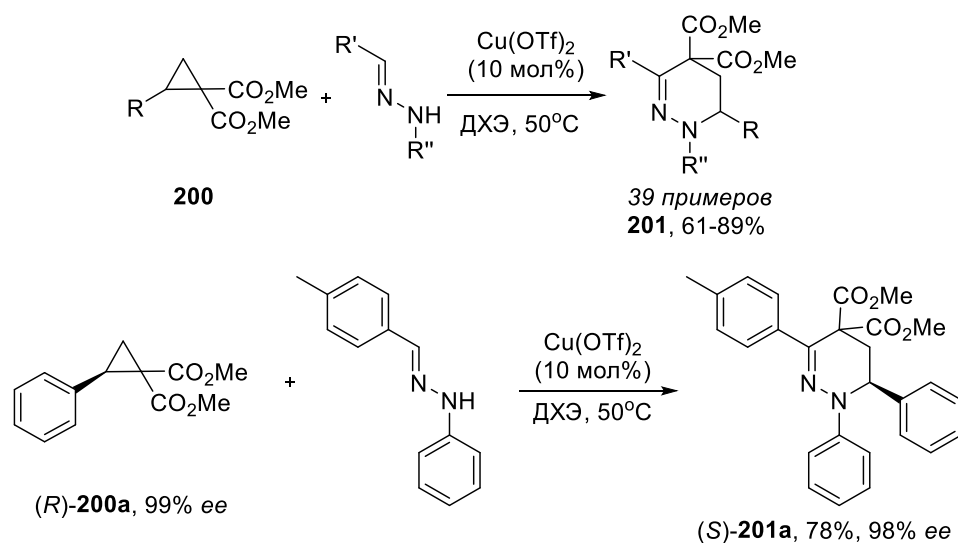
## Схема 65



Образующийся за счет реакции фенилгидразина с одной из кетогрупп индандионового фрагмента гидразона раскрывает малый цикл в присутствии  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  при комнатной температуре с образованием тетрагидроинденопиридазинов **199**.

Несколько отличный метод синтеза тетрагидропиридазинового цикла был предложен в статье [96], описывающей катализируемое  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  окислительное СН-алкилирование ДА циклопропанов **200** бисарилгидразонами с образованием соединений пиридазинов **201** (Схема 66).

## Схема 66

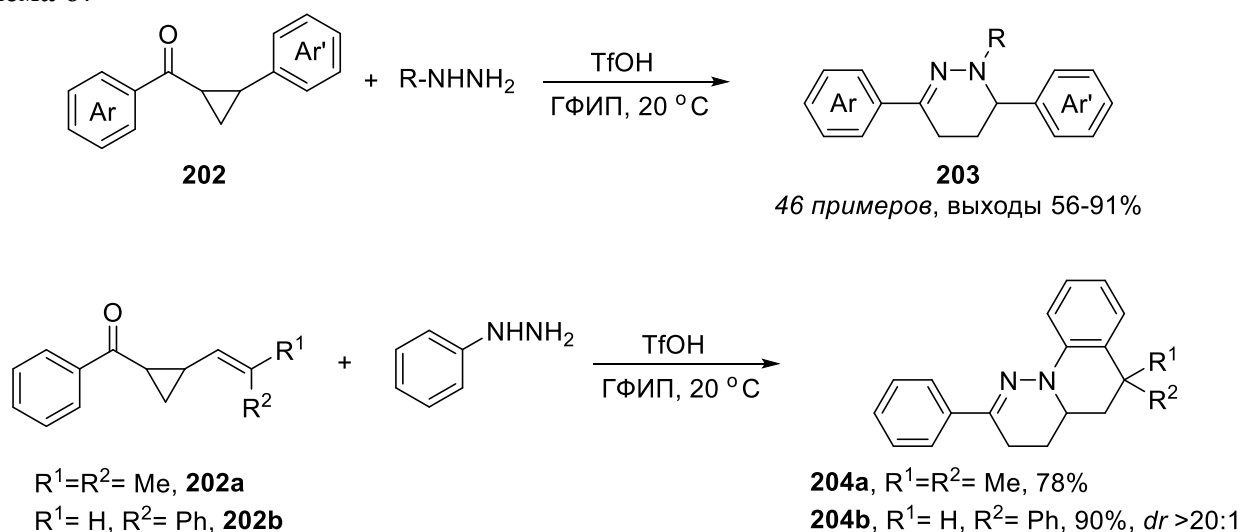


В данном случае катализатор  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  в роли как кислоты Льюиса, так и окислительно-восстановительный катализатора. На первом этапе он индуцирует раскрытие малого цикла гидразоном, после чего катализирует окислительную циклизацию цвиттер-ионного интермедиата. При этом было показано, что данная реакция протекает с сохранением стереоинформации.

Еще один метод синтеза тетрагидропиридазинов из ДА циклопропанов представлен в работе [97]. Взаимодействие бензоилзамещенных циклопропанов **202** с арилгидразинами в присутствии TfOH в гексафторизопропанол при комнатной температуре позволяет получать

замещенные тетрагидропирадинзы **203** в одну стадию. В том случае, когда исходный циклопропан содержал в донорном фрагменте стирильный фрагмент, была продемонстрирована возможность получения трициклического производного **204** (Схема 67).

Схема 67



\*\*\*

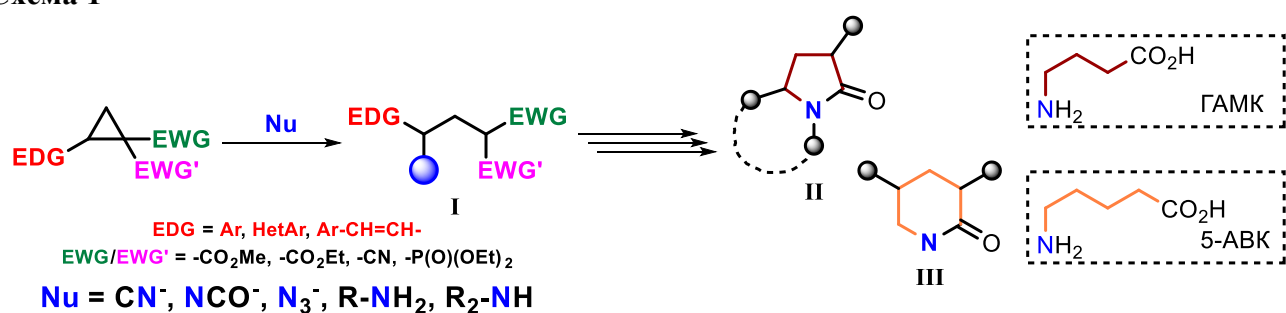
Таким образом, анализ литературных источников показал, что реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами достаточно хорошо изучены. Использование данного превращения при разработке подходов к получению аза-гетероциклов является эффективным инструментом в арсенале синтетической органической химии. Наличие множества функциональностей в исходной молекуле циклопропана открывает широкие возможности для разработки домино-процессов, что существенно снижает число синтетических стадий и позволяет более эффективно получать сложные полициклические молекулы. Тем не менее в данной области имеется ряд вопросов, внимания к которым было уделено значительно меньше. Например, реакция нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов цианид-ионом так и не была разработана как полноценный синтетический метод, и в литературе описаны только отдельные примеры. Синтез циклических производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, а также гетероциклов с числом атомов больше шести и сложноаннелированных систем описан гораздо меньше, чем подходы к синтезу производных простых гетероциклов (пирролов, индолов, пиридазинов, имидазолов и пр.). Тем не менее, разработка новых методов синтеза N-содержащих гетероциклов на основе реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов остается весьма перспективным направлением благодаря широкому разнообразию доступных субстратов и потенциально возможных превращений.

### 3. Обсуждение результатов.<sup>2</sup>

Разработка новых, простых и эффективных методов синтеза полициклических азотсодержащих гетероциклических молекул на протяжении многих лет остается актуальной задачей современной органической химии. Одним из основных способов поиска новых биоактивных малых молекул для исследований химической биологии и открытия лекарственных веществ является синтез библиотек различных типов молекул, структурно близких природным биоактивным соединениям (“*biology-oriented synthesis*”, *BIOS*) [98, 99]. Данная работа является частью подобных исследований, в которых для синтеза структурных аналогов полициклических алкалоидов и известных лекарственных средств используются синтетические подходы на основе ДА циклопропанов.

**Целью работы** является разработка новых эффективных методов синтеза биологически активных веществ на основе раскрытия ДА циклопропанов *N*-содержащими нуклеофилами (азид-, цианид-ионами, анилинами, бензиламинами) с образованием полифункциональных соединений, которые могут вступать в химические превращения как напрямую (участвуя в домино- или *one pot* процессах), так и после предварительной модификации с образованием разнообразных циклических продуктов (Схема 1).

Схема 1



Раскрытие ДА циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами приводит к полифункциональным ациклическим продуктам **I**, в которых введенная функциональность располагается в  $\gamma$ -положении по отношению к акцепторной группе (Схема 1). Эти соединения **I** обладают значительным химическим потенциалом благодаря присутствию введенной аза-функциональности, электронодонорной (арил-, гетарил, алкенил-), электроноакцепторной (сложноэфирной, кетонной, нитрильной, нитро-) групп и СН-кислотного фрагмента.

<sup>2</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Бойченко М.А. Синтез полиоксигенированных тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов. Необычная перегруппировка в формировании дибензо[*c,e*]азепинового скелета: дипломная работа / Бойченко М.А. – Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2020. – 56 с.

Присутствие в одной молекуле нескольких функциональных групп, способных взаимодействовать с реагентами различных типов, позволяет разрабатывать оригинальные эффективные превращения таких соединений в продукты со сложным полициклическим скелетом. При этом широкая вариативность донорной и акцепторной групп, а также труднодостижимое другими способами и в тоже время выгодное для дальнейших модификаций взаимное расположение функциональных групп определяют возможности дизайна различных эффективных домино- и *one pot* процессов с участием строительных блоков типа **I**.

Важно отметить, что раскрытие ДА циклопропанов азотцентрированными нуклеофилами – азид-ионом, анилинами и аминами – ведет к получению непосредственных предшественников мотивов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и содержащих фрагмент ГАМК молекул **II**, занимающих привилегированное положение в медицинской и биоорганической химии. В свою очередь, раскрытие ДА циклопропанов цианид-ионом открывает путь к  $\gamma$ -цианоэфирам, которые могут быть использованы в качестве интермедиатов в синтезе ряда биоактивных молекул **III**, в том числе являющихся производными 5-аминовалериановой кислоты (5-АВК).

В рамках работы были разработаны методы синтеза такого привилегированного с точки зрения медицинской органической химии класса соединений как замещенные пирролидин-2-оны, тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-оны (структурные аналоги алкалоида аллоколхицина), тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолиноны и пиперидин-2-оны. Ключевой стадией предложенных методов являлось взаимодействие ДА циклопропанов такими азотсодержащими нуклеофилами, как азид-ион, анилины и бензиламины.

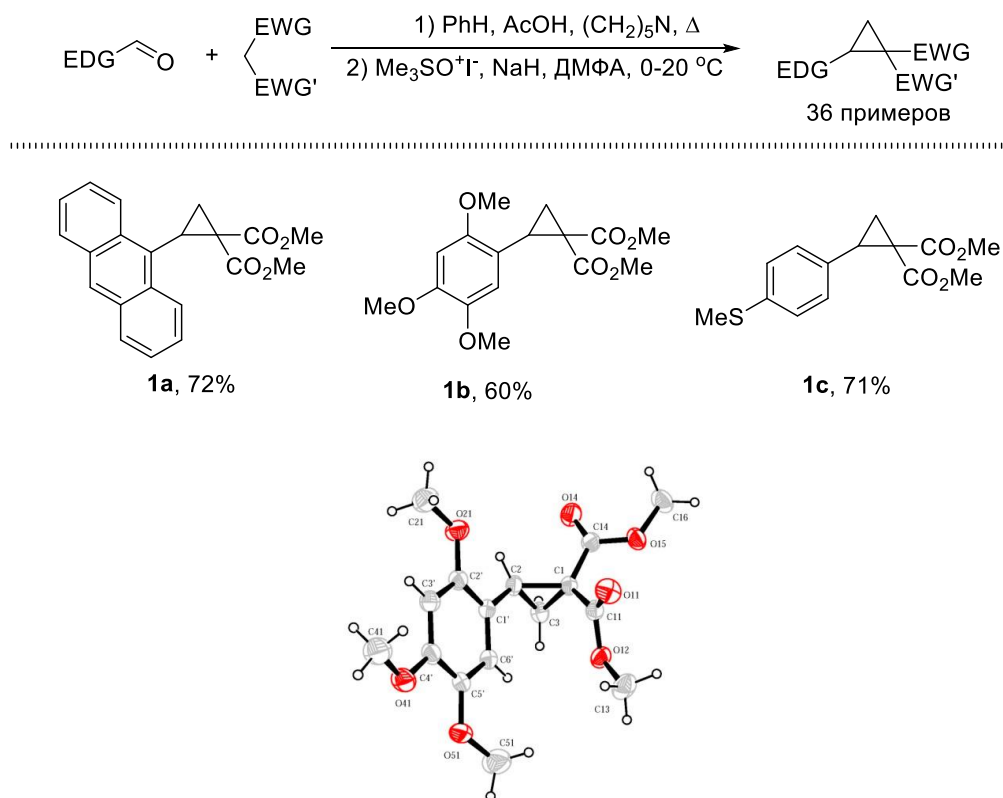
### 3.1 Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов

Синтез исходных ДА циклопропанов **1** осуществлялся из коммерчески доступных ароматических альдегидов на основе стандартного двухстадийного метода, включающего: 1) конденсацию Кневенагеля ароматических, гетероароматических и коричных альдегидов с СН-кислотами (диметилмалонатом, цианоуксусным эфиром и триалкилфосфоацетатом); 2) циклопропанирование полученного алкена по методу, разработанному Кори и Чайковским [100] (Схема 2).

Благодаря простоте и эффективности данной синтетической схемы, доступности исходных соединений и хорошей масштабируемости метода была получена большая (36 соединений) серия исходных ДА циклопропанов, которые были использованы в данной работе. Стоит отметить, что большинство из используемых в работе исходных ДА циклопропанов было описано в литературе ранее. Соединения, синтезированные впервые в рамках данной работы

представлены на Схеме 2. Структура циклопропана **1b** была однозначно доказана методом РСА (Рис. 1).

### Схема 2



**Рис. 1.** Структура циклопропана **1b** (CCDC 1972617) по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

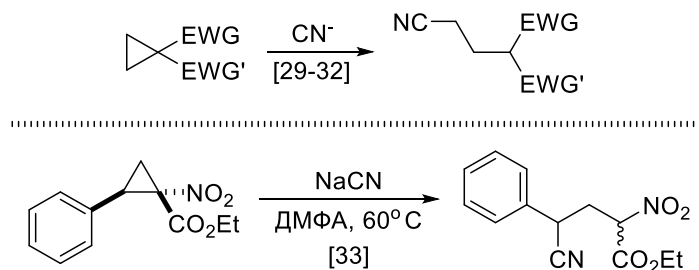
### 3.2 Цианид-анион и триметилсилилцианид в качестве нуклеофилов в реакциях раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов<sup>3</sup>

ДА циклопропаны обычно демонстрируют более высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного раскрытия, чем электрофильные циклопропаны, не содержащие в составе донорного фрагмента [28, 57, 101]. Раскрытие малого цикла ДА циклопропанов различными нуклеофилами, такими как анилины [54, 70, 102], фенолы [103-106], индолы [107-109], прочие электронобогатенные гетероциклы [110-112], а также различные анионы, включающие еноляты, полученные из СН-кислот [113-115], азид-ион [26, 28, 42, 110, 116] и т.д., хорошо изучены и нашли применение в синтезе ряда соединений [9, 15, 28]. Изучению реакционной способности электрофильных циклопропанов по отношению к цианид-иону

<sup>3</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) **Boichenko M.A.** Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Cyanide Ion and Its Surrogates / **M.A. Boichenko**, I.A. Andreev, A.O. Chagarovskiy, I.I. Levina, S.S. Zhokhov, I.V. Trushkov, O.A. Ivanova // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – N 2. – P. 1146–1157 степень участия: 33%); 2) **Boichenko M.A.** Dimethyl 2-([2-(2-methoxy-1-methoxycarbonyl-2-oxoethyl)-4,5,7-trimethoxy-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]methyl)malonate / **M.A. Boichenko**, A.O. Chagarovskiy, Rybakov V.B., Trushkov I.V., Ivanova O.A. // *MolBank* – 2020. – V. 2020. – N 1. – M1107 (степень участия: 30%).

посвящено несколько исследований [29-32], однако в случае ДА циклопропанов в литературе представлен всего один пример нуклеофильного раскрытия малого цикла данным нуклеофилом [33] (Схема 3).

Схема 3



Поскольку в случае ДА циклопропанов отсутствует методика раскрытия малого цикла цианид-ионом, мы поставили перед собой задачу разработки метода получения 2-(гет)арил-2-цианоэтилзамещенных малонатов, с учетом того, что данные соединения также содержат фрагмент арилацетонитрила, который присутствует во многих биологически активных соединениях, например, в *верапамиле* [117] (средство от аритмии и гипертонии) или *пиритрамиде* [118] (анальгетик). Более того,  $\gamma$ -цианоэфиры могут быть использованы для синтеза ряда ценных с точки зрения фармакологии соединений, таких как производные 2-арилэтиламина или 3-арилпиперидина. Данные структурные мотивы встречаются во многих биоактивных молекулах и фармпрепаратах, например в *фенибуте* (ноотропном препарате, устраняющем напряженность, беспокойство и страх) [119] и *прекламоле* (антагонисте рецепторов  $\sigma$  и  $D_2$ ) [120] (Рис. 2).

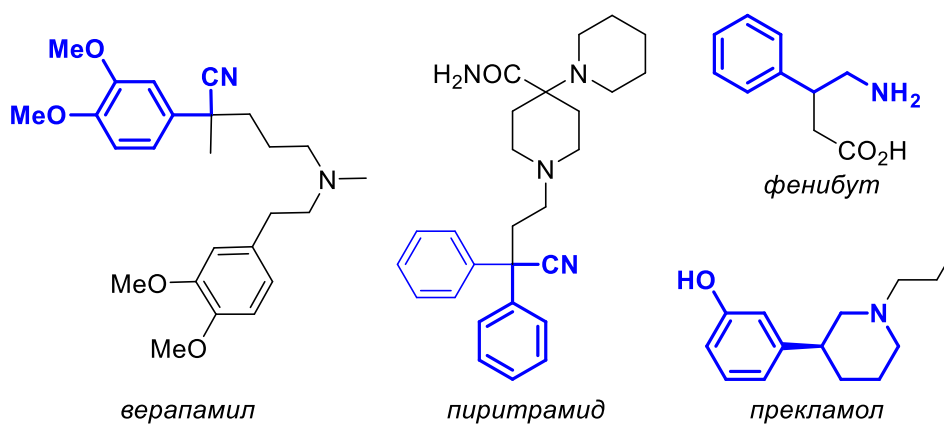


Рис. 2. Биологически активные соединения, содержащие схожие фрагменты с  $\gamma$ -цианоэфирами, или потенциально синтезируемые из них.

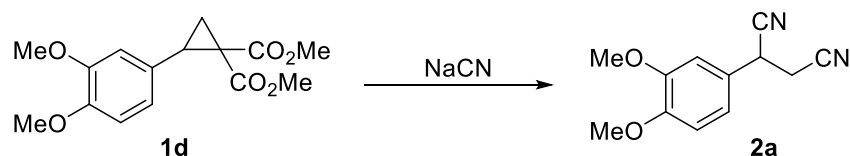
### 3.1.1 Получение $\gamma$ -цианоэфиров из донорно-акцепторных циклопропанов

Для получения  $\gamma$ -цианоэфиров на первом этапе исследования предполагалось использовать NaCN в качестве источника нуклеофила для раскрытия исходных ДА циклопропанов. В качестве модельного субстрата для оптимизации был выбран 3,4-диметоксифенил-замещенный циклопропан **1d**, который был введен в реакцию с NaCN в типичных для  $S_N2$  реакции условиях

при нагревании в апротонном диполярном растворителе (ДМСО) (Схема 4). Оптимизация условий реакции осуществлялась за счет варьирования природы растворителя, температуры реакционной смеси и добавок (Схема 4, Таблица 1).

В результате оптимизации было обнаружено, что нагревание исходного–циклопропана **1d** с NaCN в диполярных апротонных растворителях не дает никакого результата (Таблица 1, строки 1–4). Одной из возможных причин этого может быть обратимость реакции раскрытия малого цикла, наблюдаемая в случае использования в качестве нуклеофила азид-иона [28]. В результате вместо нуклеофильного раскрытия протекает неконтролируемая реакция олигомеризации циклопропана. В случае азид-аниона протонирование малонильного анионного в интермедиате, образующемся на первом этапе раскрытия, за счет добавления Et<sub>3</sub>N·HCl позволило избежать обратной реакции циклизации и сместить равновесие реакции в сторону образования γ-азидоэфира. Однако в исследуемой нами реакции с цианид-ионом добавление Et<sub>3</sub>N·HCl оказалось неэффективным (Таблица 1, строки 5,6). Тем не менее, в случае использования в качестве умеренного протонирующего реагента CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> из реакционной смеси был выделен не ожидаемый продукт предполагаемого 1,3-раскрытия ДА циклопропана, а сукцинонитрил **2a** (Таблица 1, строка 7). В ходе дальнейшей оптимизации условий реакции, при увеличении температуры и сокращении времени проведения реакции за счет использования микроволнового нагрева выход продукта **2** удалось повысить до 43% (Таблица 1, результат 9).

#### Схема 4



**Таблица 1.** Варьирование условий проведения реакции циклопропана **1d** с NaCN<sup>a</sup>

№	Добавка	Растворитель	Т, °С	Время, ч	Выход <b>2a</b> , %
1	-	ДМСО	80	3	-
2	-	ДМСО	140	3	-
3	-	ДМФА	100	3	-
4	-	[BMIM]PF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	100	5	-
5	Et <sub>3</sub> N·HCl	ДМСО	100	3	-
6	Et <sub>3</sub> N·HCl	ДМСО	100	3	-
7	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	ДМСО	100	8	31
8	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	ДМСО	100	3 <sup>c</sup>	41
9	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	ДМСО	120	1 <sup>c</sup>	43



10	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	ДМСО	140	0.25	37
11	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	НМП <sup>d</sup>	100	3	39
12	ГФИП <sup>e</sup>	ДМСО	120	1	31

<sup>a</sup> Концентрация циклопропана **1d** 0.1M

<sup>b</sup> Гексафторфосфат 1-бутил-3-метилимидазолия

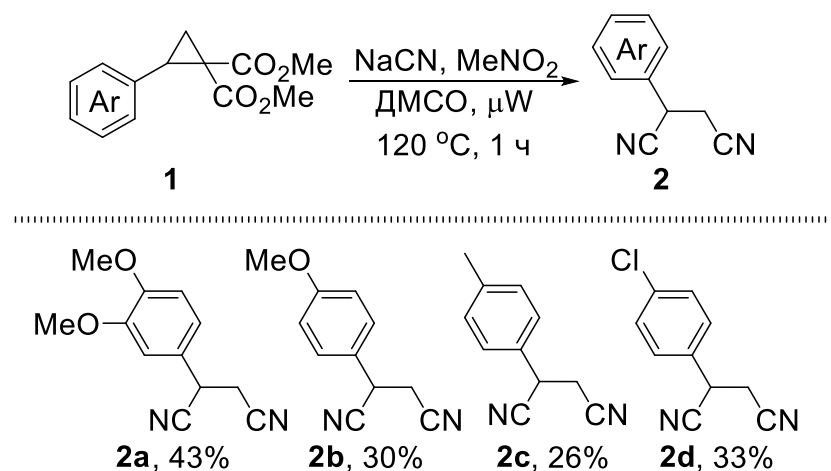
<sup>c</sup> Реакция проводилась при микроволновом нагревании

<sup>d</sup> *N*-метилпирролидин-2-он

<sup>e</sup> 1,1,1,3,3,3-Гексафторизопропанол

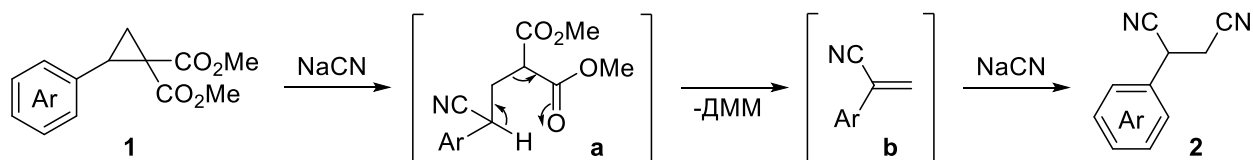
В этих оптимизированных условиях была синтезирована небольшая серия сукцинонитрилов **2** (Схема 5). Тем не менее, выход продуктов **2** в данной реакции ниже по сравнению с описанными ранее методами [121-124], что не позволяет говорить о перспективах его дальнейшего применения.

### Схема 5



Мы предполагаем, что данная реакция протекает по следующему механизму. Атака цианид-иона по ДА циклопропану приводит к промежуточному интермедиату **a**, который затем отщепляет молекулу диметилмалоната с образованием α-цианостирола **b**. На последнем этапе стирол **b** вступает в реакцию Михаэля с цианид-ионом с образованием сукцинонитрила [125] (Схема 6).

### Схема 6



Промежуточное образование стирола **b** и, как следствие, наблюдаемая хемоселективность могут быть обусловлены сопряжением образовавшейся связи C=C как с нитрильной группой, так и с ароматическим фрагментом. Данное сопряжение, по-видимому, имеет ключевое значение в образовании сукцинонитрила **2**, поскольку электрофильные циклопропаны дают «нормальные» продукты 1,3-присоединения цианид-иона [30].

Попытки использовать NaCN одновременно с кислотами Льюиса, также, как и цианогидрин ацетона в качестве источника цианид-иона, не привели к желаемому результату. Поэтому мы решили использовать в качестве синтетического эквивалента цианид-аниона альтернативный источник – триметилсилилцианид (TMSCN). Этот реагент хорошо себя зарекомендовал на примере формального присоединения циановодорода к акцепторам Михаэля [122, 126-129]. Более того, недавно в литературе был описан метод раскрытия ДА циклопропанов триметилсиллил азидом (TMSN<sub>3</sub>), являющимся альтернативой использования азиды натрия в качестве источника нуклеофила. Реакция протекала при комнатной температуре в ГФИП в присутствии 10 мол.% TfOH в качестве катализатора [111].

В этих условиях исходный циклопропан **1d** был введен в реакцию с TMSCN при комнатной температуре, в результате чего был получен  $\gamma$ -цианоэфир **3a** с выходом 25% (Схема 7, Таблица 2, строка 1). Однако, при изменении температуры проведения реакции, количества катализатора и времени реакции добиться увеличения выхода не удалось. Далее нами были протестированы различные катализаторы и было обнаружено, что в случае использования трис(пентафторфенил)борана (B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) в тех же условиях наблюдается образование **3a** с умеренным выходом вместе с продуктами димеризации **4a**, **5** и изомеризации **6** (Таблица 2, строка 2).

#### Схема 7

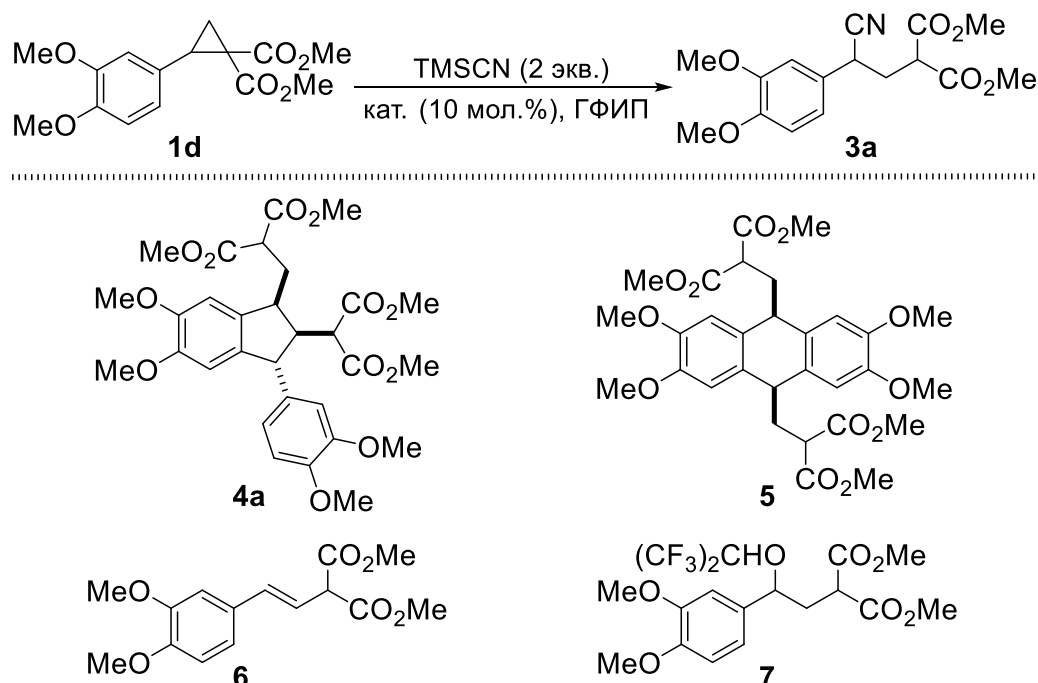


Таблица 2. Варьирование условий проведения реакции циклопропана **1d** с TMSCN<sup>a</sup>

№	Катализатор	T, °C	Время, ч	Выход <b>3a</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>4a</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>5</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>6</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>7</b> , % <sup>b</sup>
1	TfOH	20	3	(25)	-	-		

2	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	20	17	40	15	10	5	-
3	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	40 <sup>c</sup>	2	41	-	25		
4	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	20 <sup>d</sup>	3	- <sup>f</sup>	-	-	15	55
5	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	58 <sup>e</sup>	4	25	-	15		
6	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	60 <sup>c,e</sup>	14	30	-	-		
7	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	80 <sup>c</sup>	7	58 (50)	-	-		
8	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	80 <sup>c,e</sup>	24	36	-	17		
9	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	0 <sup>f</sup>	1	60 (55)	-	15		

<sup>a</sup> Концентрация **1d** 2 М

<sup>b</sup> Приведены выходы, определенные по спектрам ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей, с использованием гексаметилдисилоксана в качестве внутреннего стандарта, хроматографические выходы приведены в скобках

<sup>c</sup> Реакция проводилась при микроволновом нагревании

<sup>d</sup> Концентрация **1d** 0.06 М; в присутствии Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 мол.%)

<sup>e</sup> 3 Экв. TMSCN

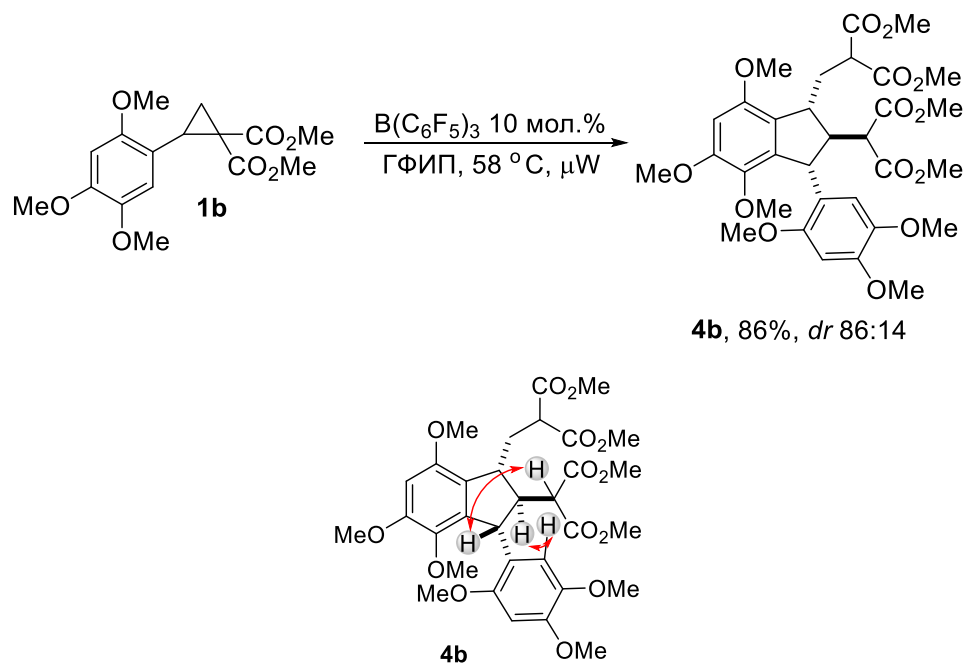
<sup>f</sup> Концентрация **1d** 1.3 М

При нагревании реакционной смеси в микроволновом реакторе при 40 °С выход **3a** не изменился, в то же время наблюдалось образование только одного побочного продукта – димера **5** (Таблица 2, строка 3). В том случае, когда кроме  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  в качестве катализатора использовался еще Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 мол.%), образование цианоэфира **3a** не наблюдалось. Вместо этого был получен продукт нуклеофильного раскрытия ДА циклопропана ГФИП – соединение **7** (Таблица 2, строка 4), этот процесс является первым примером раскрытия ДА циклопропанов таким слабонуклеофильным спиртом. Увеличение температуры, времени реакции и количества TMSCN никак не повлияло на выход продукта **3a** (Таблица 2, строки 5-9). Напротив, наилучший выход цианоэфира **3a** был получен при проведении реакции при 0 °С (Таблица 2, строка 10). Полученная температурная зависимость согласуется с разложением цианомалонатов при нагревании с NaCN при 100 °С и более высоких температурах с образованием сукцинонитрилов.

В ходе оптимизации было замечено, что  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  в качестве кислоты Льюиса можно также использовать в синтезе димеров ДА циклопропанов типа **4**. Полизамещенный индан **4b** был получен с высоким выходом в виде единственного диастереомера с *транс*-,*транс*-расположением заместителей при нагревании раствора циклопропана **1b** в ГФИП в присутствии 10 мол.%  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  в микроволновом реакторе в течение 7 часов (Схема 8).

На основе данных двумерной спектроскопии <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY было установлено, что основной изомер **4b** обладает *транс*-,*транс*-расположением заместителей в пятичленном кольце (Рис. 3). Такое взаимное расположение заместителей отличается от *цис*-,*транс*-геометрии характерной для индановых димеров ДА циклопропанов [130, 131].

## Схема 8



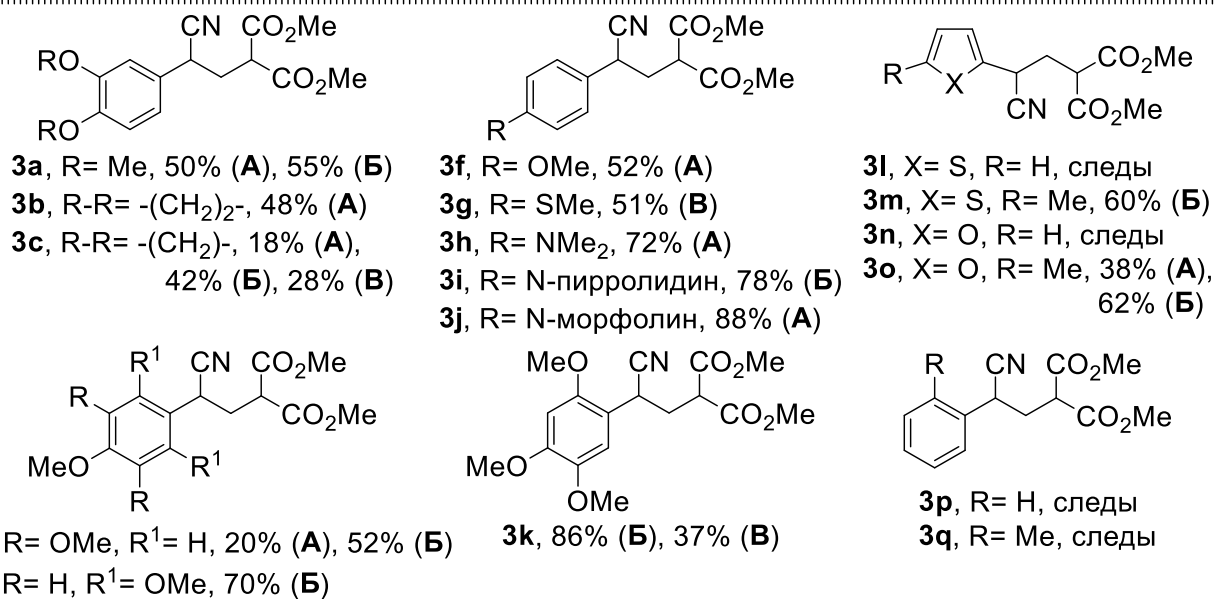
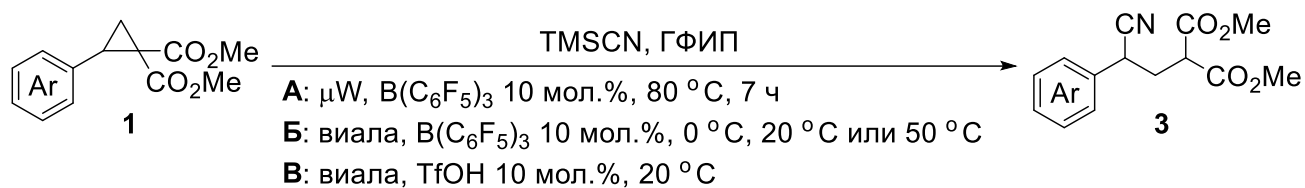
**Рис. 3.** Характеристичные отклики протонов в спектре NOESY соединения **4b**.

Далее, определив оптимальные условия раскрытия малого цикла цианид-ионом, нами была изучена область применения реакции с использованием серии ДА циклопропанов, в которых донорным заместителем являлась либо фенильная группа, содержащая различные заместители, либо пятичленный ароматический гетероцикл. Для синтеза  $\gamma$ -цианоэфиров **2** использовались три метода: 1) катализ  $V(C_6F_5)_3$  при нагревании при 80 °C в микроволновом реакторе (метод **А**); 2) проведение реакции в закрытой вials в присутствии  $V(C_6F_5)_3$  при 0 °C, комнатной температуре или умеренном нагревании (метод **Б**); 3) катализ с помощью TfOH при комнатной температуре (метод **В**). В результате была получена серия цианоэфиров **3** с выходами от 37 до 86% (Схема 9).

На основе полученных результатов можно сделать вывод, что выходы цианоэфиров **3** стабильно выше в случае проведения реакции нуклеофильного раскрытия в более мягких условиях с использованием  $V(C_6F_5)_3$  в качестве кислоты Льюиса (метод **Б**). В то же время, для соединений **3h,j**, содержащих электронобогатенные ароматические заместители в ароматическом фрагменте, высокие выходы были достигнуты даже при микроволновом нагревании (метод **А**). С другой стороны, для ДА циклопропанов с электронейтральными арильными заместителями продукты раскрытия TMSCN **3p,q** образовывались лишь в следовых количествах вне зависимости от используемого метода. Для субстратов, реагирующих с умеренными выходами, основными побочными процессами являлись димеризация и/или олигомеризация исходных ДА циклопропанов. Так, в том случае, когда в реакцию с TMSCN

вводили циклопропан **1b** по методу **B**, из реакционной смеси помимо продукта **3i** был выделен димер **8** с выходом 33% (Схема 10).

### Схема 9

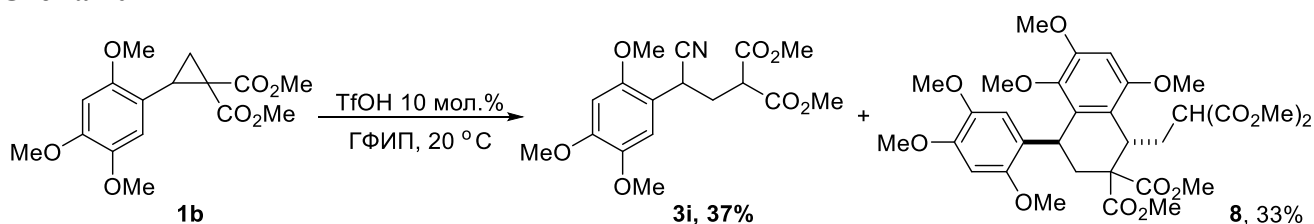


<sup>a</sup> Было использовано 20 мол. % TfOH

<sup>b</sup> Реакция проводилась при 70 °C

<sup>c</sup> Помимо основного продукта был выделен димер циклопропана **1b** – тетралин **8** с выходом 33%

### Схема 10



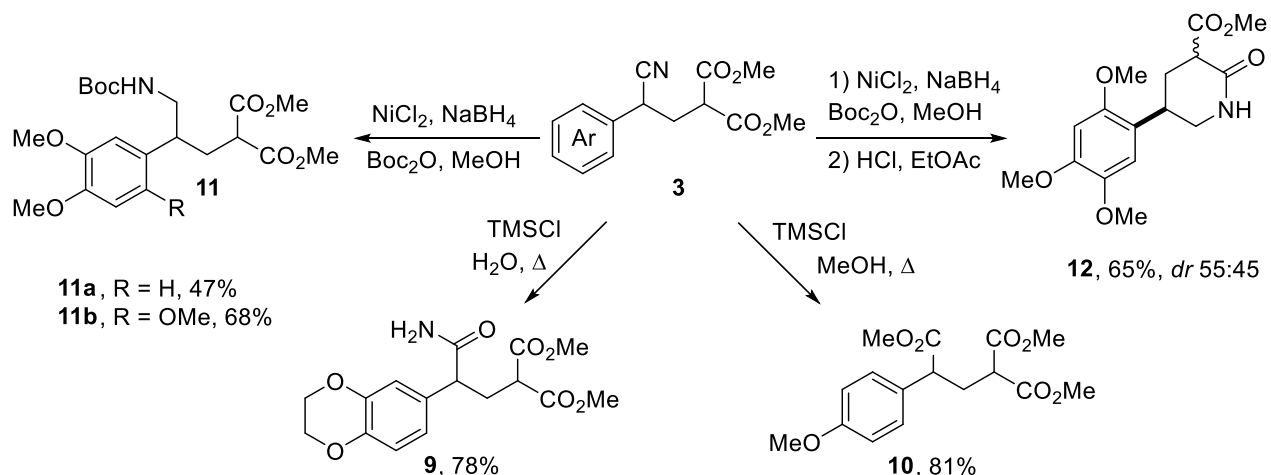
Важно отметить, что раскрытие малого цикла TMSCN протекает с исключительной хемоселективностью за счет атаки атомом углерода амбидентного цианид-иона по бензильному атому исходного циклопропана без образования изомерных продуктов N-алкилирования.

### 3.1.2 Постмодификация γ-цианоэфиров

Для демонстрации возможностей синтетического применения полученных γ-цианоэфиров **3** они были введены в ряд дальнейших превращений. Нитрильная группа была частично гидролизована при нагревании цианоэфира **3b** в воде в присутствии TMSCl с образованием амида **9**. Метанолиз нитрильной группы в цианоэфире **3d** приводил к

образованию соответствующего эфира **10**. Восстановлением нитрильной группы с помощью  $\text{NaBH}_4$  в присутствии солей никеля и  $\text{Woc}_2\text{O}$  были получены  $\text{Woc}$ -защищенные амины **11a,b**. Из амина **11a** путем индуцированной  $\text{HCl}$  циклизации был осуществлен синтез 3-арилпиперидина **12**, структурный фрагмент которого присутствует в ряде биологически активных соединений, например в *прекламоле* [120] и *OSU-6162* [132] (Схема 11).

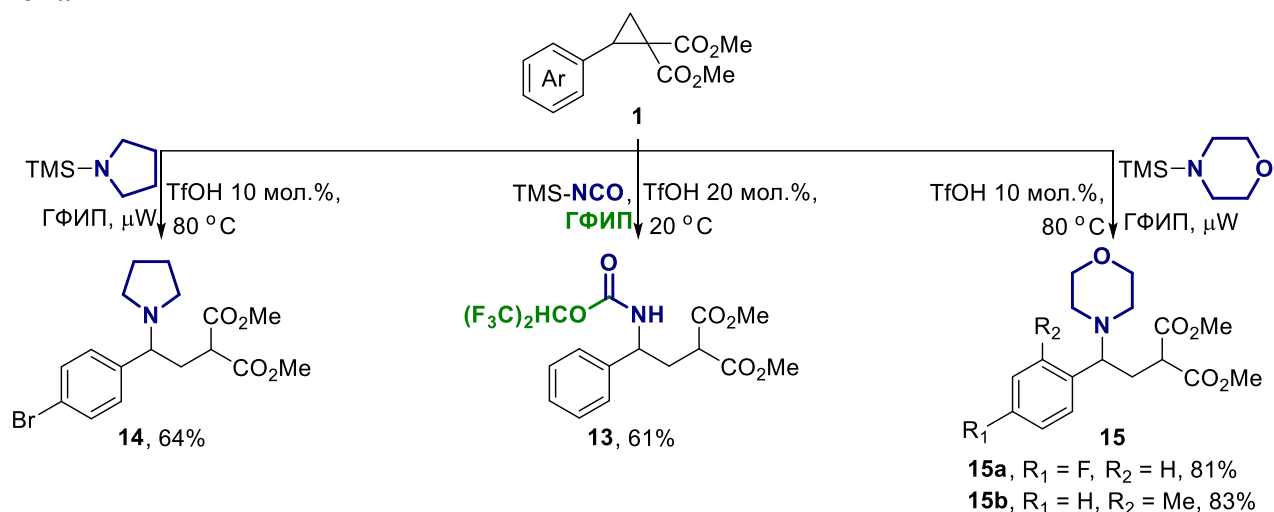
### Схема 11



### 3.1.3 Использование силилированных вторичных аминов и цианата в реакции нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов

Эффективность предложенного метода (TMS-нуклеофил/катализатор/ГФИП) была продемонстрирована и на раскрытии ДА циклопропанов триметилсилилированными производными других азотсодержащих нуклеофилов. Так, в случае фенилзамещенного циклопропана при катализе TfOH было проведено раскрытие трехчленного цикла триметилсилилцианатом ( $\text{TMSNCO}$ ). Однако из-за высокой реакционной способности образовавшегося изоцианата он немедленно вступил в реакцию с ГФИП с образованием карбамата **13**. Стоит отметить, что в данном случае, в отличие от  $\text{TMSCN}$ , вторичная реакция со спиртом позволила подавить обратимость процесса, и был выделен продукт раскрытия малого цикла с приемлемым выходом даже для ДА циклопропана с электронейтральным ароматическим заместителем. При нагревании в микроволновом реакторе в присутствии TfOH были получены продукты раскрытия ДА циклопропанов  $\text{N}$ -силилированными производными пирролидина **14** и морфолина **15a,b**. В данном случае, обратная реакция, ведущая к исходному циклопропану, была невозможна по причине того, что уходящей группой были бы амины, являющиеся плохими нуклеофугами. В результате, в эти реакции удалось успешно вовлечь ДА циклопропаны, содержащие в качестве донорных заместителей незамещенные и галогензамещенные фенильные группы, которые в оптимизированных условиях не давали целевых продуктов в реакции с  $\text{TMSCN}$  (Схема 12).

Схема 12



\*\*\*

Таким образом, нами был разработан метод раскрытия ДА циклопропанов триметилсилилцианидом, позволяющий напрямую получать синтетически значимые 2-(гет)арил-2-цианоэтилзамещенные малонаты, которые являются ценными строительными блоками в синтезе биологически активных молекул. Была получена серия  $\gamma$ -цианоэфиров **3**, содержащих различные ароматические заместители. На основе полученных результатов удалось выявить факторы, влияющие на выходы получаемых соединений, и определить границы применимости метода, которые можно суммировать следующим образом: а) выход целевых нитрилов выше в более мягких условиях проведения реакции; б) субстраты, содержащие электронобогатые ароматические заместители, дают продукты раскрытия с более высокими выходами; в) субстраты, содержащие электронейтральные ароматические заместители, не реагируют с триметилсилилцианидом в изученных условиях. Синтетический потенциал полученных  $\gamma$ -цианоэфиров был продемонстрирован с помощью реакций постмодификаций, позволяющих получать производные 2-арилглутаровой и 5-амино-4-арилвалериановой кислот, включая 5-арилпиперидин-2-оны, структурные мотивы которых встречаются во многих биологически активных соединениях. Кроме этого, показана возможность применения разработанной методики для раскрытия ДА циклопропанов другими *N*-силилированными производными азануклеофилов, такими как триметилсилилцианат и *N*-силилированные вторичные амины (триметилсилилморфолин и триметилсилилпирролидин), позволяющей напрямую получать различные производные ГАМК.

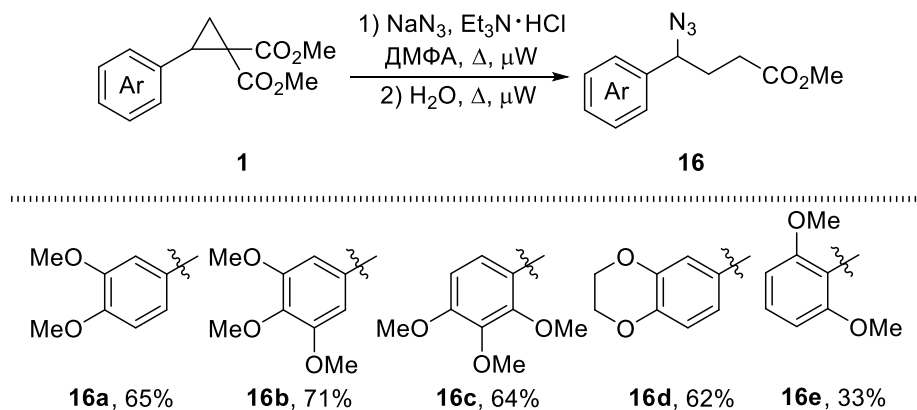
### 3.3 Азид-анион в качестве нуклеофила<sup>4</sup>

Использование для раскрытия ДА циклопропанов в качестве нуклеофила азид-аниона открывает путь к молекулам, которые легко можно превратить в различные биологически значимые соединения, содержащие в своем составе фрагмент ГАМК, что обеспечивает их привилегированное положение в медицинской и биоорганической химии при поиске новых лекарственных соединений.

#### 3.3.1 Синтез $\gamma$ -азидобутиратов из донорно-акцепторных циклопропанов

Исходные  $\gamma$ -азидокарбонильные соединения **16** были получены с помощью разработанной ранее в нашей группе синтетической последовательности, включающей раскрытие ДА циклопропанов **1** азид-ионом с последующим деалкоксикарбонилированием Крапчо [114]. В рамках данной работы нам удалось модифицировать данный подход за счет использования микроволнового нагрева реакционной смеси, что значительно сократило время реакции. Стремясь минимизировать побочные процессы, мы обнаружили, что раскрытие циклопропана и деалкоксикарбонилирование можно проводить в одну синтетическую стадию методом *one pot* в присутствии небольшого количества воды при микроволновом нагревании реакционной смеси на каждой стадии. Стоит отметить, что в таком варианте реакция Крапчо проходит при более низкой температуре (125 °C), чем в первоначальной работе. В результате была получена серия метиловых эфиров 4-азидо-4-арилбутановой кислоты **16a-e** с приемлемыми выходами (Схема 13).

Схема 13



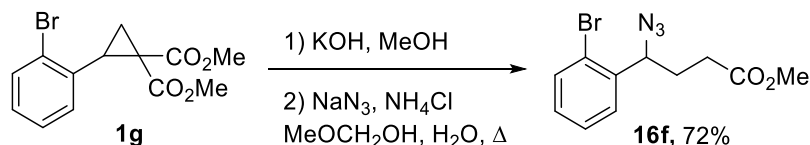
В случае диметилового эфира 2-(2-бромфенил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты соответствующий азид **16f** был получен по отличающейся методике [42], включающей

<sup>4</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) **Boichenko M.A.** Convenient approach to polyoxygenated dibenzo[*c,e*]pyrrolo[1,2-*a*]azepines from donor–acceptor cyclopropanes / **M.A. Boichenko**, O.A. Ivanova, I.A. Andreev, A.O. Chagarovskiy, I.I. Levina, V.B. Rybakov, D.A. Skvortsov, I.V. Trushkov // *Org. Chem. Front.* – **2018**. – V. 5. – N 18. – P. 2829–2834 (степень участия: 32%); 2) 4-(Dimethylamino)pyridinium Azide in Protic Ionic Liquid Media as a Stable Equivalent of Hydrazoic Acid / I.A. Andreev, **M.A. Boichenko**, N.K. Ratmanova, O.A. Ivanova, I.I. Levina, V.N. Khrustalev, I.A. Sedov, I.V. Trushkov. // *ASC.* – **2022**. – V. 364. – P. 2403–2415 (степень участия: 5%).



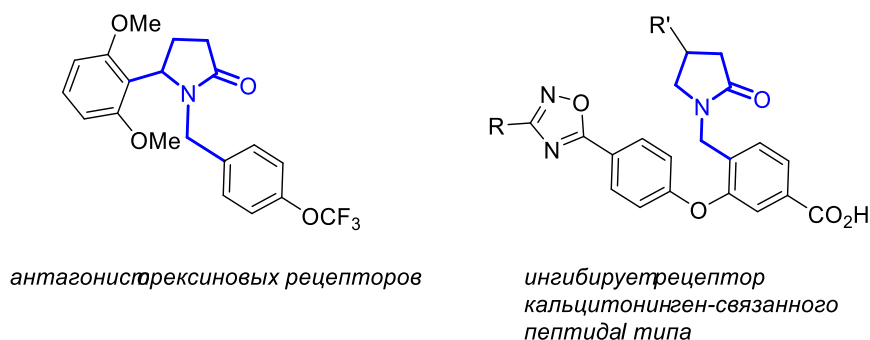
гидролиз одной из сложноэфирных групп циклопропана **1g** на первой стадии и последующее раскрытие малого цикла NaN<sub>3</sub> и одновременное декарбоксилирование (Схема 14).

#### Схема 14



### 3.3.2 Синтез 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов

1,5-Дизамещенные пирролидоны обладают большим потенциалом с точки зрения применения в медицинской химии. Некоторые соединения этого класса являются антагонистами орексиновых рецепторов [45], другие ингибируют кальцитонин ген-связанный пептид I типа [133] (Рис. 4). Однако в литературе представлено лишь ограниченное число методов синтеза 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов. При этом в большинстве своем они представляют собой многостадийные методики с невысокими выходами целевых соединений или круг применимости таких методов является достаточно узким.



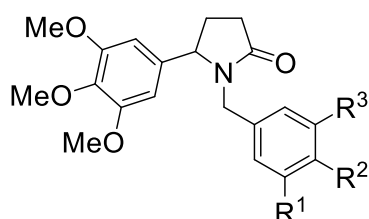
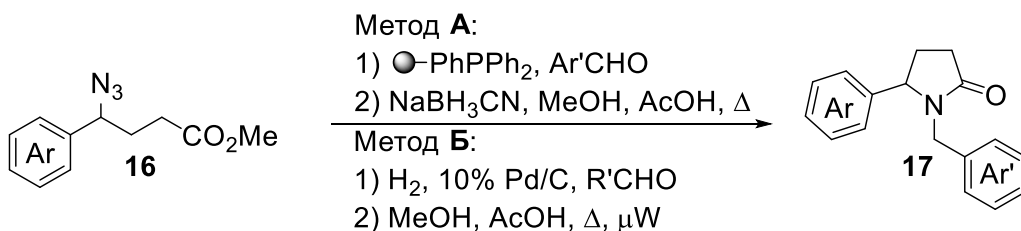
**Рис. 4.** Примеры 1,5-дизамещенных пирролидин-2-онов, проявляющих биологическую активность.

В ходе данной части работы для синтеза 5-арил-1-бензилпирролидонов **18** из  $\gamma$ -азидоэфиров **17** нами были разработаны два альтернативных подхода. Первый подход (метод **А**) включает получение иминов из азидов, трифенилфосфина и ароматических альдегидов по реакции Штаудингера/*aza*-Виттига с последующей восстановительной циклизацией полученного имиона в пирролидон при действии цианоборгидридом натрия (NaBH<sub>3</sub>CN) в присутствии уксусной кислоты в метаноле. Стоит отметить, что замена обычного трифенилфосфина полимерсвязанным реагентом приводит к более высоким выходам и более простому выделению пирролидонов **18**, хотя при этом снижается скорость промежуточной реакции образования иминофосфорана.

Второй подход (метод **Б**) основан на катализируемом палладием (10%), нанесенным на уголь, гетерофазном гидрировании азидов **16** в присутствии избытка ароматического альдегида с последующей кислотнокатализируемой 1,5-циклизацией с образованием  $\gamma$ -лактамов **17** (Схема

15). Сравнивая между собой два разработанных подхода, стоит заметить, что метод **Б** менее трудо- и времязатратен, что делает его более предпочтительным для получения пирролидонов. Структура соединения **17e** была однозначно доказана методом РСА (Рис. 5).

### Схема 15



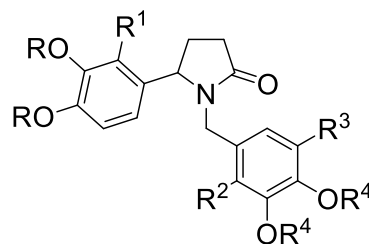
**17a**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= OMe, R<sup>3</sup>= H, 64% (**А**)

**17b**, R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>=-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, R<sup>3</sup>=H, 65% (**А**)

**17c**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= OMe, R<sup>2</sup>= H, 78% (**Б**)

**17d**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= OMe, 65% (**А**)

**17e**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= OMe, 67% (**А**)



**17f**, R= Me, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= OMe, R<sup>4</sup>= Me, 67% (**Б**)

**17g**, R= Me, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H, R<sup>3</sup>= OMe, R<sup>4</sup>= Me, 62% (**Б**)

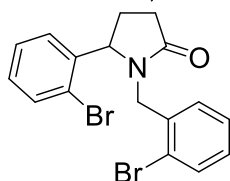
**17h**, R= Me, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 70% (**Б**)

**17i**, R= Me, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup>= -(CH<sub>2</sub>)- 70% (**А**)

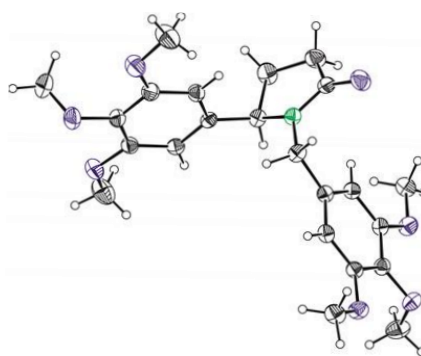
**17j**, R= Me, R<sup>1</sup>= OMe, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 70% (**Б**)

**17k**, R= Me, R<sup>1</sup>= OMe, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup>= -(CH<sub>2</sub>)- 70% (**Б**)

**17l**, R-R= -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>4</sup>= Me, 68% (**Б**)



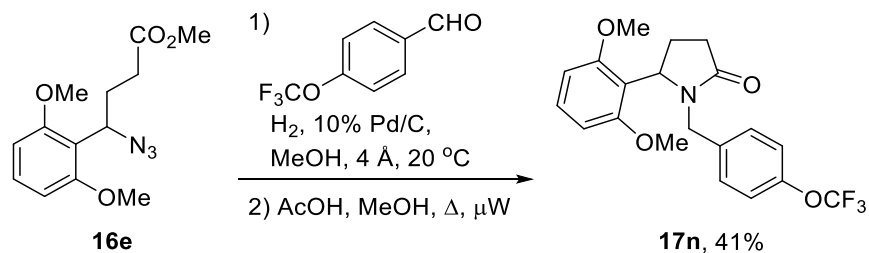
**17m**, 68% (**А**)



**Рис. 5.** Структура пирролидона **17e** (CCDC 1583329) по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Стоит отметить, что разработанный подход был использован для синтеза соединения **17n**, обладающего доказанной биологической активностью (Схема 16).

Схема 16



Из литературы известно, что синтезированный пирролидон **17n** является антагонистом орексиновых рецепторов на субмикромольном уровне [45], а некоторые его 4-замещенные производные проявляют активность на наномольном уровне [134]. Несмотря на умеренный выход **17n**, разработанный четырехстадийный метод получения данного соединения из ДА циклопропана более удобен, нежели оригинальный семистадийный метод синтеза из алкил пент-4-еноата [134].

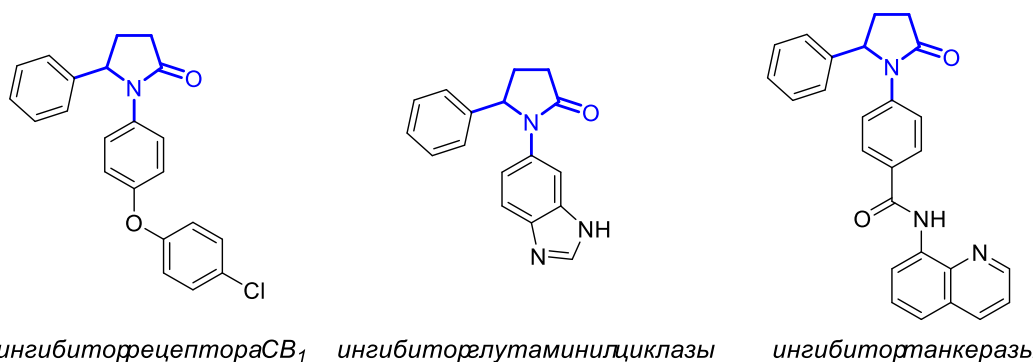
\*\*\*

Таким образом, в ходе этой части работы нами был разработан метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов из  $\gamma$ -азидоэфиров, образующихся при нуклеофильном раскрытии малого цикла ДА циклопропанов азидом натрия. Были предложены два альтернативных подхода к синтезу данного типа пирролидонов: первый основан на каскадном превращении азидоэфира, в котором последовательно реализуются реакция Штаудингера и восстановительная циклизация; второй включает восстановление азидокарбонильных соединений молекулярным водородом на палладии (10 мол.%), нанесенном на уголь, в присутствии избытка ароматического альдегида и последующую кислотнo-катализируемую циклизацию.

### 3.4 Синтез 1,5-дизамещенных пирролидонов на основе реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов анилинами и бензиламинами<sup>5</sup>

Фрагмент  $\gamma$ -лактама встречается во многих биологически активных молекулах. При этом, среди 1,5-диарилзамещенных пирролидонов известны, например, соединения, селективно ингибирующие глутаминил циклазу [135], рецептор CB1 [136, 137] и танкеразу [138] (Рис. 6).

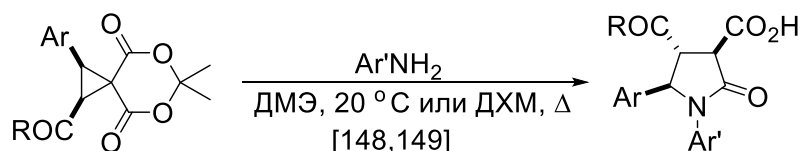
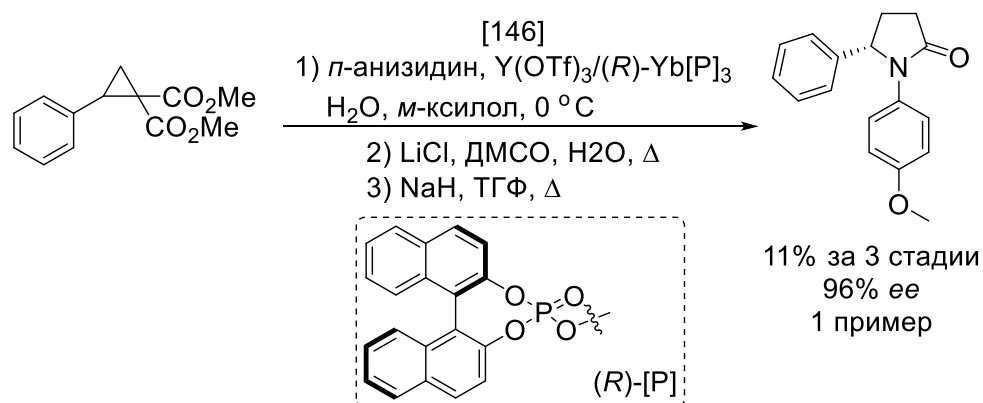
<sup>5</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **М.А. Boichenko**, A.Yu. Plodukhin, V.V. Shorokhov, D.S. Lebedev, A.V. Filippova, S.S. Zhokhov, E.A. Tarasenko, V.B. Rybakov, I.V. Trushkov, O.A. Ivanova // *Molecules* – **2022**. – V. 27. – N 23. – P. 8468–8488 (степень участия: 30%).



**Рис. 6.** Биоктивные молекулы, содержащие фрагмент  $\gamma$ -лактама.

Самый простой и общий подход к синтезу 1,5-дизамещенных пирролидин-2-онов может быть основан на прямом раскрытии ДА циклопропанов соответствующими первичными аминами, (анилинами, бензиламинами и др.). Реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов первичными аминами с образованием как ациклических, так и различных циклических продуктов, достаточно хорошо изучены [12, 55-57, 59, 64, 65, 67, 69, 71, 75, 78, 116, 139-149]. Однако описано всего лишь несколько примеров использования данной реакции для синтеза 1,5-функционализированных пирролидин-2-онов [55, 64, 65, 67, 71, 116, 146-149]. Обычно такие превращения рассматривались как постмодификации первичных ациклических продуктов [55, 67, 71, 116, 146]. В то же время, одностадийные способы получения пирролидонов либо имеют ограниченное применение [146], либо были реализованы на примере специфических субстратов [148, 149] (Схема 17).

**Схема 17**

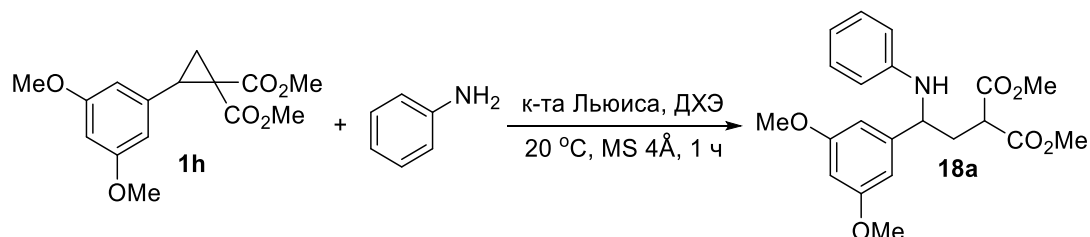


### 3.4.1. Синтез 1,5-диарилпирролидонов

Наше исследование мы начали с изучения реакции модельного циклопропана **1h** с анилином. При использовании анилинов в качестве нуклеофилов для раскрытия ДА

циклопропанов необходима активация кислотами Льюиса. На стадии оптимизации мы протестировали несколько доступных катализаторов, которые обычно используются для инициирования реакций ДА циклопропанов с N-нуклеофилами. Для каждого инициатора реакцию проводили в дихлорэтано (ДХЭ) при комнатной температуре в течение 1 часа (Схема 18, Таблица 3).

**Схема 18**



**Таблица 3.** Варьирование условий проведения реакции циклопропана **1h** с анилином<sup>a</sup>

№	К-та Льюиса	Загрузка, мол.%	Выход <b>18a</b> , % <sup>b</sup>
1	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	20	-
2	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	20	(78)
3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	10	(60) <sup>c</sup>
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	20	84
5	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	20	(80)
<b>6</b>	<b><math>\text{Y}(\text{OTf})_3</math></b>	<b>20</b>	<b>93</b>
7	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5	(21)
8	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	(50)
<b>9</b>	<b><math>\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}</math></b>	<b>20</b>	<b>92</b>
10	TfOH	20	-

<sup>a</sup> 0.2 М концентрация циклопропана **1h**

<sup>b</sup> Приведены выходы изолированных продуктов. Выходы, определенные по ЯМР приведены в скобках (гексаметилдисилоксан в качестве внутреннего стандарта)

<sup>c</sup> 0.03 М концентрация циклопропана **1h**

В результате мы обнаружили, что  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  не вызывает раскрытия малого цикла (Таблица 3, строка 1). В то же время в присутствии  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  и  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  циклопропан **1h** взаимодействовал с анилином с образованием ациклического продукта **18a** с хорошими выходами (Таблица 3, строки 2–5). Наилучшие результаты были достигнуты при использовании 20 мол%  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{Y}(\text{OTf})_3$ . В случае использования этих катализаторов аддукт **18a** был получен с выходом более 90% (Таблица 3, строки 6, 9). При этом попытки уменьшения количества  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  привели к снижению выхода продукта **18a** (Таблица 3, строки 7–9). При использовании кислоты Бренстеда, а именно TfOH, реакция не протекала вообще (Таблица

3, строка 10). Стоит особо отметить, что в случае всех рассмотренных кислот Льюиса в результате нуклеофильного раскрытия ДА циклопропана был получен только ациклический продукт **18a**. При этом циклизация в пирролидин-2-он при комнатной температуре не протекала вовсе.

Далее мы показали, что модельный продукт раскрытия ДА циклопропана анилином – соединение **18a** – при кипячении в метаноле с уксусной кислотой легко превращается в соответствующий пирролидон **19**. Вследствие наличия сложноэфирной группы у атома С(3) пирролидинового цикла это соединение получено в виде смеси двух диастереомеров. Далее пирролидон **19** без стадии хроматографической очистки, вводили в реакцию деалкоксикарбонилирования в *one pot* условиях. Для этого сначала проводили гидролиз сложноэфирной группы в водно-спиртовом растворе щелочи при комнатной температуре, а затем термическое декарбоксилирование при кипячении полученной кислоты в толуоле. Весь данный процесс является примером «телескопической» методики, когда выделение и очистка используются только на последней стадии. В результате пирролидон **20a** был синтезирован с помощью четырехстадийной процедуры, требующей хроматографической очистки только на последней стадии, с общим выходом 70% (Схема 19).

Разработанный процесс был использован для получения серии пирролидонов **20** (Схема 20). Данный подход оказался наиболее эффективным в случае циклопропанов, содержащих электронобогатые ароматические заместители. Для циклопропанов, в которых в качестве доноров выступают фенильная и *n*-толильная группы (**20j,k**), а также при наличии в ароматическом фрагменте ДА циклопропана или в анилине акцепторных заместителей (**20l,n,o**), этот метод позволяет получать целевые пирролидоны с хорошими выходами. При использовании циклопропанов, содержащих в качестве доноров стирильную или гетероарильную группу, пирролидоны **20** удалось получить с выходами от умеренных до хороших (**20r-u,w,x,y**).

Схема 19

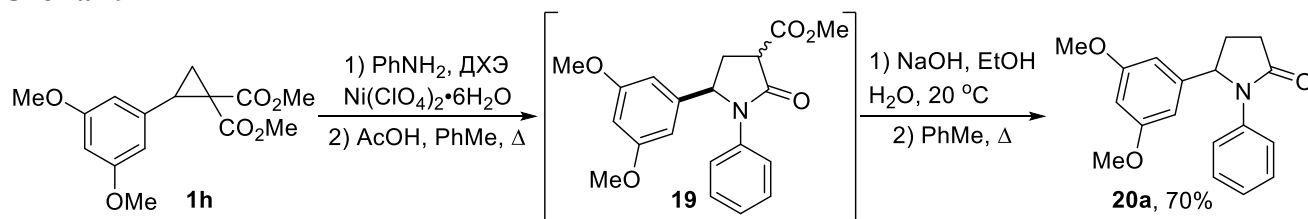
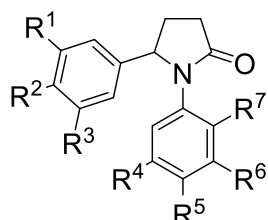
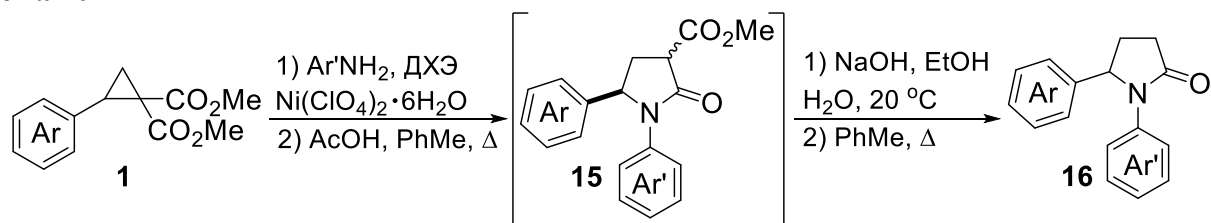
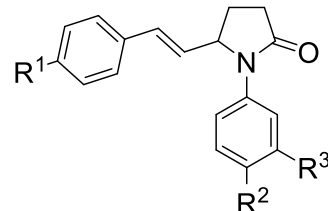


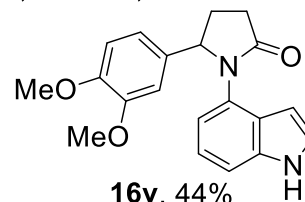
Схема 20



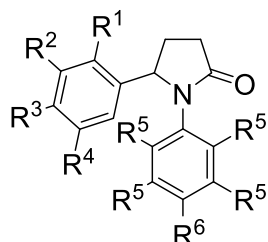
- 16a**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>= OMe, R<sup>6</sup>=R<sup>7</sup>= H, 74%  
**16b**, R<sup>1</sup>=R<sup>6</sup>=R<sup>7</sup>= H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>= OMe, 65%  
**16c**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= OMe, R<sup>2</sup>=R<sup>7</sup>= H, 70%  
**16d**, R<sup>1</sup>=R<sup>7</sup>= H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= OMe, 78%  
**16e**, R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>6</sup>=R<sup>7</sup>= H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>= OMe, 71%  
**16f**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= OMe, R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= H, R<sup>7</sup>= F, 79%  
**16g**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>6</sup>= H, R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>7</sup>= OMe, 65%  
**16h**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>7</sup>= H, R<sup>2</sup>= Br, R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= OMe, 62%  
**16i**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= H, R<sup>2</sup>= Cl, R<sup>4</sup>= F, 68%



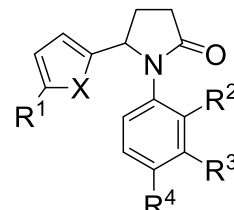
- 16r**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, 60%  
**16s**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= *t*-Bu, 67%  
**16t**, R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= H, 32%  
**16u**, R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>= OMe, 52%



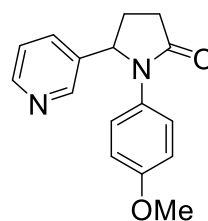
**16v**, 44%



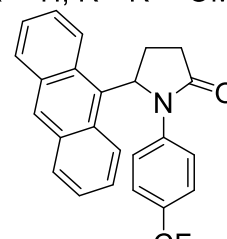
- 16j**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= H, 47%  
**16k**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>= H, R<sup>3</sup>= Me, R<sup>6</sup>= OMe, 45%  
**16l**, R<sup>1</sup>= NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= H, 41%  
**16m**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>= H, R<sup>3</sup>= CO<sub>2</sub>H, R<sup>6</sup>= OMe, 38%  
**16n**, R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>= H, R<sup>6</sup>= NO<sub>2</sub>, 64%  
**16o**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>= H, R<sup>4</sup>= Cl, R<sup>6</sup>= NO<sub>2</sub>, 43%  
**16p**, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= H, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>= OMe, 70%  
**16q**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>= OMe, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= F, 56%



- 16w**, X= S, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= Br, R<sup>4</sup>= Me, 58%  
**16x**, X= O, R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>= H, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>= OMe, 40%



**16y**, 33%

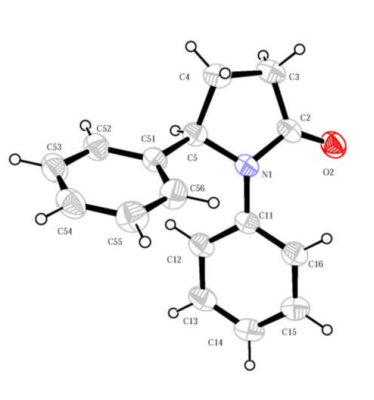


**16z**, 15%

<sup>a</sup> В качестве катализатора использовался Y(OTf)<sub>3</sub> (20 мол.%)

<sup>b</sup> Стадия раскрытия малого цикла проводилась при кипячении

Кроме того, мы продемонстрировали возможность масштабирования разработанного одnoreакторного метода синтеза 1,5-замещенных пирролидин-2-онов на примере соединения **20f**, полученного по реакции 3,4,5-триметоксифенилзамещенного ДА циклопропана (1.00 г, 3.08 ммоль) с 2-фторанилином (472 мг, 3.08 ммоль). При такой загрузке выход соединения **20f** составил 79% (841 мг).



**Рис. 7.** Структура пирролидона **20j** (CCDC 2180495) по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Стоит заметить, что представленные выходы пирролидонов **20** являются суммарными за четыре синтетические стадии. При этом зависимость полученных выходов от строения исходных соединений носит достаточно сложный характер. Например, известно, что ДА циклопропаны, содержащие электронообогащенные ароматические заместители, обычно более реакционноспособны и, соответственно, реагируют они быстрее по сравнению с другими циклопропанами. В то же время побочные процессы для такого рода субстратов также протекают быстрее, что в результате может привести к снижению выходов целевых продуктов. Для многостадийных процессов общее влияние заместителей на выход реакции носит комплексный характер и не может быть описано с помощью простой модели.

Например, умеренный выход пирролидона **20x**, полученного из высокореакционноспособного фурилзамещенного ДА циклопропана может быть обусловлен ацидофобностью фуранового цикла [150, 151]. В то же время пирролидон **20f**, полученный из ДА циклопропана, содержащего в ароматическом фрагменте три метоксильные группы, был получен с достаточно хорошим выходом 79%. Другие реакционноспособные ДА циклопропаны, в которых донором выступают производные тиенила и стирила, образовывали соответствующие пирролидоны **20w,r-u** с выходом около 60%. С другой стороны, менее реакционноспособные циклопропаны, в которых в качестве доноров выступают фенильная и *n*-толильная группы, дают соответствующие пирролидоны **20j,k** с выходами 47 и 45%. Строение соединения **20j** однозначно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа монокристаллов (Рис. 7). ДА циклопропаны, содержащие 2-нитрофенильную или 3-пиридильную группу при атоме С(2) малого цикла, дают соответствующие пирролидоны **20l,y** с низкими выходами. Однако выход пирролидона **20l** был улучшен благодаря замене  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  на  $\text{Y}(\text{OTf})_3$  в качестве катализатора (20 мол.%).

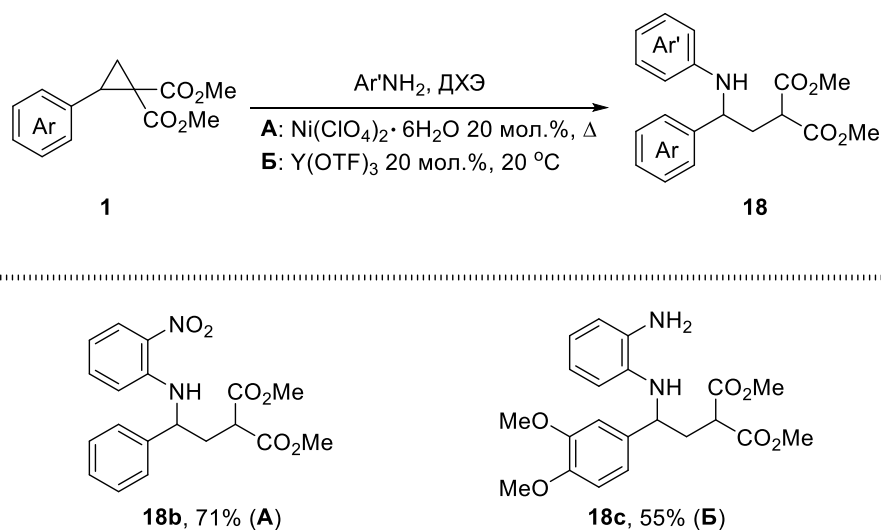
С другой стороны, анилины, содержащие как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители, в том числе фтор или бром в *орто*-положении, активно



вступали в реакцию. Исключением стал 4-нитроанилин, для которого стадия раскрытия малого цикла циклопропана происходила только при кипячении реакционной смеси в 1,2-дихлорэтано. При этом, несмотря на потенциальную способность анилинов выступать в качестве амбидентных нуклеофилов, в рассматриваемых превращениях атака трехчленного цикла происходит исключительно атомом азота без образования изомерных продуктов С-алкилирования электронобогатенного ароматического кольца анилина поляризованной формой ДА циклопропана по типу реакции Фриделя-Крафтса.

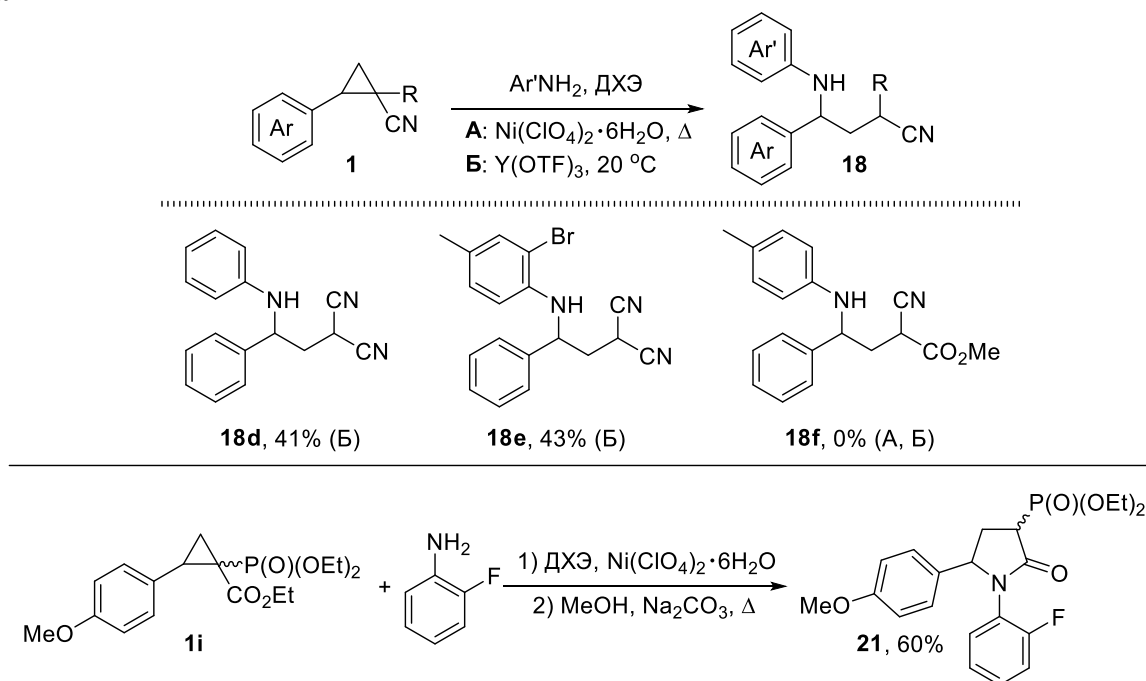
Отдельного упоминания заслуживают два особых случая использования в качестве нуклеофилов в реакции раскрытия *орто*-замещенных анилинов – *о*-нитроанилина и *о*-фенилендиамина. При использовании *о*-нитроанилина раскрытие малого цикла происходит в присутствии  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , но в более жестких условиях, а именно – при кипячении в ДХЭ в течение двух часов. Напротив, в катализируемой  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  реакции раскрытия ДА циклопропана 1,2-фенилендиамин при нагревании образуется неидентифицируемая смесь соединений, а при комнатной температуре она не доходит до конца. Однако *о*-фенилендиамин вступает в реакцию раскрытия при комнатной температуре при использовании в качестве катализатора  $\text{Y}(\text{OTf})_3$ . В обоих случаях аддукты **18b,c** в изученных условиях не удалось превратить в циклические продукты. По-видимому, реакции циклизации препятствует наличие заместителей в *орто*-положении арила в исходных молекулах (Схема 21).

Схема 21



С целью демонстрации общего характера разработанного подхода к получению 1,5-дизамещенных пирролидонов, ключевой стадией которого является нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов анилинами, мы ввели в эту реакцию циклопропановые субстраты, содержащие другие акцепторные группы, отличные от сложноэфирных (Схема 22).

## Схема 22

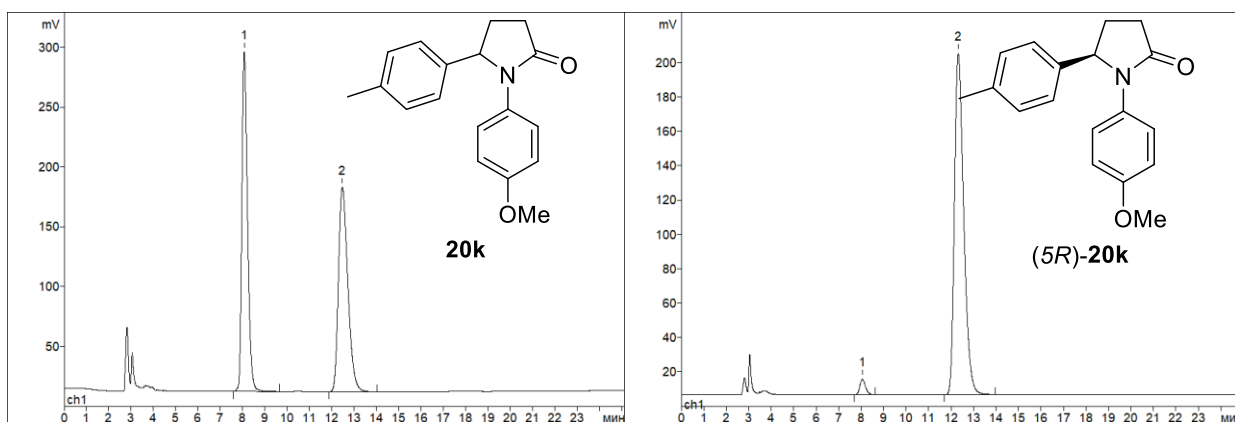
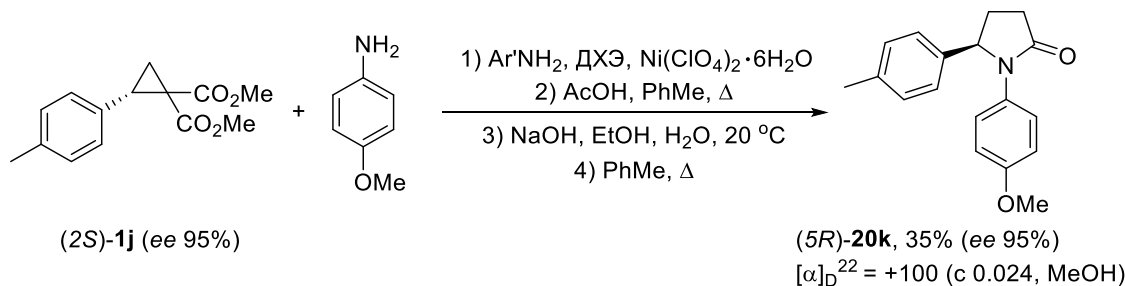


Взаимодействие циклопропана, содержащего в качестве акцепторов две нитрильные группы, с анилинами протекало при комнатной температуре в присутствии 25 мол.%  $\text{Y}(\text{OTf})_3$  в течение 4 дней. Полная конверсия этих субстратов потребовала значительно большего времени реакции по сравнению с соответствующими циклопропан-1,1-диэфирами. Несмотря на мягкие условия реакции, продукты **18d,e** были выделены с выходами 41 и 43% соответственно, что, по-видимому, связано с протеканием конкурентных побочных процессов, возникающих в результате одновременного присутствия в молекуле амино- и цианогрупп. К сожалению, нам не удалось подобрать условия для раскрытия циклопропана, полученного из метилового эфира цианоуксусной кислоты; ни повышение температуры, ни использование других кислот Льюиса ( $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  и  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) не привело ни к какому результату. В то же время ДА циклопропан **1i**, содержащий в качестве одного из акцепторов диэтоксифосфорильную группу, реагирует с анилинами при комнатной температуре в присутствии  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в течение 18 часов; образующийся продукт первичного раскрытия циклизуется в  $\gamma$ -пирролидон **21** при кипячении в метаноле со свежепрокаленным карбонатом натрия.

Поскольку пирролидоны **20** могут быть рассмотрены в качестве циклических аналогов ГАМК, высокий приоритет при разработке новых способов получения таких соединений отдается поиску реализации стереоселективного варианта изучаемых превращений. Мы показали, что разработанный метод позволяет получать энантиомерно обогащенные 1,5-дизамещенные пирролидоны: при введении в реакцию циклопропана (*2S*)-**1j** (*ee* 95%) он превращался в соответствующий  $\gamma$ -лактам (*5R*)-**20k** (*ee* 95%) (Схема 23) без потери

стереоинформации (Рис. 8)<sup>6</sup>. Данный результат служит аргументом в пользу S<sub>N</sub>2-подобного механизма раскрытия ДА циклопропанов анилинами в присутствии кислот Льюиса средней силы; в ходе последующих стадий (циклизации, омыления, декарбоксилирования) хиральный центр молекулы не затрагивается.

### Схема 23



№	Время удерживания, мин	Площадь, %
1	8.07	50.04
2	12.47	49.96

№	Врем удерживания, мин	Площадь, %
1	8.05	2.63
2	12.32	97.37

Рис. 8. Хроматограммы *rac*-**20k** и (5R)-**20k**, полученные методом ВЭЖХ на колонке с хиральным носителем.

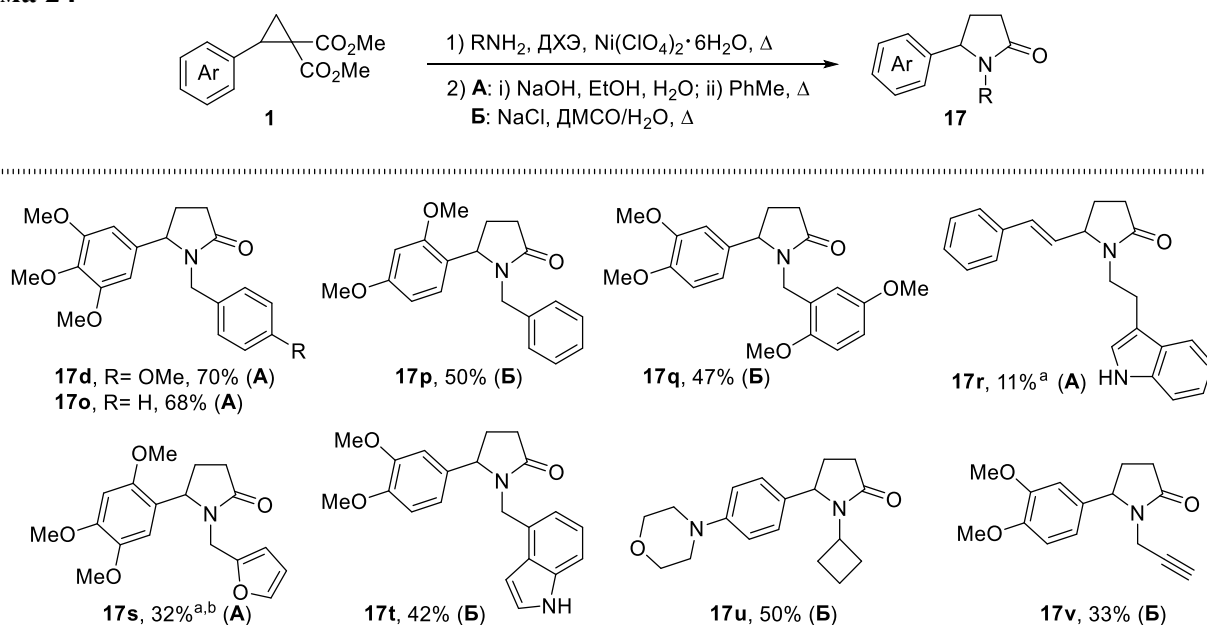
### 3.4.2. Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов бензиламинами

Описанный выше подход для синтеза 1-арилзамещенных пирролидонов **20** можно использовать также для раскрытия ДА циклопропанов бензиламинами с образованием 5-арил-1-бензилпирролидонов **17**. Известно, что бензиламины более нуклеофильны, чем соответствующие анилины. В результате, повышенная реакционная способность бензиламинов позволила с хорошими выходами синтезировать пирролидоны **17** их прямым взаимодействием с ДА циклопропанами **1** при кипячении раствора в дихлорэтане в присутствии Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. При этом циклизация с образованием лактама протекала самопроизвольно и не требовалось

<sup>6</sup> Анализ методом ВЭЖХ был выполнен с.н.с., к.х.н. Тарасенко Е.А. (химический факультет МГУ).

проведение дополнительной стадии в отличие от взаимодействия с анилинами. Далее мы использовали два метода деалкоксикарбонилирования полученных пирролидонов, содержащих сложноэфирную группу в положении 3 пятичленного цикла. Первый (метод **А**) включал щелочной гидролиз с последующим термическим декарбоксилированием по методике, разработанной для пирролидонов **20**. Второй подход (метод **Б**) был основан на использовании реакции Крапчо, деалкоксикарбонилирование протекало в водном ДМСО при микроволновом нагреве при 160 °С. В результате была получена небольшая серия пирролидонов **17**, содержащих различные заместители (Схема 24).

Схема 24



<sup>a</sup> Реакция включала лактамизацию при кипячении в толуоле (0.13 М) в присутствии  $\text{AcOH}$  (2 экв.)

<sup>b</sup> Реакция нуклеофильного раскрытия циклопропана проходила при комнатной температуре

Так, бензиламин и алкоксизамещенные бензиламины реагируют с циклопропанами, содержащими 3,4,5-триметоксифенильный, 3,4- и 2,4-диметоксифенильные заместители, с образованием соединений **17d,o,p,q** с выходами от 47 до 70%. С другой стороны, в результате реакции ДА циклопропанов с аминами, содержащими гетероароматические фрагменты, такие как фурфуриламин и (1*H*-индол-4-ил)метиламин, образовывали соответствующие пирролидоны **17s** и **17t** с выходами 32% и 42% соответственно. Кроме того, в рамках разработанного подхода мы показали возможность синтеза 1-алкил-5-арилпирролидонов из ДА циклопропанов и некоторых алифатических аминов. Установлено, что циклобутиламин и пропаргиламин могут быть использованы для синтеза пирролидонов **17u,v** хотя и с умеренными выходами, в данном случае требуется большее время проведения реакции на этапе раскрытия малого цикла. Напротив, триптамин давал соответствующий продукт **17r** с выходом всего 11%. При этом наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси. В случае взаимодействия в тех же условиях с ДА циклопропанами простых первичных алифатических аминов, таких как

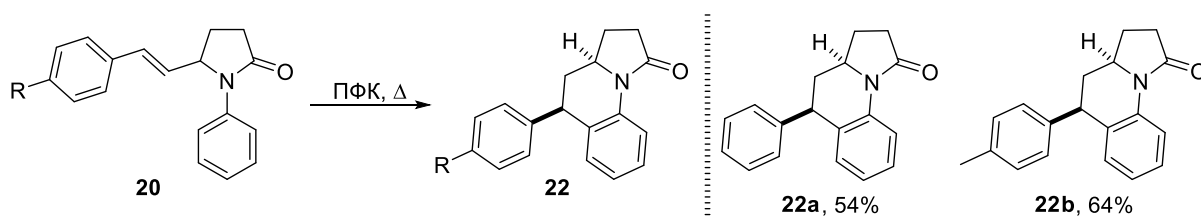
метиламин или этиламин (были использованы коммерчески доступные растворы аминов в метаноле), образовывалась смесь неидентифицируемых продуктов.

Отметим, что этот метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидонов комплементарен стратегии на основе раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом с последующей восстановительной конденсацией с альдегидами и циклизацией, но он проще в реализации и включает меньшее число стадий. Преимуществом подхода через генерацию имида может служить доступность широкого круга ароматических альдегидов в отличие от бензиламинов, что в результате открывает путь к широкой библиотеке биологически значимых замещенных  $\gamma$ -пирролидонов.

### 3.4.3. Синтез бенз[g]индолизидинов

1,5-Замещенные пирролидоны могут быть использованы в качестве исходных соединений в синтезе более сложных гетероциклических молекул в случае наличия в их составе необходимых реакционноспособных функциональных групп. Так, 1-арил-5-стирилпирролидин-2-оны **20** вступают в реакцию циклизации под действием полифосфорной кислоты при нагревании на масляной бане до 100 °С с образованием производных бенз[g]индолизидина **22** (Схема 25).

Схема 25



На основании данных спектров  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY и сравнения с литературными данными [152] для схожих соединений, было установлено, что атомы водорода у стереогенных центров обладают *цис*-конфигурацией (Рис. 9).

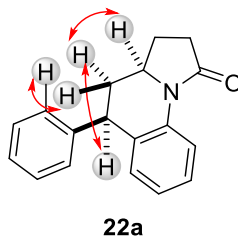


Рис. 9. Характеристичные отклики протонов в спектре NOESY соединения **22a**

\*\*\*

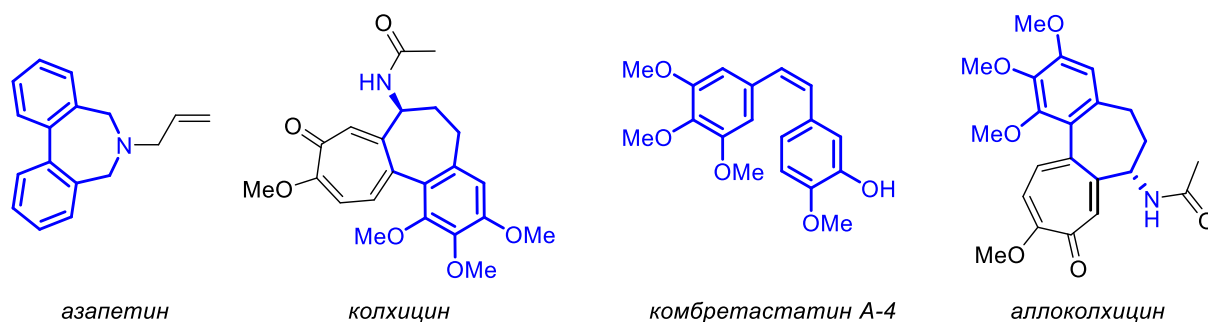
Таким образом, нами был разработан прямой путь синтеза фармакологически важных 1,5-замещенных пирролидин-2-онов из ДА циклопропанов, содержащих в своем составе сложноэфирную группу в качестве одного из акцепторных заместителей. Этот метод включает

катализируемое кислотами Льюиса нуклеофильное раскрытие ДА циклопропана первичными аминами (анилинами, бензиламинами и др.) с образованием  $\gamma$ -аминоэфиров с последующей их лактамизацией и деалкоксикарбонилированием, проводимыми в *in situ* варианте. Мы показали, что данная реакция имеет широкую область применения: в этом превращении могут участвовать разнообразные замещенные анилины, бензиламины и другие первичные амины, а также широкий спектр ДА циклопропанов, содержащих (гетеро)ароматические или алкенильные донорные группы и различные акцепторные заместители. В этом процессе ДА циклопропаны реагируют как 1,4-С,С-диэлектрофилы, в то время как амины выступают в роли 1,1-динуклеофилов. Также синтетический потенциал данного метода был продемонстрирован на примере синтеза энантиомерно обогащенного  $\gamma$ -лактама (*5R*)-**20j** из энантиомерно обогащенного ДА циклопропана. Полученные ди- и тризамещенные пирролидин-2-оны могут быть введены в последующие превращения с целью получения различных азотсодержащих полициклических гетероциклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии и фармакологии, таких, например, как производные бенз[*g*]индолизидина.

### 3.5. Синтез аллоколхициноидов<sup>7</sup>

Производные дибенз[*c,e*]азепина проявляют широкий спектр биологической активности, что привлекает к данному классу гетероциклических соединений интерес с точки зрения практической применимости во многих сферах. Данный полициклический скелет присутствует в сосудорасширяющем средстве *азапетине* [153], а также в широком спектре соединений, обладающих противовоспалительной [154], гиполипидемической [155, 156] и другими видами биологической активности [157-159]. Кроме того, дибенз[*c,e*]азепины использовались в качестве хиральных органокатализаторов в энантиоселективном синтезе [160, 161]. В то же время полиалкоксилированные производные дибенз[*c,e*]азепина являются структурными аналогами аллоколхицина – представителя класса колхициновых алкалоидов, используемых в качестве антираковых агентов [162-165], а также для лечения подагры [166], болезни Бехчета [167] и перикардита [168] благодаря способности ингибировать процесс полимеризации/деполимеризации белка тубулина [169] (Рис. 10). В связи с этим актуальной задачей является разработка новых эффективных методов получения производных дибенз[*c,e*]азепинов.

<sup>7</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Boichenko M.A.** Convenient approach to polyoxygenated dibenzo[*c,e*]pyrrolo[1,2-*a*]azepines from donor–acceptor cyclopropanes / **M.A. Boichenko**, O.A. Ivanova, I.A. Andreev, A.O. Chagarovskiy, I.I. Levina, V.B. Rybakov, D.A. Skvortsov, I.V. Trushkov // *Org. Chem. Front.* – **2018.** – V. 5. – N 18. – P. 2829–2834 (степень участия: 32%).



**Рис. 10.** Азапетин и колхициновые алкалоиды.

### 3.5.1. Синтез полизамещенных тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-онов из 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов

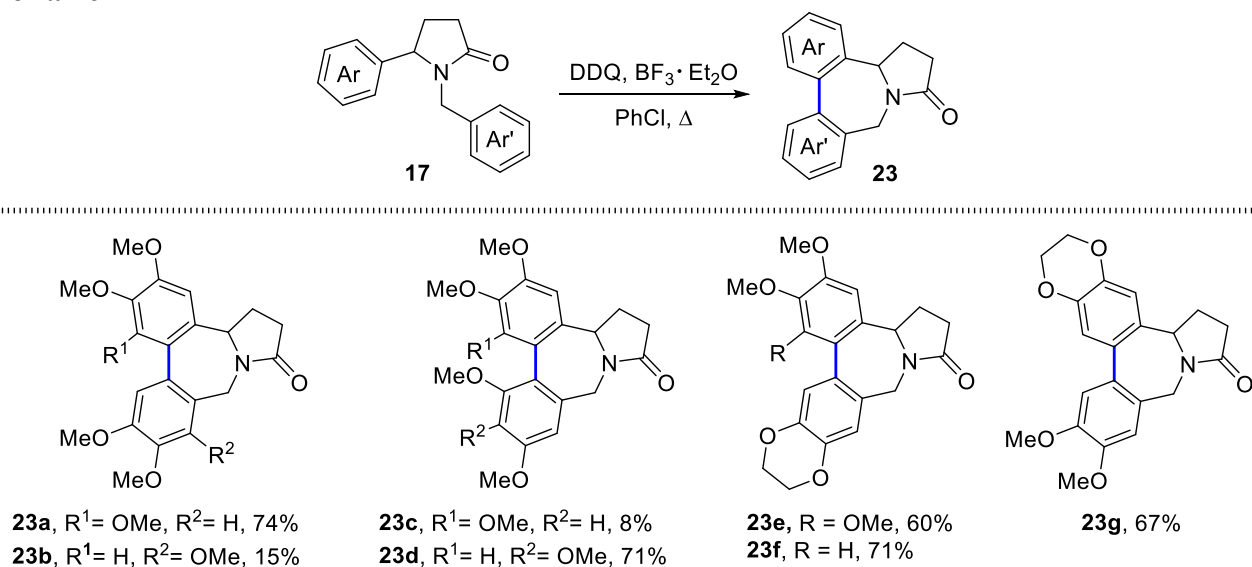
В рамках наших исследований, посвященных изучению новых подходов к синтезу азагетероциклических систем, на основе реакции раскрытия малого цикла ДА циклопропанов азануклеофилами, нами был разработан метод получения ранее малоизученных тетрациклических гетероциклов – 4b,5,6,7-тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов **23** из 5-арил-1-бензил-пирролидонов **17**.

В качестве исходных соединений нами были выбраны пирролидоны **17**, поскольку благодаря наличию двух электронобогатенных арильных фрагментов, целевые тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины могут быть получены в одну стадию в результате образования С-С связи между двумя ароматическими фрагментами в результате реакции окислительного ароматического сдвигания.

На основе литературных данных мы выбрали три окислительных системы, которые хорошо зарекомендовали себя в аналогичных превращениях [170-172]: 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) в присутствии эфира трифторида бора ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), (бис[трифторацетокси]иод)бензол (PIFA) в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и (диацетоксиид)бензол. В результате оптимизации условий реакции окислительного сочетания с использованием в качестве модельного субстрата пирролидона **17a**, было определено, что наибольший выход азепина **23** достигается при использовании в качестве окислительной системы DDQ с добавлением  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в сухом хлорбензоле при кипячении (Схема 26).

Стоит отметить, что в отличие от аналогичного ранее описанного внутримолекулярного арил-арильного сочетания, индуцированного окислительной системой DDQ/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  при комнатной температуре [172], для образования семичленного цикла в случае тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов **23** требовалось кипячение в хлорбензоле. По-видимому, такое различие в условиях, необходимых для окислительного кросс-сочетания, является следствием более жесткой тетрациклической структуры соединений **23** по сравнению с синтезированными ранее трициклическими системами.

## Схема 26



Использование комбинации DDQ и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в качестве окислительной системы для осуществления внутримолекулярного сочетания двух ароматических фрагментов в случае большинства изученных пирролидонов **17** позволило получить азепины **23** с выходами 60–74%. Однако в случае азепина **23c** выход составил 8%. Снижение выхода в данном случае может быть объяснено наличием заместителей в положениях C(3) и C(5) в обоих ароматических фрагментах исходного пирролидона **17c**, что приводит к стерическому напряжению в продукте **23c** и в переходном состоянии, ведущем к нему.

Строение и состав всех полученных соединений было установлено методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. При этом для азепинов **23** характерными сигналами в спектрах ЯМР являются сигналы водорода и углерода метиленовой группы  $\text{C}(9)\text{H}_2$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  атомам водорода этой группы соответствует спиновая система AX в виде двух дублетов  $\delta_{\text{H}}$  3.5–3.7 м.д. и 4.7–4.9 м.д. с константами спин-спиновой взаимодействия  $^2J$  13.0–14.0 Гц. Атом углерода той же группы в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  дает сигнал  $\delta_{\text{C}}$  42.2–45.0 м.д. Для ряда соединений было выполнено полное соотнесение сигналов к конкретным группам атомов и определена их связанность друг с другом с использованием двумерных методик ЯМР спектроскопии (HSQC  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ ). Об образовании продуктов **23** можно судить на основании характеристичных откликов в спектрах HMBC  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  (Рис. 11). При этом структура тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов **23a** и **23d** была однозначно определена методом PCA (Рис. 12).



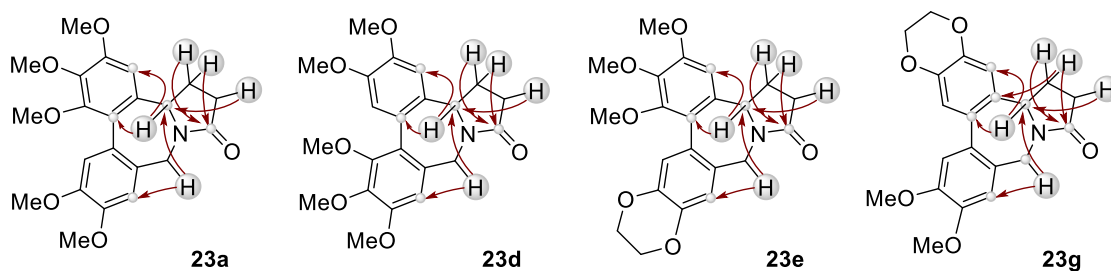


Рис. 2. Характеристичные отклики в спектрах HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  соединений **23a,d,e,g**.

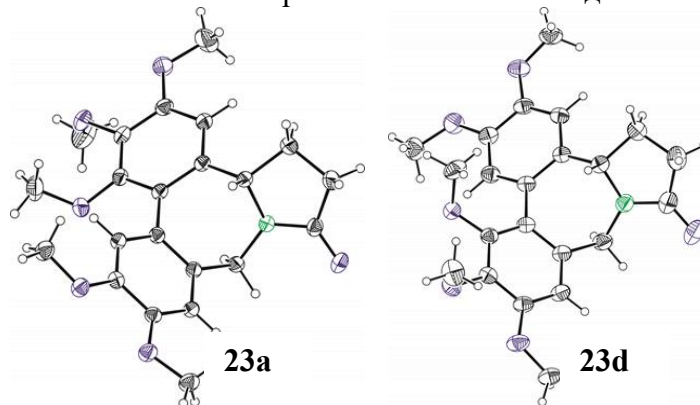
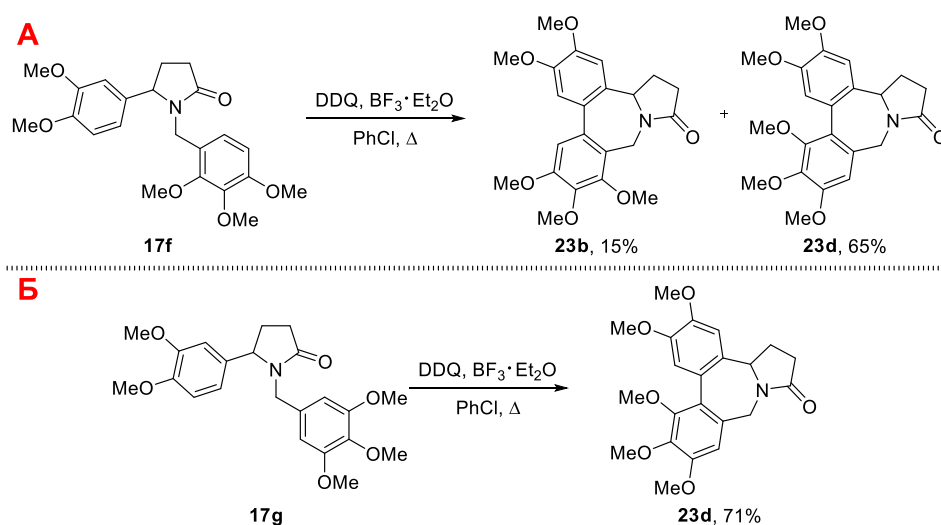


Рис. 3. Структуры азепинов **23a** (CCDC 1840912) и **23d** (CCDC 1840893) по данным PCA в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

### 3.5.2. Неожиданная перегруппировка, наблюдаемая в условиях окислительного ароматического сдваивания

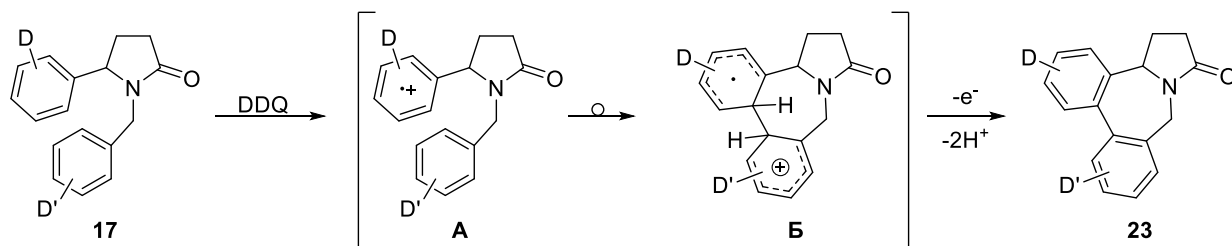
Необычный результат был получен при проведении окислительного кросс-сочетания в случае соединения **17f**: в реакционной смеси наблюдалось образование двух региоизомерных продуктов **23b** и **23d** (Схема 27, А). Анализ двумерных спектров ЯМР HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  показал, что основным продуктом является не ожидаемый азепин **23b**, а изомерный ему продукт **23d**, что было подтверждено с помощью встречного синтеза **23d** из пирролидона **17g** (Схема 27, Б).

#### Схема 27



Полученные результаты можно объяснить на основе аналогии с катион-радикальным механизмом, предложенным ранее для DDQ-индуцированной реакции Шолля [173] (Схема 28).

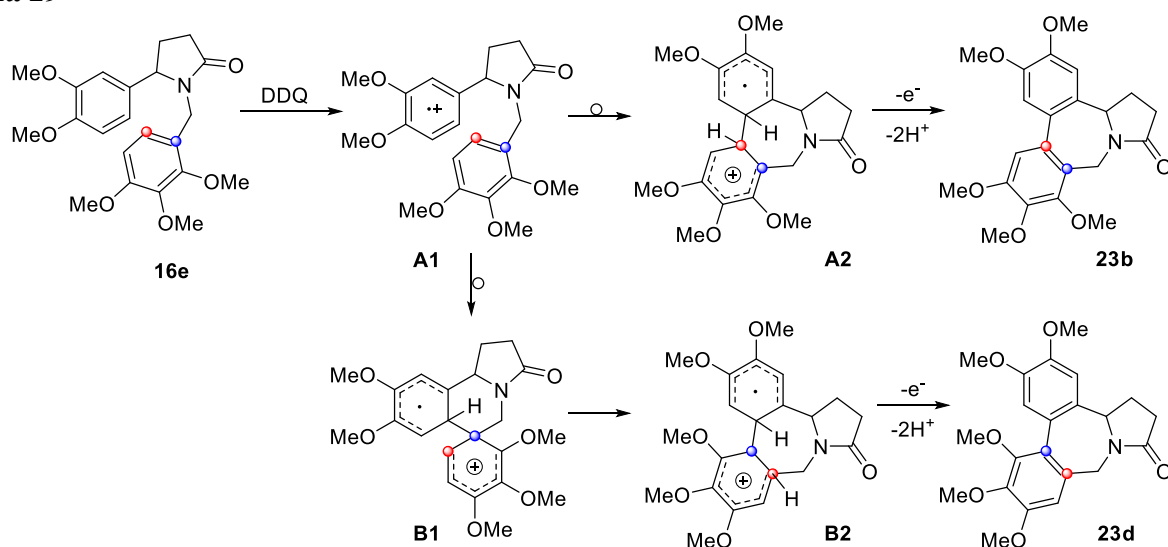
## Схема 28



В общем случае реакция окислительного сдвигания начинается с переноса электрона от более электронобогатого ароматического цикла к молекуле DDQ с образованием катион-радикала **A**. Далее взаимодействие двух ароматических фрагментов в **A** приводит к генерации дистонического катион-радикала **B**, который затем превращается в продукт **23** либо посредством последовательности ЕТ/РТ/РТ, либо – РТ/ЕТ/РТ (где ЕТ – перенос электрона, РТ – пренос протона).

Для объяснения полученных данных об образовании перегруппированного продукта нами был предложен следующий механизм реакции (Схема 29). Перенос электрона от одного из ароматических циклов к молекуле DDQ приводит к образованию катион-радикала **A1**, который атакует второй ароматический цикл либо по *орто*-положению с образованием дистонического катион-радикала **A2**, либо по *инсо*-положению с образованием **B1**. Интермедиат **B1** преобладает, поскольку он лучше стабилизирован за счет двух метокси-групп в 2,3,4-триметоксибензильном фрагменте по сравнению с **A2**, где стабилизацию обеспечивает лишь одна метокси-группа. Сдвиг алкильной группы в **B1** ведет к образованию нового дистонического катион-радикала **B2**, который превращается в **23d** за счет последовательных переноса электрона и переноса протонов. В свою очередь, схожим образом **A2** превращается в продукт **23b**.

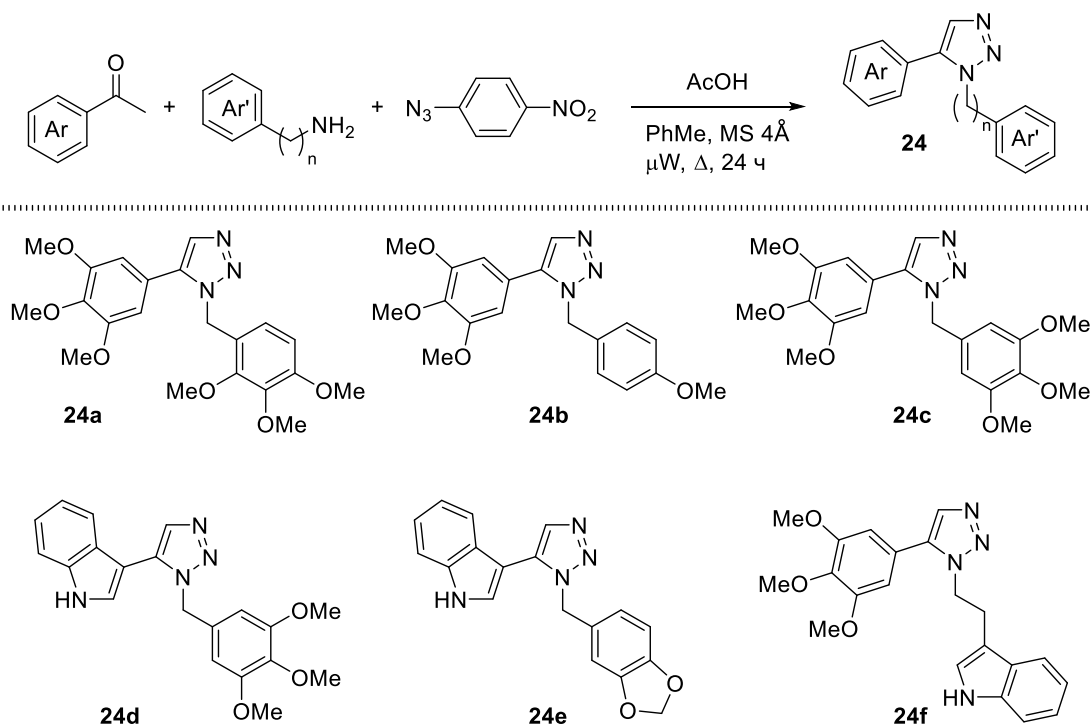
## Схема 29



### 3.5.3. Определение условий протекания перегруппировки, наблюдаемой в условиях окислительного ароматического сдвигания, на примере 5-арил-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазолов<sup>8</sup>

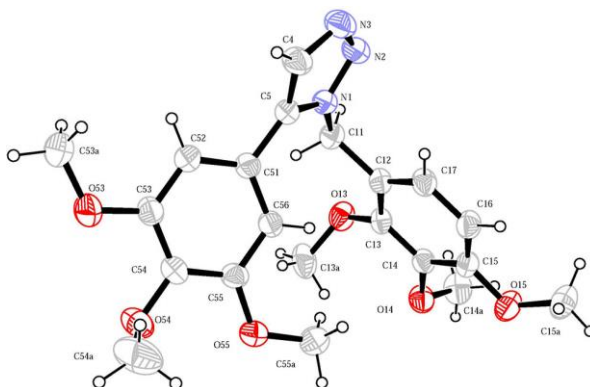
Для дальнейшего изучения синтетических возможностей реакции окислительного сочетания и найденной перегруппировки в качестве субстратов мы выбрали 5-арил-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазолы **24** благодаря их структурному сходству с азепинами **23**, которые давали два типа продуктов в результате внутримолекулярного окислительного кросс-сочетания двух ароматических фрагментов. Исходные триазолы **24** были синтезированы по недавно разработанной простой методике из легкодоступных ацетофенонов, арилалкиламинов и 4-нитрофенилазида [174] (Схема 30). При этом, строение соединения **24a** было однозначно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 13).

Схема 30



Однако в ходе работы было установлено, что для триазолов **24** ранее использованная для азепинов **23** окислительная система DDQ/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, а также комбинация FeCl<sub>3</sub> с *m*-хлорпербензойной кислотой (*m*-CPBA), оказались неэффективны для окислительной циклизации субстрата **24a** (Таблица 4, строки 1–3). В результате оптимизации мы нашли, что замена DDQ на [бис(трифторацетокси)иод]бензол (PIFA) позволяет осуществить окислительное

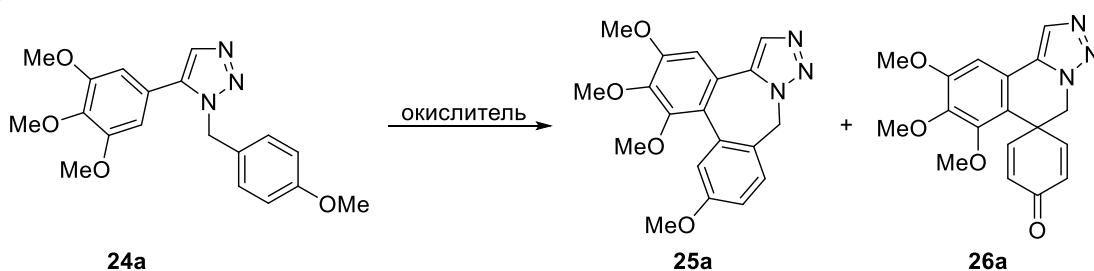
<sup>8</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Boichenko M.A.** Oxidative cyclization of 5-aryl-1-benzyl-1,2,3-triazoles bearing electron-rich aromatic groups: *ortho/ortho* and *ortho/ipso* coupling / **M.A. Boichenko**, K.V. Anisovich, M.S. Shad, S.S. Zhokhov, V.B. Rybakov, W. Dehaen, I.V. Truhskov, O.A. Ivanova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2021.** – V. 57. – N 7/8. – P. 817–822 (степень участия: 32%).



**Рис. 4.** Структура триазола **24a** (CCDC 2048342) по данным PCA в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

сочетание арильных групп в триазолах **24**. Тем не менее, одновременно с ожидаемым продуктом *орто-орто*-сочетания **25a**, образуется также спироциклический продукт **26a**, получающийся в результате *орто-uncso*-сочетания. Так, при обработке субстрата **24a** окислительной системой PIFA/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O при –40 °С и последующем нагревании до комнатной температуры из реакционной смеси были выделены продукты **25a** и **26a** в соотношении 1:1 (Таблица 4, строки 4,5). При варьировании температуры проведения реакции было выявлено, что *орто-uncso*-продукт **26a** образуется практически с количественным выходом при проведении реакции при –40 °С в течение 3 ч (Таблица 4, строка 6). С другой стороны, лучший выход соединения **25a** был достигнут при проведении реакции при комнатной температуре (Таблица 4, строка 7). Таким образом, *орто-uncso*-тетрагидроизохинолин **26a** является продуктом кинетического контроля, а тетрагидробензазепин **25a** – продуктом термодинамического контроля. Было установлено, что дальнейшее повышение температуры реакции до 120 °С не приводит к изменению хемоселективности реакции, но приводит к снижению выхода соединения **25a** (Таблица 4, строки 8–10).

### Схема 31



**Таблица 4**

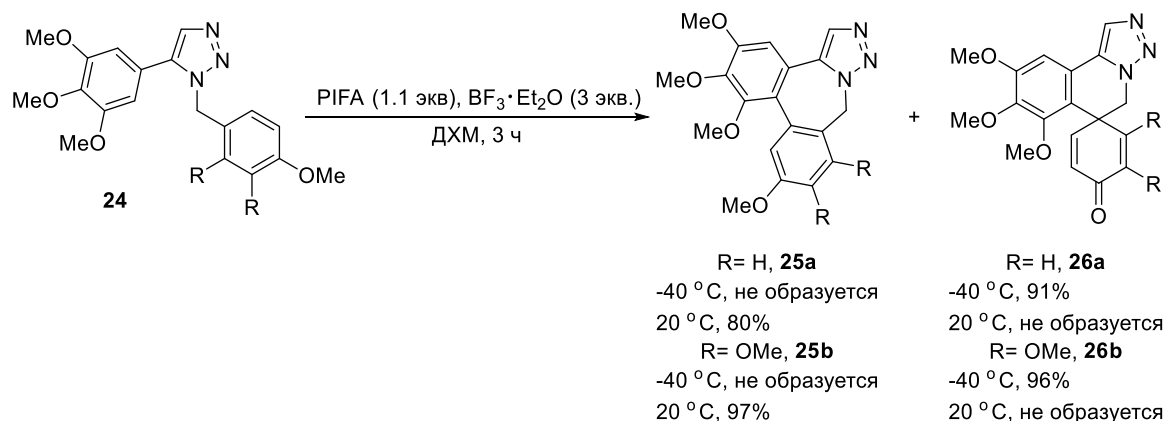
№	Растворитель (концентрация, М)	Окислитель (экв.)	Т, °С	Время, ч	Выход <b>25a</b> , %	Выход <b>26a</b> , %
1	PhCl (0.06)	DDQ/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.2:12)	131	3	-	-
2	PhCl (0.06)	DDQ/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	131	0.5	-	-

		(1.2:12)				
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	<i>m</i> -CPBA/FeCl <sub>3</sub> (1:0.1)	20	3	-	-
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	-40→20	3	46	46
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	-40→20	0.75	45	44
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	-40	3	-	96
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	20	3	97	-
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	83	3	85	-
9	PhCl (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	60	3	82	-
10	PhCl (0.1)	PIFA/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1:3)	120	3	79	-

С учетом полученных результатов, мы ввели триазолы **24** в реакцию окислительного кросс-сочетания с использованием в качестве окислительной системы PIFA/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O в ДХМ при различной температуре (Схема 32).

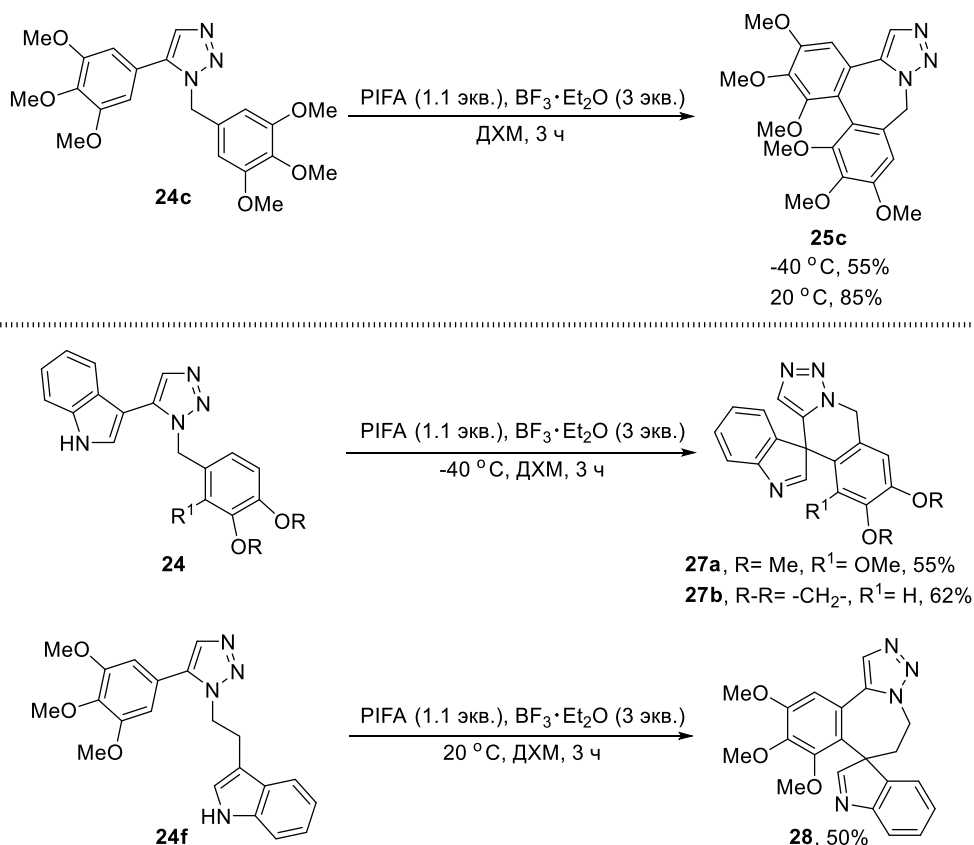
Для субстратов **24a,b** нам удалось добиться селективного образования одного из двух продуктов при варьировании температурного режима. Мы показали, что спиро-продукты **26** образуются в условиях кинетического контроля, а дибензотриазолоазепины **25** – в условиях термодинамического контроля. С другой стороны, в случае триазола **24c**, в котором для обоих ароматических фрагментов заместители направляют электрофильную атаку в *орто*-положение, наблюдалось образование исключительно продукта *орто-орто*-сочетания **25c** вне зависимости от температуры. Стоит отметить, что выход соединения **25c** значительно ниже, чем **25a** и **25b**. Данный результат может быть обусловлен значительным отталкиванием метокси групп в переходном состоянии. Данный эффект проявляется сильнее в случае окислительной циклизации подобного пирролидона **17e**, когда образование семичленного продукта не наблюдалось вовсе.

## Схема 32



В то же время, производные индола **24d-f**, склонные реагировать с электрофилами по положению C(3), в результате окисления давали только спиросочлененные продукты **27** и **28** (Схема 33). Данные результаты согласуются с предложенным нами механизмом, поскольку для соединений индола хорошо известна крайне высокая реакционная способность третьего положения. Строение полученных необычных спиросочлененных продуктов было доказано с помощью гетероядерной двумерной спектроскопии НМВС  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  (Рис. 13). При этом в результате наших исследований были пересмотрены результаты ранее опубликованной работы [175], и для соединений **27a,b** была определена правильная структура, содержащая два спиросочлененных фрагмента, а не семичленный цикл.

## Схема 33



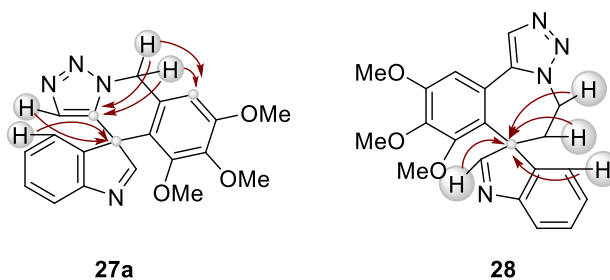
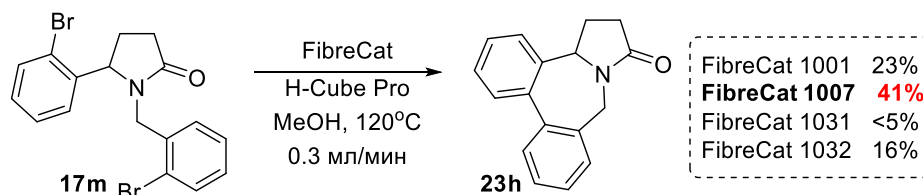


Рис. 5. Характеристичные отклики в спектрах HMBC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  соединения **27a** и **28**.

### 3.5.4. Синтез незамещенного тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-она<sup>9</sup>

Описанный ранее метод синтеза тетрагидро-7*H*-дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-онов **23** из пирролидонов **17**, основанный на реакции окислительного ароматического сдвигания, может быть применен в отношении субстратов, содержащих два электронобогатых ароматических фрагмента, что ограничивает использование данного метода. В то же время, когда вместо полиоксигенированных ароматических заместителей исходный пирролидон содержит атомы брома в *орто*-положениях обеих арильных групп (**17m**), дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин может быть получен в результате палладий-катализируемого кросс-сочетания двух ароматических фрагментов (Схема 34).

#### Схема 34



Продукт кросс-сочетания **23h** был получен с невысокими выходами при проведении реакции в проточном реакторе с использованием коммерчески доступных картриджей, содержащих палладиевые катализаторы (FibreCat 1001, 1007, 1031, 1032)<sup>10</sup>. Лучший результат был достигнут в случае использования картриджа FibreCat 1007, содержащего в качестве катализатора комплекс ацетата палладия(II) с нанесенным на полимер фенилдициклогексилфосфином.

\*\*\*

Таким образом, на данном этапе работы на основе внутримолекулярного окислительного кросс-сочетания 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов нами был разработан метод синтеза замещенных тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов. В ходе исследования было обнаружено, что эта реакция может сопровождаться необычной перегруппировкой. В тоже

<sup>9</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Boichenko M.A.** 4b,5,6,9-Tetrahydro-7*H*-dibenzo[*c,e*]pyrrolo[1,2-*a*]azepin-7-one / **M.A. Boichenko**, I.Yu. Babkin, S.G. Kobylskoy, A.O. Chagarovskiy, O.A. Ivanova, I.V. Trushkov // *MolBank* – 2019. – V. 2019. – N 2. – M1061 (степень участия: 30%).

<sup>10</sup> Реакции в потоке были проведены в исследовательской группе под руководством н.с., к.х.н. И.Ю. Бабкина

время, при изучении процесса, протекающего в условиях реакции окислительного ароматического сочетания на примере производных 1,2,3-триазола было показано, что в ходе реакции может образовываться продукт либо *орто-орто-*, либо *орто-инсо-*сочетания в зависимости от температуры проведения реакции и от природы ароматических заместителей в исходном триазоле.

### 3.6. Тестирование биологической активности<sup>11</sup>

Для того, чтобы продемонстрировать практическую значимость полученных в ходе данной работы соединений, некоторые из них были протестированы на предмет наличия биологической активности.

Так, в случае пирролидонов **17** и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов **23**, для ряда соединений с помощью МТТ-теста была оценена цитотоксичность по отношению к различным клеточным линиям НЕК-293, МСF-7, А549, РС3, VА13<sup>12</sup> (Таблица 5).

**Таблица 5.** Результаты исследования цитотоксичности для соединений **17** и **23**.

Соединение	IC <sub>50</sub> , μM				
	НЕК-293	МСF-7	А549	РС3	VА13
<b>17a</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>17b</b>	59.2	83.9	89.2	>100	50.4
<b>17f</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>17h</b>	12.9	18.7	21.2	25.8	16.9
<b>17i</b>	27.1	36.1	46.7	48.0	32.7
<b>17j</b>	44.3	52.0	75.2	54.3	62.4
<b>17k</b>	90	53.9	83.3	>>100	49.4
<b>23a</b>	31.1	100.1	>100	59.8	>100
<b>23c</b>	18.9	42.8	43.0	35.4	30.5

В результате исследования было показано, что некоторые соединения демонстрируют умеренную цитотоксичность (IC<sub>50</sub> 13–43 μM) по отношению к исследованным клеточным линиям.

Кроме того, соединения **20** и **22** были использованы в качестве модельных для разработки нового универсального экспресс-метода<sup>13</sup> определения связывания соединений

<sup>11</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Boichenko M.A.** Convenient approach to polyoxygenated dibenzo[*c,e*]pyrrolo[1,2-*a*]azepines from donor–acceptor cyclopropanes / **M.A. Boichenko**, O.A. Ivanova, I.A. Andreev, A.O. Chagarovskiy, I.I. Levina, V.B. Rybakov, D.A. Skvortsov, I.V. Trushkov // *Org. Chem. Front.* – **2018**. – V. 5. – N 18. – P. 2829–2834 (степень участия: 32%).

<sup>12</sup> Исследования биологической активности были проведены доц., к.х.н. Д.А. Скворцовым



различной структуры с тубулином. Данные соединения были выбраны благодаря их структурному сходству с различными лигандами тубулина, содержащими два (гетеро)ароматических цикла, в том числе полиалкоксизамещенные, связанные линкером. Разработанный метод позволяет не только делать предварительную оценку способности изучаемых соединений влиять на процесс образования и распада микротрубочек тубулина, но и определять, связываются ли эти соединения с колхициновым сайтом тубулина или с одним из других его сайтов. В рамках этого экспресс-теста было обнаружено, что соединения **20r** и **22a** эффективнее остальных могут связываться с колхициновым сайтом тубулина. Дальнейшее изучение показало, что эти соединения подавляют рост микротрубочек *in vitro* и ингибируют пролиферацию раковых клеток. На основании полученных результатов был сделан вывод, что 5-арилзамещенный тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинон можно рассматривать как новый фармакофор. Даже в отсутствие функциональных групп, обеспечивающих специфические взаимодействия, этот скаффолд связывается с колхициновым сайтом молекулы тубулина и тем самым способен препятствовать неконтролируемому делению клеток.

---

<sup>13</sup> Исследования биологической активности были проведены М.Н. Анисимовым в исследовательской группе под руководством с.н.с., д.ф.-м.н. Н.Б. Гудимчука

#### 4. Экспериментальная часть

Строение синтезированных соединений было определено с помощью методов одномерной ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) и двумерной спектроскопии ЯМР (HSQC, HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ). Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 500, Avance 600 и Agilent 400-MR при комнатной температуре; химические сдвиги  $\delta$  измеряли в м.д. по отношению к растворителю ( $^1\text{H}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.27$  м.д.;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta = 3.35$  м.д.; ДМСО- $d_6$ ,  $\delta = 2.50$  м.д.;  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta = 4.79$  м.д.;  $^{13}\text{C}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 77.0$  м.д.;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta = 49.9$  м.д.; ДМСО- $d_6$ ,  $\delta = 39.5$  м.д.). Сигналы обозначаются как с, синглет; д, дублет; т, триплет; м, мультиплет; к, квадруплет; д.д., дублет дублетов; д.д.д., дублет дублета дублетов; д.д.д.д., дублет дублета дублета дублетов; септ, септет; уш., уширенный. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) даны в герцах. ИК спектры записывали на Фурье-спектрометрах Thermo Nicolet IR200 и Infracum FT-801. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборах Bruker micrOTOF-QTM ESI-TOF и Thermo Scientific\* LTQ Orbitrap. Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108. Температуры плавления измерены на приборе Electrothermal 9100. Реакции с микроволновым облучением проводили в реакторах Monowave 300 или Monowave 200 фирмы Anton Paar в герметичных реакционных сосудах. Реакции в потоке проводили на приборе ThalesNano H-Cube с использованием ВЭЖХ насоса для прокачки реакционной смеси (0.3 мл/мин). Реакции проводили в коммерчески доступных реакторах CatCarts с использованием соответствующих катализаторов (FibreCat 1001, FibreCat 1007, FibreCat 1032). Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре STOE STADI VARI PILATUS-100K. Структуры были разрешены прямыми методами. Все расчеты были проведены с использованием программных набором SHELXT и SHELXL-1514. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем (силикагель 60, F254); выявление производили УФ-лампой (254 или 365 нм). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш, Merck). Измерение углов оптического вращения осуществляли с помощью поляриметра Krüss P8000. Энантиомерная чистота оптически активных соединений была определена методом ВЭЖХ на хроматографе Hitachi LaChrome Elite-2000 с использованием колонки с хиральным носителем Daicel Chiralpac AD-H (0.46×25 см) и смеси гептан-изопропанол (80:20, 1 мл/мин) в качестве элюэнта при комнатной температуре. Определение пиков осуществлялось с помощью УФ детектора при 219 нм.

Все реакции проводились в свежеперегнанных и высушенных растворителях. Коммерчески доступные реактивы использовались без дополнительной очистки. Циклопропаны **1** были получены по двухстадийному методу, включающему реакции Кневенагеля и Кори-Чайковского из соответствующих альдегидов [100, 176]. *n*-Нитрофенил

азид был получен в соответствии с описанной методикой получения diaзосоединений [177] и был очищен перекристаллизацией. Все использовавшиеся в работе циклопропаны **1**, кроме **1a-c**, и соответствующие им алкилиденмалонаты являются ранее описанными соединениями [28, 176, 178-187]. Вещества **2a** [124], **2b-d** [122], **4a** [131], **6** [131], **16a,b** [28, 42], **16e** [44], **17n** [44], **17p** [188], **20e** [189], **20j** [190, 191], **20y** [189], **24b** [192], **24c,e,f** [175], **24d** [193], **25c** [175] являются ранее описанными соединениями. Физико-химические характеристики описанных соединений совпадают с литературными данными.

#### Диметилловый 2-(антрацен-9-илметилен)малоновой кислоты

Сухой ТГФ (23 мл) по каплям медленно прибавляли к раствору  $\text{TiCl}_4$  (1.1 мл, 10.0 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (2.4 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. К полученной смеси добавляли антрацен-9-карбальдегид (1.00 г, 4.85 ммоль) и диметил малонат (555 мкл, 4.85 ммоль), после чего прикапывали раствор пиридина (1.6 мл, 19.9 ммоль) в безводном ТГФ (1.3 мл) и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Далее реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на ночь, затем выливали в насыщенный раствор  $\text{NaCl}$  (40 мл). ТГФ упаривали на роторном испарителе, полученный остаток экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривали при пониженном давлении. Конечный продукт был выделен перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход: 1.4 г (90%); оранжевое твердое вещество; т.пл. 129–130 °С;  $R_f = 0.58$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.71 с (1H, CH), 8.45 с (1H, Ar), 8.04–7.98 м (4H, Ar), 7.54–7.45 м (4H, Ar), 3.99 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.18 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 165.2, 164.1, 144.0 (2×C), 132.1, 130.9, 128.7 (2×C), 128.6 (2×C), 128.3, 127.5, 126.2 (2×C), 125.4 (2×C), 125.1 (2×C), 52.8, 52.0. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 343.0945 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$ . Вычислено 343.0941.

#### Диметилловый эфир 2-(2,4,5-триметоксибензилиден)малоновой кислоты

К раствору 2,4,5-триметоксибензальдегида (5.0 г, 25.5 ммоль) и диметил малоната (2.92 мл, 25.5 ммоль) в толуоле (8.5 мл) добавляли уксусную кислоту (292 мкл, 5.1 ммоль) и пиперидин (252 мкл, 2.55 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка до прекращения отделения воды (1 ч). После охлаждения к реакционной смеси прибавляли этилацетат (8.5 мл) и промывали водой (3×10 мл). Органическую фракцию сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента. Выход 7.0 г (89%); бледно-желтое масло. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.03 с (1H, CH), 6.89 с (1H, Ar), 6.43 с (1H, Ar), 3.86 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.77 с (6H,  $2\times\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 167.8 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 165.0 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 154.1 (C, Ar), 152.7 (C, Ar), 143.0 (C, Ar), 137.8 (CH, Ar), 122.3 (C, Ar), 113.2 (C, Ar), 111.6 (CH, Ar), 96.5 (CH, Ar), 56.2 ( $2\times\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.2 ( $2\times\text{CH}_3\text{O}$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3006, 2948, 1726, 1710, 1596, 1599, 1522, 1478, 1469, 1446, 1434, 1257, 1224, 1209, 1189, 1175, 1131, 1069, 1047. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 333.0944  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_7^+$ . Вычислено 333.0945.

### *Общий метод синтеза диметилowych эфиров 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот 1*

К суспензии гидроксида натрия (1.2 экв.) в сухом ДМФА (0.5 М) в атмосфере аргона добавляли триметилсульфоний йодид одной порцией (1.2 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 45 минут. К полученной смеси прикапывали алкен (1 экв.) в ДМФА (0.5 М) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония со льдом и экстрагировали этилацетатом ( $3\times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором хлорида натрия ( $7\times 10$  мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Далее растворитель упаривали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента.

**Диметил 2-(антрацен-9-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (1a)** был получен из диметилового эфира 2-(антрацен-9-ил)малоновой кислоты (823 мг, 2.57 ммоль), гидроксида натрия (60% суспензия в минеральном масле; 142 мг, 3.55 ммоль), триметилсульфоний йодида (649 мг, 2.95 ммоль) и ДМФА (3.1 мл) по общей методике (время реакции составило 2 часа). Выход: 618 мг (72%); вязкое оранжевое масло;  $R_f = 0.44$  (петролейный эфир : этилацетат; 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.53–8.44 м (2H, Ar), 8.38 с (1H, Ar), 8.02–7.95 м (2H, Ar), 7.53–7.50 м (2H, Ar), 7.48–7.44 м (2H, Ar), 3.97 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.89 д.д. ( $^3J = 9.4$  Гц,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 2.89 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.44 д.д. ( $^2J = 4.6$  Гц,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 д.д. ( $^2J = 4.6$  Гц,  $^3J = 9.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 170.4, 167.6, 131.6, 131.1 ( $2\times\text{C}$ ), 130.9, 129.3, 128.5, 127.4, 127.3, 125.5 ( $2\times\text{C}$ ), 125.1, 125.0, 124.8, 124.7, 53.0, 51.7, 36.5, 28.4, 24.1. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3496, 3026, 3005, 2953, 2921, 2851, 2755, 2389, 2294, 2192, 2103, 2209, 1959, 1914, 1732, 1665, 1603, 1550, 1522, 1496, 1437, 1384, 1346, 1268, 1181, 1147, 1077, 1020. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 357.1094  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$ . Вычислено 357.1097.

**Диметил 2-(2,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (1b)** был получен из диметилового эфира 2-(2,4,5-триметоксибензилиден)малоновой кислоты (2.22 г, 6.9 ммоль), гидрида натрия (60% суспензия в минеральном масле; 329 мг, 8.2 ммоль), триметилсульфоксоний иодида (1.81 г, 8.2 ммоль) и ДМФА (16 мл) по общему методу (время реакции составило 2 часа). Выход: 1.38 г (60%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 109–110 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.50 с (1H, Ar), 6.45 с (1H, Ar), 3.84 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.77 с (6H,  $2\times\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.37 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.26 д.д. ( $^3J = 9.4$  Гц,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 2.13 д.д. ( $^2J = 5.2$  Гц,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71 д.д. ( $^2J = 5.2$  Гц,  $^3J = 9.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 170.3 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 167.2 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 153.5 (C, Ar), 148.8 (C, Ar), 142.2 (C, Ar), 114.1 (C, Ar), 111.9 (CH, Ar), 97.1 (CH, Ar), 56.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 36.2 (C), 28.3 (CH), 19.0 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2926, 2950, 2841, 1721, 1515, 1471, 1440, 1431, 1401, 1318, 1294, 1276, 1211, 1123, 1030. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 347.1098 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_7^+$ . Вычислено 347.1101. Найдено, %: C, 59.16; H, 6.05.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$ . Вычислено, %: C, 59.25; H, 6.22.

**Диметил 2-[4-(метилсульфанил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат (1c)** был получен из диметилового эфира 2-[4-(метилсульфанил)бензилиден]малоновой кислоты (1.5 г, 5.6 ммоль), гидрида натрия (60% суспензия в минеральном масле; 271 мг, 6.8 ммоль), триметилсульфоксоний иодида (1.49 г, 6.8 ммоль) и ДМФА (32 мл) по общему методу (время реакции составило 3 часа). Выход 1.12 г (71%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 58–59 °С;  $R_f = 0.70$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.12–7.06 м (4H, Ar), 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.36 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.15 д.д. ( $^3J = 9.2$  Гц,  $^3J = 8.1$  Гц, 1H, CH), 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 2.12 д.д. ( $^2J = 5.2$  Гц,  $^3J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 д.д. ( $^2J = 5.2$  Гц,  $^3J = 9.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 170.1 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 166.9 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 137.6 (C), 131.2 (C, Ar), 128.8 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 126.0 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 37.1 (C), 32.1 (CH), 19.1 ( $\text{CH}_2$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3\text{S}$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3022, 2944, 2951, 2921, 2846, 1729, 1599, 1497, 1436, 1332, 1284, 1217, 1131, 1092, 1017, 967. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 281.0835 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{S}^+$ . Вычислено 281.0842. Найдено, %: C, 60.29; H, 5.78.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C, 59.98; H, 5.75.

### **Общий метод синтеза 2-арилсукцинонитрилов 2**

К раствору циклопропана **1** (1 экв.) в сухом ДМСО (0.5 М) в виале в атмосфере аргона прибавляли нитрометан (5 экв.) и цианистый натрий (4 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь

выливали в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента.

**2-(3,4-Диметоксифенил)сукцинонитрил (2a)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (318 мг, 1.07 ммоль), цианистого натрия (212 мг, 4.32 ммоль), нитрометана (329 мг, 5.40 ммоль) и ДМСО (2.1 мл) по общему методу. Выход 101 мг (43%); бежевое твердое вещество;  $R_f = 0.58$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [124].

**2-(4-Метоксифенил)сукцинонитрил (2b)** был получен из диметил 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (356 мг, 1.35 ммоль), цианистого натрия (264 мг, 5.39 ммоль), нитрометана (409 мг, 6.72 ммоль) и ДМСО (2.6 мл) по общему методу. Выход 77 мг (30%); бледно-желтое масло;  $R_f = 0.80$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [122].

**2-(4-Метилфенил)сукцинонитрил (2c)** был получен из диметил 2-(4-метилфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (242 мг, 0.98 ммоль), цианистого натрия (190 мг, 3.88 ммоль), нитрометана (290 мг, 4.75 ммоль) и ДМСО (1.9 мл) по общему методу. Выход 43 мг (26%); желтое масло;  $R_f = 0.73$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [122].

**2-(4-Хлорфенил)сукцинонитрил (2d)** был получен из диметил 2-(4-хлорфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (240 мг, 0.90 ммоль), цианистого натрия (176 мг, 3.60 ммоль), нитрометана (272 мг, 4.48 ммоль) и ДМСО (1.8 мл) по общему методу. Выход 56 мг (33%); желтое масло;  $R_f = 0.69$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [122].

### ***Метод синтеза диметилвых эфиров 2-циано-2-(гет)арилэтилмалонатов 3***

**Метод А.** К раствору циклопропана в ГФИП (2 М) в сухой виале для микроволнового реактора в атмосфере азота прибавляли триметилсилилцианид (2 экв.) и  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (10 мол.%). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при  $80^\circ\text{C}$  в течение 7 часов, после

чего выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ).

**Метод Б.** К раствору циклопропана в ГФИП (2 М) в сухой виале в атмосфере азота прибавляли триметилсилилцианид (2 экв.) и  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (10 мол.%). Затем реакционную смесь перемешивали в течение указанного времени при указанной температуре, после чего выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ).

**Метод В.** В прокаленную колбу с обратным холодильником в атмосфере азота помещали циклопропан (1 экв.), триметилсилилцианид (2 экв.) и молекулярные сита (4 Å), затем к смеси добавляли раствор трифторметансульфоновой кислоты (10 мол%) в ГФИП (2 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ).

**Диметил 2-[2-циано-2-(3,4-диметоксифенил)этил]малонат (3а)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.68 ммоль), триметилсилилцианида (135 мг, 0.17 мл, 1.36 ммоль),  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (36 мг, 0.07 ммоль) и ГФИП (0.35 мл) по методу **А**. Выход 109 мг (50%); желтое масло;  $R_f = 0.57$  (петролейный эфир : этилацетат 4:1). Соединение **3а** также было получено из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.68 ммоль), триметилсилилцианида (135 мг, 0.17 мл, 1.36 ммоль),  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (36 мг, 0.07 ммоль) и ГФИП (0.35 мл) по методу **Б** при 0 °С в течение 1 часа. Выход 120 мг (55%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.89 д.д. ( $^3J = 8.3$  Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.87 д ( $^3J = 8.3$  Гц, 1H, Ar), 6.84 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 3.92 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.85 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 3.89 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.55 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 6.9$  Гц, 1H, CH), 2.54–2.44 м (2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.8 ( $\text{C}=\text{O}_2\text{Me}$ ), 168.7 ( $\text{C}=\text{O}_2\text{Me}$ ), 149.8 (C, Ar), 149.4 (C, Ar), 126.9 (C, Ar), 120.1 (CN), 120.0 (CH, Ar), 111.8 (CH, Ar), 110.5 (CH, Ar), 56.20 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.17 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.10 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.08 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.1 (CH), 34.9 (CH), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3095, 2956, 2841, 2241, 1751, 1736, 1595, 1518,

1440, 1344, 1259, 1242, 1146, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 322.1284  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{20}NO_6^+$ . Вычислено 322.1285. Найдено, %: С, 60.08; Н, 5.86; N, 4.32.  $C_{16}H_{19}NO_6$ . Вычислено, %: С, 59.81; Н, 5.96; N, 4.36.

Диметил 2-[2-циано-2-(2,3-дигидро[1,4]бензоксидин-6-ил)этил]малонат (**3b**) был получен из диметил 2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.68 ммоль), триметилсилилцианида (136 мг, 0.17 мл, 1.37 ммоль),  $V(C_6F_5)_3$  (40 мг, 0.078 ммоль) и ГФИП (0.35 мл) по методу *A*. Выход 105 мг (48%); желтое масло;  $R_f = 0.73$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.80 уш.д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, CH, Ar), 6.79 уш.д ( $^4J = 2.2$  Гц, 1H, CH, Ar), 6.73 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^4J = 2.2$  Гц, 1H, CH, Ar), 4.20 с (4H,  $CH_2O$ ), 3.71 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.70 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.80 д.д. ( $^3J = 7.7$  Гц,  $^3J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 3.47 д.д. ( $^3J = 7.7$  Гц,  $^3J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 2.45–2.33 м (2H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.7 ( $\underline{CO_2Me}$ ), 168.6 ( $\underline{CO_2Me}$ ), 144.1 (C, Ar), 143.8 (C, Ar), 127.4 (C, Ar), 120.4 (CH), 120.0 (CN), 118.0 (CH, Ar), 116.4 (CH, Ar), 64.38 ( $CH_2O$ ), 64.37 ( $CH_2O$ ), 53.00 ( $CH_3O$ ), 52.98 ( $CH_3O$ ), 48.9 (CH), 34.5 ( $CH_2$ ), 34.4 (CH). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3465, 2983, 2955, 2881, 2242, 1750, 1736, 1592, 1510, 1437, 1334, 1289, 1252, 1200, 1157, 1067, 1049, 921, 889. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 342.0953  $[M+Na]^+$ .  $C_{16}H_{17}NNaO_6^+$ . Вычислено 342.0948. Найдено, %: С, 60.00; Н, 5.03; N, 4.40.  $C_{16}H_{17}NO_6$ . Вычислено, %: С, 60.18; Н, 5.37; N, 4.39.

Диметил 2-[2-([1,3]бензодиоксол-5-ил)-2-цианоэтил]малонат (**3c**) был получен из диметил 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (150 мг, 0.54 ммоль), триметилсилилцианида (107 мг, 0.13 мл, 1.08 ммоль),  $V(C_6F_5)_3$  (28 мг, 0.055 ммоль) и ГФИП (0.27 мл) по методу *A*. Выход 30 мг (18%); бесцветное масло;  $R_f = 0.52$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Соединение **3c** также было получено из диметил 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (150 мг, 0.54 ммоль), триметилсилилцианида (107 мг, 0.13 мл, 1.08 ммоль),  $V(C_6F_5)_3$  (28 мг, 0.05 ммоль) и ГФИП (0.27 мл) по методу *B* при 20 °C в течение 26 часов. Выход 69 мг (42%). Соединение **3c** также было получено из диметил 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (150 мг, 0.54 ммоль), триметилсилилцианида (108 мг, 0.13 мл, 1.09 ммоль), трифторметансульфоновой кислоты (4.8 мкл, 0.05 ммоль) и ГФИП (0.27 мл) по методу *B*. Выход 45 мг (28%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.83 уш.д ( $^4J = 1.2$  Гц, 1H, Ar), 6.82 уш.д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.80 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^4J = 1.2$  Гц, 1H, Ar), 6.00 с (2H,  $OCH_2O$ ), 3.89 д.д. ( $^3J = 8.5$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 3.79 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.77 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.52 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^3J = 6.9$  Гц, 1H, CH), 2.51–2.41 м (2H,  $CH_2$ ).



Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.75 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 168.68 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 148.7 (C, Ar), 148.1 (C, Ar), 128.2 (C, Ar), 121.2 (CH, Ar), 120.0 (CN), 109.0 (CH, Ar), 107.9 (CH, Ar), 101.7 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 53.11 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.08 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.0 (CH), 34.9 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2917, 2849, 2242, 1736, 1611, 1505, 1510, 1437, 1334, 1289, 1252, 1200, 1157, 1067, 1049, 921, 889. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 328.0790  $[M+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_6^+$ . Вычислено 328.0792. Найдено, %: C, 59.13; H, 4.95; N, 4.34.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ . Вычислено, %: C, 59.02; H, 4.95; N, 4.59.

**Диметил 2-[2-циано-2-(3,4,5-триметоксифенил)этил]малонат (3d)** был получен из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.62 ммоль), триметилсилилцианида (122 мг, 0.15 мл, 1.23 ммоль),  $\text{V}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (32 мг, 0.06 ммоль) и ГФИП (0.31 мл) по методу **A**. Выход 43 мг (20%); желтое масло;  $R_f = 0.48$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Соединение **3j** также было получено из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.62 ммоль), триметилсилилцианида (122 мг, 0.15 мл, 1.23 ммоль) и  $\text{V}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (32 мг, 0.06 ммоль) в ГФИП (0.31 мл) по методу **B** при 70 °C в течение 26 часов. Выход 113 мг (52%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.52 с (2H, Ar), 3.90 т ( $^3J = 7.8$  Гц, 1H, CH), 3.87 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.83 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.78 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.75 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.56 т ( $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 2.49–2.45 м (2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.8 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 168.7 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 153.9 ( $2 \times \text{C}$ , Ar), 138.1 (C, Ar), 130.0 (C, Ar), 119.9 (CN), 104.5 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 61.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.4 ( $3 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 53.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.1 (CH), 35.5 (CH), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3002, 2953, 2842, 2241, 1752, 1738, 1593, 1510, 1463, 1435, 1426, 1336, 1242, 1153, 1128, 1052, 1006. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 374.1203  $[M+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7^+$ . Вычислено 374.1210. Найдено, %: C, 58.10; H, 6.13; N, 3.64.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ . Вычислено, %: C, 58.11; H, 6.02; N, 3.99.

**Диметил 2-[2-циано-2-(2,4,6-триметоксифенил)этил]малонат (3e)** был получен из диметил 2-(2,4,6-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.62 ммоль), триметилсилилцианида (122 мг, 0.154 мл, 1.23 ммоль),  $\text{V}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (32 мг, 0.06 ммоль) и ГФИП (0.31 мл) по методу **B** при комнатной температуре в течение 17 часов. Выход 152 мг (70%); желтое масло;  $R_f = 0.52$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.01 с (2H, Ar), 4.31 д.д. ( $^3J = 9.3$  Гц,  $^3J = 6.5$  Гц, 1H, CH), 3.70 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.69 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.63 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.54 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.18 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^3J = 6.8$  Гц, 1H, CH), 2.47 д.д.д. ( $^2J = 13.8$  Гц,  $^3J = 8.1$  Гц,  $^3J = 6.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 д.д.д. ( $^2J = 13.8$  Гц,  $^3J = 9.3$  Гц,  $^3J = 6.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.0 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 168.8

(CO<sub>2</sub>Me), 161.7 (C, Ar), 158.6 (2×C, Ar), 120.3 (CN), 101.9 (C, Ar), 90.8 (2×CH), 56.6 (2×CH<sub>3</sub>O), 56.3 (CH<sub>3</sub>O), 53.0 (CH<sub>3</sub>O), 52.6 (CH<sub>3</sub>O), 49.1 (CH), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3002, 2954, 2839, 2240, 1752, 1736, 1612, 1515, 1439, 1401, 1347, 1318, 1279, 1210, 1156, 1118, 1032. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 374.1202 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>7</sub><sup>+</sup>. Вычислено 374.1210. Найдено, %: C, 57.95; H, 6.08; N, 3.85. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено, %: C, 58.11; H, 6.02; N, 3.99.

**Диметил 2-[2-циано-2-(4-метоксифенил)этил]малонат (3f)** был получен из диметил 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.83 ммоль), триметилсилилцианида (165 мг, 0.21 мл, 1.67 ммоль), В(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (39 мг, 0.076 ммоль) и ГФИП (0.38 мл) по методу *A*. Выход 114 мг (52%); желтое масло;  $R_f = 0.85$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.23 уш.д (<sup>3</sup>J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 6.87 уш.д (<sup>3</sup>J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 3.89 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, <sup>3</sup>J = 7.4 Гц, 1H, CH), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.71 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.50 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, <sup>3</sup>J = 6.9 Гц, 1H, CH), 2.50–2.37 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.7 (CO<sub>2</sub>Me), 168.6 (CO<sub>2</sub>Me), 159.7 (C, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 126.2 (C, Ar), 120.1 (CN), 114.7 (2×CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>O), 53.0 (2×CH<sub>3</sub>O), 48.9 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3005, 2954, 2840, 2241, 1751, 1736, 1612, 1514, 1437, 1306, 1254, 1180, 1157, 1032. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 309.1445 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 309.1445. Найдено, %: C, 61.86; H, 6.01; N, 4.78. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C, 61.85; H, 5.88; N, 4.81.

**Диметил 2-(2-циано-2-[4-(метилсульфанил)фенил]этил)малонат (3g)** был получен из диметил 2-[4-(метилсульфанил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (160 мг, 0.57 ммоль), триметилсилилцианида (131 мг, 0.16 мл, 1.32 ммоль), трифторметансульфоновой кислоты (10 мкл, 0.115 ммоль) и ГФИП (0.28 мл) по методу *B* при 50 °C. Выход 89 мг (51%); бесцветное масло;  $R_f = 0.64$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.23 уш.с (4H, Ar), 3.91 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.2 Гц, <sup>3</sup>J = 7.6 Гц, 1H, CH), 3.75 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.72 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.52 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.8 Гц, <sup>3</sup>J = 7.2 Гц, 1H, CH), 2.46 с (3H, CH<sub>3</sub>S), 2.48–2.40 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.53 (CO<sub>2</sub>Me), 168.45 (CO<sub>2</sub>Me), 139.5 (C, Ar), 130.8 (C, Ar), 127.8 (2×CH, Ar), 126.9 (2×CH, Ar), 119.6 (CN), 52.9 (2×CH<sub>3</sub>O), 48.8 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH), 15.5 (CH<sub>3</sub>S). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3002, 2954, 2924, 2850, 2242, 1752, 1737, 1600, 1496, 1437, 1409, 1354, 1302, 1275, 1253, 1232, 1201, 1157, 1096, 1045, 1016. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 325.1213 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>. Вычислено 325.1217.

**Диметил 2-(2-циано-2-[4-(диметиламино)фенил]этил)малонат (3h)** был получен из диметил 2-[(4-диметиламино)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (100 мг, 0.36 ммоль), триметилсилилцианида (0.1 мл, 0.8 ммоль),  $V(C_6F_5)_3$  (18 мг, 0.035 ммоль) и ГФИП (0.18 мл) по методу **A**. Выход 79 мг (72%); желтое масло;  $R_f = 0.44$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.18 уш.д ( $^3J = 8.7$  Гц, 2H, Ar), 6.72 уш.д ( $^3J = 8.7$  Гц, 2H, Ar), 3.86 д.д. ( $^3J = 8.6$  Гц,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 3.77 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.76 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.50 д.д. ( $^3J = 7.5$  Гц,  $^3J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 2.97 с (6H,  $N(CH_3)_2$ ), 2.52–2.41 м (2H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.9 ( $\underline{CO_2Me}$ ), 168.8 ( $\underline{CO_2Me}$ ), 150.6 (C, Ar), 128.3 (2 $\times$ CH, Ar), 121.5 (C, Ar), 120.5 (CN), 112.9 (2 $\times$ CH, Ar), 53.0 (2 $\times$  $CH_3O$ ), 40.5 ( $N(CH_3)_2$ ), 49.1 (CH), 34.7 ( $CH_2$ ), 34.3 (CH). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2993, 2954, 2924, 2894, 2850, 2807, 2240, 1752, 1738, 1615, 1602, 1567, 1525, 1483, 1437, 1356, 1289, 1256, 1230, 1207, 1164, 1092, 1046. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 305.1491  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{21}N_2O_4^+$ . Вычислено 305.1496. Найдено, %: C, 63.04; H, 6.62; N, 9.17.  $C_{16}H_{20}N_2O_4$ . Вычислено, %: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20.

**Диметил 2-(2-циано-2-[4-(пирролидин-1-ил)фенил]этил)малонат (3i)** был получен из диметил 2-[4-(пирролидин-1-ил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (195 мг, 0.64 ммоль), триметилсилилцианида (0.16 мл, 1.28 ммоль),  $V(C_6F_5)_3$  (33 мг, 0.06 ммоль) и ГФИП (0.32 мл) по методу **B** при комнатной температуре в течение 4 часов. Выход 166 мг (78%); желтое масло;  $R_f = 0.36$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.14 уш.д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, 2 $\times$ CH, Ar), 6.53 уш.д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, 2 $\times$ CH, Ar), 3.83 д.д. ( $^3J = 8.6$  Гц,  $^3J = 7.0$  Гц, 1H, CH), 3.75 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.74 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.51 д.д. ( $^3J = 7.6$  Гц,  $^3J = 7.0$  Гц, 1H, CH), 3.28–3.25 м (4H, 2 $\times$  $CH_2$ ), 2.48 д.д.д. ( $^2J = 14.0$  Гц,  $^3J = 8.6$  Гц,  $^3J = 7.0$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.42 д.д.д. ( $^2J = 14.0$  Гц,  $^3J = 7.6$  Гц,  $^3J = 7.0$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.02–1.98 м (4H, 2 $\times$  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.7 ( $\underline{CO_2Me}$ ), 168.6 ( $\underline{CO_2Me}$ ), 147.27 (C, Ar), 128.1 (2 $\times$ CH, Ar), 120.4 (CN), 120.1 (C, Ar), 119.2 (2 $\times$ CH, Ar), 52.7 (2 $\times$  $CH_3O$ ), 48.8 (CH), 47.5 (2 $\times$  $CH_2$ ), 34.5 ( $CH_2$ ), 34.1 (CH), 25.3 (2 $\times$  $CH_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2956, 2925, 2853, 2242, 1749, 1733, 1683, 1600, 1516, 1436, 1393, 1305, 1287, 1260, 1228, 1161. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 331.1645  $[M+H]^+$ .  $C_{18}H_{23}N_2O_4^+$ . Вычислено 347.1652. Найдено, %: C, 65.10; H, 6.69; N, 8.09.  $C_{18}H_{22}N_2O_4$ . Вычислено, %: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48.

**Диметил 2-[2-циано-2-(4-морфолинофенил)этил]малонат (3j)** был получен из диметил 2-(4-морфолинофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.63 ммоль), триметилсилилцианида (124 мг, 0.16 мл, 1.25 ммоль),  $V(C_6F_5)_3$  (32 мг, 0.063 ммоль) и ГФИП (0.32 мл) по методу **A**. Выход 190 мг (88%); желтое твердое вещество; т.пл. 75–76 °C;  $R_f = 0.53$

(петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.21 уш.д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, 2 $\times$ CH, Ar), 6.89 уш.д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, 2 $\times$ CH, Ar), 3.88 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 7.1$  Гц, 1H, CH), 3.84–3.83 м (4H, 2 $\times$ CH<sub>2</sub>), 3.75 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.73 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.51 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 6.8$  Гц, 1H, CH), 3.16–3.14 м (4H, 2 $\times$ CH<sub>2</sub>), 2.90–2.49 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.5 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 168.4 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 151.1 (C, Ar), 128.1 (2 $\times$ CH, Ar), 124.9 (C, Ar), 119.9 (CN, Ar), 115.7 (2 $\times$ CH, Ar), 66.6 (2 $\times$ CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 $\times$ CH<sub>3</sub>O), 48.74 (CH), 48.67 (2 $\times$ CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH), 34.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2923, 2896, 2855, 2241, 1751, 1736, 1612, 1518, 1450, 1437, 1345, 1306, 1265, 1237, 1158, 1122, 1050, 927. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 347.1609  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5^+$ . Вычислено 347.1601. Найдено, %: C, 62.56; H, 6.46; N, 7.93.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C, 62.42; H, 6.40; N, 8.09.

**Диметил 2-[2-циано-2-(2,4,5-триметоксифенил)этил]малонат (3k)** был получен из диметил 2-(2,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.62 ммоль), триметилсилилцианида (122 мг, 0.15 мл, 1.24 ммоль),  $\text{V}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (32 мг, 0.062 ммоль) и ГФИП (0.31 мл) по методу **Б** при комнатной температуре в течение 17 часов. Выход 187 мг (86%); желтоватое масло;  $R_f = 0.58$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Соединение **3i** также было получено из диметил 2-(2,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (400 мг, 1.2 ммоль), триметилсилилцианида (370 мг, 0.46 мл, 2.4 ммоль) и трифторметансульфоновой кислоты (20 мкл, 0.23 ммоль) в ГФИП (0.5 мл) по методу **В**. Выход 160 мг (37%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.89 с (1H, CH, Ar), 6.53 с (1H, CH, Ar), 4.28 т ( $^3J = 7.7$  Гц, 1H, CH), 3.92 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.88 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.76 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.75 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.48 т ( $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 2.59–2.53 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.45–2.39 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 168.8 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 150.9 (C, Ar), 150.3 (C, Ar), 143.6 (C, Ar), 120.3 (CN), 113.4 (C, Ar), 112.4 (CH, Ar), 97.6 (CH, Ar), 56.9 (CH<sub>3</sub>O), 56.41 (CH<sub>3</sub>O), 56.40 (CH<sub>3</sub>O), 53.01 (CH<sub>3</sub>O), 52.94 (CH<sub>3</sub>O), 49.2 (CH), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3003, 2954, 2848, 2241, 1752, 1737, 1612, 1514, 1440, 1401, 1347, 1317, 1210, 1156, 1118, 1033. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 374.1208  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7^+$ . Вычислено 374.1210. Найдено, %: C, 58.12; H, 6.03; N, 3.91.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ . Вычислено, %: C, 58.11; H, 6.02; N, 3.99.

**Диметил 2-[2-циано-2-(5-метилтиофен-2-ил)этил]малонат (3m)** был получен из диметил 2-(5-метилтиофен-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.79 ммоль), триметилсилилцианида (156 мг, 0.20 мл, 1.57 ммоль),  $\text{V}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (40 мг, 0.079 ммоль) и ГФИП (0.39 мл) по методу **Б** при комнатной температуре в течение 26 часов. Выход 135 мг (60%); желтоватое масло;  $R_f = 0.58$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500

МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.20 д ( $^3J = 3.5$  Гц, 1H, Ar), 6.63 д.кв. ( $^3J = 3.5$  Гц,  $^4J = 1.0$  Гц, 1H, Ar), 4.07 д.д. ( $^3J = 8.3$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.58 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 2.60–2.49 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.47 д ( $^4J = 1.0$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.63 (C=O<sub>2</sub>Me), 168.55 (C=O<sub>2</sub>Me), 141.1 (C, Ar), 133.6 (C, Ar), 126.9 (CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 119.1 (CN), 53.10 (CH<sub>3</sub>O), 53.07 (CH<sub>3</sub>O), 48.8 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH), 15.4 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2955, 2922, 2851, 2244, 1751, 1738, 1437, 1351, 1308, 1267, 1237, 1159, 1043. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 304.0609 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>. Вычислено 304.0614. Найдено, %: C, 55.88; H, 5.33; N, 4.63. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C, 55.50; H, 5.37; N, 4.98.

**Диметил 2-[2-циано-2-(5-метилфуран-2-ил)этил]малонат (3o)** был получен из диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (175 мг, 0.74 ммоль), триметилсилилцианида (146 мг, 0.184 мл, 1.47 ммоль), В(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (38 мг, 0.074 ммоль) и ГФИП (0.37 мл) по методу **Б** при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Выход 121 мг (62%); бесцветное масло;  $R_f = 0.40$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Соединение **3o** также было получено из диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.84 ммоль), триметилсилилцианида (166 мг, 0.21 мл, 1.68 ммоль) и В(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (43 мг, 0.084 ммоль) в ГФИП (0.4 мл) по методу **А**. Выход 84 мг (38%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.20 д ( $^3J = 3.1$  Гц, 1H, Ar), 5.93 д.кв. ( $^3J = 3.1$  Гц,  $^4J = 1.0$  Гц, 1H, Ar), 4.07 т ( $^3J = 7.6$  Гц, 1H, CH), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.76 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.57 т ( $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 2.60–2.51 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 168.64 (C=O<sub>2</sub>Me), 168.57 (C=O<sub>2</sub>Me), 153.5 (C, Ar), 144.3 (C, Ar), 118.0 (CN), 109.5 (CH, Ar), 106.7 (CH, Ar), 53.09 (CH<sub>3</sub>O), 53.05 (CH<sub>3</sub>O), 48.9 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH), 13.6 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3473, 3132, 3005, 2956, 2926, 2850, 2247, 1740, 1734, 1564, 1520, 1357, 1267, 1240, 1215, 1157, 1097, 1047, 1024. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 283.1291 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 283.1289.

**Диметил (1RS,2RS,3RS)- и (1RS,2SR,3SR)-2-([2-(2-метокси-1-метоксикарбонил-2-оксоэтил)-4,5,7-триметокси-3-(2,4,5-триметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]метил)малонат (4b)**

К раствору циклопропана **1b** (150 мг, 0.46 ммоль) в ГФИП (0.23 мл) в сухой виале для микроволнового реактора в атмосфере азота прибавляли В(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (24 мг, 0.046 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 58 °С в течение 7 часов, после чего выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> и

NaCl и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход 129 мг (86%); смесь диастереомеров **(1RS,2RS,3RS)-4b** и **(1RS,2SR,3SR)-4b** (A:B) = 84:16; бесцветное масло; R<sub>f</sub> = 0.81 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д. для изомера **A**: 6.50 с (1H, Ar), 6.40 уш.с (1H, Ar), 6.28 с (1H, CH, Ar), 4.60 уш.с (1H, CH), 3.852 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.847 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.752 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.745 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.64 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.63–3.61 м (1H, CH), 3.61 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.60 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.56 уш.д (<sup>3</sup>J = 8.0 Гц, 1H, CH), 3.51 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.47 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.16 т (<sup>3</sup>J = 7.6 Гц, 1H, CH), 2.66 д (<sup>3</sup>J = 8.0 Гц, 1H, CH), 2.07–2.00 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д. для изомера **A**: 170.3 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.9 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.3 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.2 (C=O<sub>2</sub>Me), 152.8 (C, Ar), 152.2 (C, Ar), 151.1 (C, Ar), 148.3 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 139.7 (C, Ar), 138.0 (C, Ar), 125.4 (C, Ar), 124.3 (C, Ar), 113.3 (CH, Ar), 97.2 (CH, Ar), 96.8 (CH, Ar), 60.3 (CH<sub>3</sub>O), 56.8 (CH<sub>3</sub>O), 56.5 (CH<sub>3</sub>O), 56.23 (CH<sub>3</sub>O), 56.17 (CH<sub>3</sub>O), 56.1 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>O), 52.9 (CH), 52.4 (2×CH<sub>3</sub>O), 52.26 (CH<sub>3</sub>O), 52.22 (CH<sub>3</sub>O), 50.0 (CH), 45.2 (CH), 44.7 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д. для изомера **B**: 6.76 с (1H, Ar), 6.51 с (1H, Ar), 6.30 с (1H, Ar), 4.76 д (<sup>3</sup>J = 10.2 Гц, 1H, CH), 3.852 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.847 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.771 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.768 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.73 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.71 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.42 д.д. (<sup>3</sup>J = 10.4 Гц, <sup>3</sup>J = 2.9 Гц, 1H, CH), 3.69–3.67 м (1H, CH), 3.38 д (<sup>3</sup>J = 11.4 Гц, 1H, CH), 3.34–3.32 м (1H, CH), 3.03 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.99 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.14–2.08 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.67–1.62 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д. для изомера **B**: 170.5 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.9 (C=O<sub>2</sub>Me), 168.6 (C=O<sub>2</sub>Me), 168.1 (C=O<sub>2</sub>Me), 153.1 (C, Ar), 152.6 (C, Ar), 150.9 (C, Ar), 148.1 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 140.0 (C, Ar), 139.8 (C, Ar), 124.6 (C, Ar), 121.8 (C, Ar), 113.0 (CH, Ar), 97.8 (CH, Ar), 95.9 (CH, Ar), 59.7 (CH<sub>3</sub>O), 56.9 (CH<sub>3</sub>O), 56.8 (CH<sub>3</sub>O), 56.3 (CH<sub>3</sub>O), 56.2 (CH<sub>3</sub>O), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 55.2 (CH<sub>3</sub>O), 53.0 (CH<sub>3</sub>O), 52.9 (CH<sub>3</sub>O), 52.8 (CH<sub>3</sub>O), 52.6 (CH), 52.0 (CH), 50.9 (CH), 49.5 (CH), 40.0 (CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2998, 2953, 2843, 1751, 1734, 1608, 1511, 1500, 1464, 1437, 1397, 1330, 1319, 1231, 1208, 1156, 1082, 1036. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 648.2420 [M]<sup>+</sup>. C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup>. Вычислено 648.2413. Найдено, %: C, 58.95; H, 6.22. C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>14</sub>. Вычислено, %: C, 59.25; H, 6.22.

**Тетраметил (9RS,10RS)-2,2'-(2,3,6,7-тетраметокси-9,10-дигидроантрацен-9,10-диил)ди(метилен)дималонат (5)**

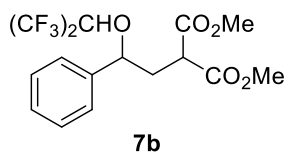
К раствору диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (155 мг, 0.53 ммоль) и триметилсилилцианид (135 мг, 0.17 мл, 1.36 ммоль) в ГФИП (0.41 мл) в сухой виале в атмосфере азота прибавляли B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (27 мг, 0.053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего выливали в

насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×4 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход 39 мг (25%); бесцветное масло;  $R_f = 0.60$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.70 с (4H, Ar), 3.85 с (12H, 4× $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.79 уш.д ( $^3J = 7.8$  Гц, 2H, 2×CH), 3.72 с (12H, 4× $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.61 уш.д ( $^3J = 7.8$  Гц, 2H, 2×CH), 2.30–2.26 м (4H, 2× $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.3 (4× $\text{C}=\text{O}_2\text{Me}$ ), 147.4 (4×C, Ar), 130.5 (4×C, Ar), 111.5 (4×CH, Ar), 55.8 (4× $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.6 (4× $\text{CH}_3\text{O}$ ), 50.3 (2×CH), 43.0 (2×CH), 40.0 (2× $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 611.2103 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NaO}_{12}^+$ . Вычислено 611.2104.

**Диметил 2-(2-(3,4-диметоксифенил)-2-[(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]этил)малонат (7)**

К раствору диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (100 мг, 0.34 ммоль) в ГФИП (0.17 мл) в атмосфере азота прибавляли трифторметансульфовую кислоту (3.0 мкл, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход 64 мг (41%); бесцветное масло;  $R_f = 0.51$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.87–6.86 м (3H, Ar), 4.74 д.д. ( $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 4.2$  Гц, 1H, CH), 3.96 септ ( $^3J = 6.3$  Гц, 1H, CH), 3.90 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.89 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.75 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.67 д.д. ( $^3J = 8.6$  Гц,  $^3J = 6.0$  Гц, 1H, CH), 2.54 д.д.д. ( $^2J = 14.3$  Гц,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 6.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 д.д.д. ( $^2J = 14.3$  Гц,  $^3J = 8.6$  Гц,  $^3J = 4.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.6 ( $\text{C}=\text{O}_2\text{Me}$ ), 169.4 ( $\text{C}=\text{O}_2\text{Me}$ ), 150.3 (C, Ar), 149.8 (C, Ar), 129.2 (C), 123.8 кв ( $^1J_{\text{CF}} = 282$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 120.5 к ( $^1J_{\text{CF}} = 282$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 121.2 (CH, Ar), 111.1 (CH, Ar), 110.0 (CH, Ar), 82.5 (CHO), 72.2 септ ( $^2J_{\text{CF}} = 32$  Гц,  $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 48.4 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 470 МГц),  $\delta$ , м.д.: -72.4, -73.4. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3004, 2957, 2842, 1752, 1738, 1595, 1519, 1466, 1439, 1368, 1285, 1264, 1219, 1192, 1158, 1125, 1102, 1027. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 485.0996 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NaO}_7^+$ . Вычислено 485.1005.

**Диметил 2-(2-[(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]-2-фенилэтил)малонат (7b)**



К раствору диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.41 ммоль) в ГФИП (0.5 мл) в атмосфере азота прибавляли трифторметансульфовую кислоту (7.5 мкл, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход 45 мг (13%); бесцветное масло;  $R_f = 0.50$  (петролейный эфир : этилацетат; 6:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.44–7.40 м (3H, Ar), 7.37–7.34 м (2H, Ar), 4.80 д.д. ( $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 4.3$  Гц, 1H, CH), 3.96 септ ( $^3J = 5.9$  Гц, 1H, CH), 3.77 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.70 д.д. ( $^3J = 8.8$  Гц,  $^3J = 5.9$  Гц, 1H, CH), 2.56 д.д.д. ( $^2J = 13.1$  Гц,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 5.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 д.д.д. ( $^2J = 13.1$  Гц,  $^3J = 8.8$  Гц,  $^3J = 4.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 169.4 ( $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$ ), 137.1 (C, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 128.0 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 82.8 (CHO), 72.6 септ ( $^2J_{\text{CF}} = 32$  Гц,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CF}_3)_2$ ), 52.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 48.4 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ). Сигналы атомов углерода  $\text{CF}_3$  групп не наблюдались в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 1754, 1438, 1367, 1287, 1264, 1220, 1196, 1127, 1159, 1103. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 403.0976  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{O}_5^+$ . Вычислено 403.0975.

**Диметил (1RS,4RS)-5,6,8-триметокси-1-[3-метокси-2-(метоксикарбонил)-3-оксопропил]-4-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4-дигидронафталин-2,2(1H)-дикарбоксилат (8).**

К раствору диметил 2-(2,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (400 мг, 1.2 ммоль) и триметилсилилцианид (370 мг, 0.46 мл, 2.4 ммоль) в ГФИП (0.5 мл) в атмосфере азота прибавляли трифторметансульфовую кислоту (20 мкл, 0.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход 130 мг (33%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 89–91 °C;  $R_f = 0.60$  (петролейный эфир : этилацетат 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц, 353 К),  $\delta$ , м.д.: 6.72 с (1H, Ar), 6.64 с (1H, Ar), 6.29 уш.с ( $\Delta\nu_{1/2} = 23$  Гц, 1H, Ar), 4.49–4.39 м (1H, CH), 3.93 уш.д ( $^3J = 10.9$  Гц, 1H, CH), 3.794 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.786 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.77 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.57 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.54 с



(3H, CH<sub>3</sub>O), 3.49 д.д. (<sup>3</sup>J = 10.4 Гц, <sup>3</sup>J = 3.5 Гц, 1H, CH), 3.48 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.08 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.79–2.75 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.09–2.01 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.99–1.91 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.84–1.78 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>, 125 МГц, 353 К), δ, м.д.: 170.1 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.6 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.5 (C=O<sub>2</sub>Me), 168.6 (C=O<sub>2</sub>Me), 152.3 (C, Ar), 151.3 (C, Ar), 151.0 (C, Ar), 148.1 (C, Ar), 143.2 (C, Ar), 140.7 (C, Ar), 131.5 (C, Ar), 128.1 (C, Ar), 119.3 (C, Ar), 113.3 (CH, Ar), 100.0 (CH, Ar), 96.7 (CH, Ar), 58.6 (CH<sub>3</sub>O), 58.2 (C), 56.7 (CH<sub>3</sub>O), 56.6 (CH<sub>3</sub>O), 56.2 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 55.6 (CH<sub>3</sub>O), 52.5 (CH<sub>3</sub>O), 52.2 (2×CH<sub>3</sub>O), 52.1 (CH<sub>3</sub>O), 48.9 (CH), 33.6 (2×CH), 31.92 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3004, 2954, 2840, 1756, 1736, 1597, 1511, 1485, 1436, 1396, 1326, 1241, 1207, 1105, 1070, 1034. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 648.2418 [M]<sup>+</sup>. C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup>. Вычислено 648.2413. Найдено, %: C, 59.22; H, 6.20. C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>14</sub>. Вычислено, %: C, 59.25; H, 6.22.

### Диметил [2-карбамоил-2-(2,3-дигидро[1,4]бензодиоксин-6-ил)этил]малонат (9)

К азидоэфиру **3b** (50 мг, 0.16 ммоль) при температуре не выше 5 °С последовательно добавляли триметилсилилхлорид (40 мкл, 0.31 ммоль) и воду (10 мкл), после чего реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Затем полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (5×3 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (2×10 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход 42 мг (78%); бесцветное масло; R<sub>f</sub> = 0.20 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 6.82 д (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, 1H, Ar), 6.79 д (<sup>4</sup>J = 2.1 Гц, 1H, Ar), 6.72 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, <sup>4</sup>J = 2.1 Гц, 1H, Ar), 5.50 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 5.42 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 4.24 с (4H, 2×CH<sub>2</sub>O), 3.73 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.69 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.41 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.5 Гц, <sup>3</sup>J = 7.2 Гц, 1H, CH), 3.35 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.2 Гц, <sup>3</sup>J = 6.9 Гц, 1H, CH), 2.66 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 14.7 Гц, <sup>3</sup>J = 8.2 Гц, <sup>3</sup>J = 7.2 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.29 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 14.7 Гц, <sup>3</sup>J = 8.5 Гц, <sup>3</sup>J = 6.9 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.7 (CONH<sub>2</sub>), 169.6 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.4 (C=O<sub>2</sub>Me), 143.9 (C, Ar), 143.2 (C, Ar), 131.5 (C, Ar), 120.9 (CH, Ar), 117.8 (CH, Ar), 116.8 (CH, Ar), 64.28 (2×CH<sub>2</sub>O), 52.5 (2×CH<sub>3</sub>O), 49.3 (CH), 48.8 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3458, 3357, 3199, 2956, 2939, 1733, 1674, 1590, 1507, 1436, 1288, 1261, 1158, 1068. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 338.1226 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>7</sub><sup>+</sup>. Вычислено 338.1234.

### Триметил 3-(4-метоксифенил)пропан-1,1,3-трикарбоксилат (10)

К раствору цианоэфира **3d** (100 мг, 0.34 ммоль) в метаноле (2.4 мл, 59.3 ммоль) в атмосфере азота прикапывали триметилсилилхлорид (3.78 мл, 29.7 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при нагревании при 57 °С в течение 5

часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней последовательно добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.0 г, 9.4 ммоль;  $\text{H}_2\text{O}$  0.7 мл) и ДХМ (7 мл). Полученную смесь сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход 90 мг (81%); бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.18 д ( $^3J = 8.8$  Гц, 2H, Ar), 6.86 д ( $^3J = 8.8$  Гц, 2H, Ar), 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.69 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.59 д.д. ( $^3J = 8.5$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 3.27 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^3J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 2.61 д.д.д. ( $^2J = 14.3$  Гц,  $^3J = 8.2$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 д.д.д. ( $^2J = 14.3$  Гц,  $^3J = 8.5$  Гц,  $^3J = 6.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 173.6 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.4 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.3 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 159.1 (C, Ar), 129.5 (C, Ar), 129.0 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 114.3 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 55.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.6 ( $2\times\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.3 (CH), 47.9 (CH), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2954, 2925, 2848, 1760, 1732, 1610, 1512, 1436, 1327, 1303, 1249, 1156, 1032. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 342.1560 [ $M+\text{NH}_4$ ] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_7^+$ . Вычислено 342.1547.

**Метод синтеза диметил 2-[3-N-(трет-бутилоксикарбонил)амино-2-арилпропил]малонатов 11**

К раствору цианоэфира **3** в сухом метаноле (0.133 М) при 0 °С прибавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (2 экв.) и  $\text{NiCl}_2$  (1 экв.) при перемешивании. Затем к полученной смеси малыми порциями при охлаждении на ледяной бане присыпали  $\text{NaBH}_4$  (10 экв.). После завершения выделения водорода полученную реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Далее к полученной смеси прибавляли водный раствор ЭДТА, перемешивали еще 30 минут и после этого растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3\times 10$  мл). Объединенные органические сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ).

**Диметил 2-[3-N-(трет-бутилоксикарбонил)амино-2-(3,4-диметоксифенил)пропил]малонат (11a)** был получен по общей методике из цианоэфира **3a** (160 мг, 0.50 ммоль),  $\text{Woc}_2\text{O}$  (217 мг, 1.00 ммоль),  $\text{NiCl}_2$  (65 мг, 0.50 ммоль) и метанола (3.7 мл). Выход 100 мг (47%); желтоватое масло;  $R_f = 0.41$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.78 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 6.64 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 6.61 уш.с (1H, Ar), 3.82 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.81 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.68 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.56 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.48–4.44 м (1H, NH), 3.42–3.33 м (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.19–3.11 м (2H,  $2\times\text{CH}$ ), 2.72–2.62 м (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),

2.27 д.д.д. ( $^2J = 13.7$  Гц,  $^3J = 9.8$  Гц,  $^3J = 3.8$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.04 д.д.д. ( $^2J = 13.7$  Гц,  $^3J = 11.5$  Гц,  $^3J = 4.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.35 с (9H, 3×CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 169.6 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.4 (C=O<sub>2</sub>Me), 155.6 (CONH), 149.0 (C, Ar), 147.9 (C, Ar), 132.8 (C, Ar), 119.8 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 110.6 (CH, Ar), 79.1 (C), 55.7 (2×CH<sub>3</sub>O), 52.4 (2×CH<sub>3</sub>O), 49.3 (CH), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (3×CH<sub>3</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3384, 2955, 2838, 1752, 1735, 1712, 1606, 1592, 1518, 1454, 1440, 1422, 1404, 1366, 1262, 1163, 1087, 1028. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 426.2122 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>8</sub><sup>+</sup>. Вычислено 426.2122. Найдено, %: C, 58.89; H, 7.14; N, 3.14. C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>. Вычислено, %: C, 59.28; H, 7.34; N, 3.29.

**Диметил эфир 2-[3-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)амино-2-(2,4,5-триметоксифенил)пропил]малонат (11b)** был получен по общей методике из цианоэфира **3b** (283 мг, 0.81 ммоль), Вос<sub>2</sub>O (352 мг, 1.61 ммоль), NiCl<sub>2</sub> (104 мг, 0.81 ммоль) и метанола (6 мл). Выход 251 мг (68%); желтоватое масло; R<sub>f</sub> = 0.33 (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 6.57 уш.с (1H, Ar), 6.44 уш.с (1H, Ar), 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.70 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.67 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.54 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.48–4.43 м (1H, NH), 3.43–3.34 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.25–3.17 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.17–3.06 м (2H, 2×CH), 2.26 ( $^2J = 13.9$  Гц,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 4.1$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.07 ( $^2J = 13.9$  Гц,  $^3J = 11.1$  Гц,  $^3J = 5.1$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.33 с (9H, 3×CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 169.8 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.5 (C=O<sub>2</sub>Me), 156.8 (CONH), 152.0 (C, Ar), 148.3 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 119.4 (C, Ar), 112.1 (CH, Ar), 97.5 (CH, Ar), 78.9 (C), 56.5 (CH<sub>3</sub>O), 56.04 (CH<sub>3</sub>O), 55.97 (CH<sub>3</sub>O), 52.4 (CH<sub>3</sub>O), 52.3 (CH<sub>3</sub>O), 49.6 (CH), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (3×CH<sub>3</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3391, 2954, 2837, 1752, 1734, 1713, 1611, 1512, 1456, 1439, 1399, 1366, 1316, 1270, 1249, 1207, 1171, 1081, 1035. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 478.2042 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>9</sub><sup>+</sup>. Вычислено 478.2048.

### **Метил 2-оксо-5-(2,4,5-триметоксифенил)пиперидин-3-карбоксилат (12)**

К раствору цианоэфира **3i** (283 мг, 0.81 ммоль) в сухом метаноле (6 мл) при 0 °C прибавляли Вос<sub>2</sub>O (352 мг, 1.61 ммоль) и NiCl<sub>2</sub> (104 мг, 0.81 ммоль) при перемешивании. Затем к полученной смеси малыми порциями при охлаждении на ледяной бане присыпали NaBH<sub>4</sub> (308 мг, 8.1 ммоль). После завершения выделения водорода полученную реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Далее к полученной смеси прибавляли водный раствор ЭДТА, перемешивали еще 30 минут и после этого растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×10 мл). Объединенные органические сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель упаривали на ротаторном испарителе. Полученный Вос-

защищенный амин (250 мг) без дополнительной очистки растворяли в 3 М растворе HCl в этилацетате (304 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси был добавлен этилацетат (2 мл) после чего полученную смесь кипятили в течение 1.5 часов. Полученный раствор упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход 170 мг (65%); смесь диастереомеров (**3R,5R**)-**12** и (**3S,5R**)-**12** (A:B) = 55:45; желтоватое масло; R<sub>f</sub> = 0.31 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д. смеси изомеров: 6.99–6.74 м (1H, NH), 6.70 уш.с (1H, Ar), 6.51 уш.с (1H, Ar), 3.77 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.88 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.61–3.54 м (1H), 3.48–3.40 м (1H), 3.36–3.27 м (1H), 2.46–2.40 м (1H), 2.35–2.29 м (1H), 2.22–2.18 м (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д. смеси изомеров: 171.2 (C=O<sub>2</sub>Me, B), 171.1 (C=O<sub>2</sub>Me, A), 167.9 (CONH+CONH, A, B), 151.6 (C, Ar, B), 151.3 (C, Ar, A), 148.7 (C, Ar, B), 148.6 (C, Ar, A), 143.0 (C, Ar, A), 142.8 (C, Ar, B), 120.2 (C, Ar, B), 119.8 (C, Ar, A), 111.5 (CH, Ar, B), 110.9 (CH, Ar, A), 97.5 (CH, Ar, B), 97.3 (CH, Ar, A), 56.8 (CH<sub>3</sub>O, B), 56.7 (CH<sub>3</sub>O, A), 56.1 (3×CH<sub>3</sub>O+3×CH<sub>3</sub>O, A, B), 49.4 (CH+CH, A, B), 47.3 (CH<sub>2</sub>, A), 46.8 (CH<sub>2</sub>, B), 31.9 (CH, A), 30.4 (CH<sub>2</sub>, A), 30.0 (CH, B), 29.6 (CH<sub>2</sub>, B). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3200, 3074, 2943, 1737, 1663, 1522, 1471, 1457, 1267, 1207, 1033. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 346.1264 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 346.1261.

**Диметил 2-[2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторциклопропан-2-ил)окси)-карбонил)амино)-2-фенилэтил]малонат (13)**

К смеси диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (138 мг, 0.59 ммоль) и триметилсилилцианат (0.17 мкл, 1.26 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор трифторметансульфоновой кислоты (0.01 мл, 0.11 ммоль, 20 мол.%) в ГФИП (0.3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 22 часов при комнатной температуре, после чего выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> и NaCl и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход 160 мг (61%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 94–95 °С; R<sub>f</sub> = 0.78 (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.39–7.36 м (2H, Ph), 7.33–7.27 м (3H, Ph), 5.75 д (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, 1H, NH), 4.80 д.д.д. (<sup>3</sup>J = 9.3 Гц, <sup>3</sup>J = 8.3 Гц, <sup>3</sup>J = 6.1 Гц, 1H, CHNH), 3.76 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.72 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.44 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.6 Гц, <sup>3</sup>J = 6.4 Гц, 1H, CH), 2.50 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 14.2 Гц, <sup>3</sup>J = 9.3 Гц, <sup>3</sup>J = 7.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.45 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 14.2 Гц, <sup>3</sup>J = 6.4 Гц, <sup>3</sup>J = 6.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 169.7 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.2 (C=O<sub>2</sub>Me), 151.9 (CONH), 139.9 (C, Ph),

129.1 (2×CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 126.1 (2×CH, Ph), 120.6 к ( $^1J_{CF} = 277$  Гц, CF<sub>3</sub>), 120.5 к ( $^1J_{CF} = 277$  Гц, CF<sub>3</sub>), 67.7 септ ( $^2J_{CF} = 35$  Гц, CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.8 (CH), 52.90 (CH<sub>3</sub>O), 52.85 (CH<sub>3</sub>O), 49.0 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3366, 3339, 2973, 1746, 1733, 1531, 1521, 1447, 1393, 1290, 1264, 1228, 1200, 1107. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 463.1290 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 463.1298. Найдено, %: С, 46.20; Н, 3.76; N, 3.15. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 45.85; Н, 3.85; N, 3.15.

### **Методика синтеза *N,N*-замещенных $\gamma$ -аминоэфиров 14,15**

В сухую виалу для микроволнового реактора в атмосфере азота помещали раствор циклопропана **1** в ГФИП (2 М) и 4-(триметилсилил)морфолин или 1-(триметилсилил)пирролидин (2 экв.). Затем к полученной смеси добавляли трифторметансульфовую кислоту (10 мол.%) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80 °С в течение 10 часов. После этого смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> и NaCl и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**Диметил 2-[2-(4-бромфенил)-2-пирролидинэтил]малонат (14)** был получен по общей методике из диметил 2-(4-бромфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (160 мг, 0.51 ммоль), 1-(триметилсилил)пирролидина (146 мг, 178 мкл, 1.02 ммоль), трифторметансульфовой кислоты (4.5 мкл, 0.051 ммоль) и ГФИП (0.26 мл). Выход 125 мг (64%); желтоватое масло;  $R_f = 0.52$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.40 уш.д ( $^3J = 8.4$  Гц, 2H, Ar), 7.11 уш.д ( $^3J = 8.4$  Гц, 2H, Ar), 3.68 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.59 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.14 д.д. ( $^3J = 9.4$  Гц,  $^3J = 5.0$  Гц, 1H, CH), 3.09 д.д. ( $^3J = 10.0$  Гц,  $^3J = 4.6$  Гц, 1H, CH), 2.59 д.д.д. ( $^2J = 13.8$  Гц,  $^3J = 10.0$  Гц,  $^3J = 5.0$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.49–2.43 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.35–2.28 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.16 д.д.д. ( $^2J = 13.8$  Гц,  $^3J = 9.4$  Гц,  $^3J = 4.6$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.69–1.64 м (4H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.6 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.5 (C=O<sub>2</sub>Me), 139.8 (C, Ar), 131.4 (2×CH, Ar), 130.0 (2×CH, Ar), 121.2 (C, Ar), 67.2 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>O), 52.4 (CH<sub>3</sub>O), 51.9 (2×CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (2×CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2966, 2875, 2797, 1761, 1741, 1590, 1486, 1437, 1407, 1348, 1319, 1282, 1240, 1204, 1157, 1072, 1054, 1011. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 384.0807 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 384.0805. Найдено, %: С, 53.49; Н, 5.73; N, 3.41. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 53.14; Н, 5.77; N, 3.65.

**Диметил 2-[2-(4-фторфенил)-2-морфолинэтил]малонат (15a)** был получен по общей методике из диметил 2-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (108 мг, 0.43 ммоль), 4-(триметилсилил)-морфолина (137 мг, 152 мкл, 0.86 ммоль), трифторметансульфоновой кислоты (3.8 мкл, 0.043 ммоль) и ГФИП (0.22 мл). Выход 118 мг (81%); желтоватое масло;  $R_f = 0.39$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.17–7.13 м (2H, Ar), 7.05–7.00 м (2H, Ar), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.64–3.59 м (4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.38 д.д. ( $^3J = 8.4$  Гц,  $^3J = 5.6$  Гц, 1H, CH), 3.39–3.35 м (1H, CH), 2.71–2.62 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42–2.37 м (2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 2.33–2.26 м (2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 2.16–2.10 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.9 ( $2\times\text{CO}_2\text{Me}$ ), 162.4 д ( $^1J_{\text{CF}} = 246.0$  Гц, CF), 133.6 (C, Ar), 129.6 д ( $^3J_{\text{CF}} = 8$  Гц,  $2\times\text{CH}$ , Ar), 114.6 д ( $^2J_{\text{CF}} = 21$  Гц,  $2\times\text{CH}$ , Ar), 67.5 (CH), 67.3 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 50.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.7 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 48.9 (CH), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 470 МГц),  $\delta$ , м.д.: –114.7. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2854, 2818, 1752, 1734, 1603, 1510, 1453, 1436, 1347, 1288, 1268, 1224, 1202, 1159, 1118. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 340.1559  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FNO}_5^+$ . Вычислено 340.1555. Найдено, %: C, 60.15; H, 6.54; N, 4.06.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FNO}_5$ . Вычислено, %: C, 60.17; H, 6.53; N, 4.13.

**Диметил 2-[2-(2-метилфенил)-2-морфолинэтил]малонат (15b)** был получен по общей методике из диметил 2-(2-метилфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (106 мг, 0.43 ммоль), 4-(триметилсилил)-морфолин (137 мг, 152 мкл, 0.86 ммоль), трифторметансульфоновой кислоты (3.8 мкл, 0.043 ммоль) и ГФИП (0.22 мл). Выход 119 мг (83%); бесцветное масло;  $R_f = 0.34$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.26–7.23 м (1H, Ar), 7.18–7.12 м (3H, Ar), 3.68 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.63 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.65–3.61 м (4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.62 д.д. ( $^3J = 8.4$  Гц,  $^3J = 5.7$  Гц, 1H, CH), 3.25 д.д. ( $^3J = 9.1$  Гц,  $^3J = 4.8$  Гц, 1H, CH), 2.52–2.47 м (2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 2.46–2.36 м (2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63 д.д.д. ( $^2J = 13.8$  Гц,  $^3J = 9.1$  Гц,  $^3J = 5.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 д.д.д. ( $^2J = 13.8$  Гц,  $^3J = 8.4$  Гц,  $^3J = 4.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.72 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.70 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 137.1 (C, Ar), 136.9 (C, Ar), 130.7 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 67.2 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 62.9 (CH), 52.47 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.40 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 50.7 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 48.9 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2954, 2854, 2811, 1753, 1735, 1452, 1436, 1344, 1329, 1269, 1237, 1199, 1152, 1119. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 336.1805  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$ . Вычислено 336.1805. Найдено, %: C, 64.49; H, 7.53; N, 4.21.  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C, 64.46; H, 7.51; N, 4.18.

**Метод синтеза 2-азидо-2-арилэтилмалонатов 16**

В виалу для микроволнового реактора помещали раствор циклопропана **1** в ДМСО (0.4 М), NaN<sub>3</sub> (2.75 экв.) и Et<sub>3</sub>N·HCl (2.25 экв.) и полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1.5 часов при 100 °С. Далее реактор охлаждали до комнатной температуры, добавляли в смесь воду (1 экв.) и после этого нагревали в микроволновом реакторе при температуре 125 °С в течение 4 часов. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным NaCl (7×10 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**Метил 4-азидо-4-(2,3,4-триметоксифенил)бутаноат (16c)** был получен из диметил 2-(2,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (389 мг, 1.2 ммоль), NaN<sub>3</sub> (215 мг, 3.3 ммоль), Et<sub>3</sub>N·HCl (372 мг, 2.7 ммоль) и ДМСО (3 мл) в соответствии с общей методикой. Выход 238 мг (64%); бесцветное масло; R<sub>f</sub> = 0.50 (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 6.98 д (<sup>3</sup>J = 8.7 Гц, 1H, Ar), 6.68 д (<sup>3</sup>J = 8.7 Гц, 1H, Ar), 4.84 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.5 Гц, <sup>3</sup>J = 6.1 Гц, 1H, CH), 3.90 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.85 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.64 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.38 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 16.2 Гц, <sup>3</sup>J = 8.2 Гц, <sup>3</sup>J = 6.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.35 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 16.2 Гц, <sup>3</sup>J = 7.9 Гц, <sup>3</sup>J = 6.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 д.д.д.д. (<sup>2</sup>J = 14.0 Гц, <sup>3</sup>J = 8.5 Гц, <sup>3</sup>J = 7.9 Гц, <sup>3</sup>J = 6.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.02 д.д.д.д. (<sup>2</sup>J = 14.0 Гц, <sup>3</sup>J = 8.2 Гц, <sup>3</sup>J = 6.7 Гц, <sup>3</sup>J = 6.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 173.0 (C=O<sub>2</sub>Me), 153.5 (C, Ar), 151.5 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 124.4 (C, Ar), 121.4 (CH, Ar), 107.3 (CH, Ar), 61.1 (CH<sub>3</sub>O), 60.5 (CH<sub>3</sub>O), 58.9 (CHN<sub>3</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 51.4 (CH<sub>3</sub>O), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2998, 2943, 2100, 1737, 1592, 1509, 1423, 1278, 1198, 1150, 1129, 1007. Эл. анализ: Найдено, %: С, 54.14; Н, 5.83; N, 13.41. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 54.36; Н, 6.19; N, 13.58.

**Метил 4-азидо-4-(2,3-дигидро[1,4]бензодиоксин-6-ил)бутаноат (16d)** был получен из диметил 2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (585 мг, 2 ммоль), NaN<sub>3</sub> (358 мг, 5.5 ммоль), Et<sub>3</sub>N·HCl (620 мг, 4.5 ммоль) и ДМСО (5 мл) в соответствии с общей методикой. Выход 344 мг (62%); бесцветное масло; R<sub>f</sub> = 0.32 (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 6.88 д (<sup>3</sup>J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 6.84 д (<sup>4</sup>J = 2.1 Гц, 1H, Ar), 6.79 д (<sup>3</sup>J = 8.2 Гц, <sup>4</sup>J = 2.1 Гц, 1H, Ar), 4.42 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, <sup>3</sup>J = 6.6 Гц, 1H, CH), 4.28 с (4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.69 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.38 т (<sup>3</sup>J = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.13–1.99 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 173.2 (C=O<sub>2</sub>Me), 143.71 (C, Ar), 143.66 (C,

Ar), 132.1 (C, Ar), 120.0 (CH, Ar), 117.5 (CH, Ar), 115.9 (CH, Ar), 64.8 (CHN<sub>3</sub>), 64.3 (2×CH<sub>2</sub>O), 51.7 (CH<sub>3</sub>O), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>). Найдено, %: C, 56.24; H, 5.63; N, 15.01. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 56.31; H, 5.45; N, 15.15.

**Метил 4-азидо-4-(2,6-диметоксифенил)бутаноат (16e)** был получен из диметил 2-(2,6-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (400 мг, 1.36 ммоль), NaN<sub>3</sub> (243 мг, 3.7 ммоль), Et<sub>3</sub>N·HCl (421 мг, 3.1 ммоль) и ДМСО (3.4 мл) в соответствии с общей методикой. Выход 125 мг (33%); желтоватое масло; R<sub>f</sub> = 0.23 (петролейный эфир : этилацетат; 10:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [44].

#### **Метил 4-азидо-4-(2-бромфенил)бутаноат (16f)**

Раствор диметил 2-(2-бромфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (225 мг, 0.72 ммоль) и КОН (60 мг, 1.07 ммоль) в смеси MeOH (2.9 мл) и воды (3.6 мл) кипятили в течение 6.5 часов. Затем к реакционной смеси добавляли воду (2.9 мл) и упаривали на роторном испарителе до половины объема. Остаток экстрагировали этилацетатом (10 мл), затем водную фракцию подкисляли водным раствором HCl до pH 1. Полученную суспензию экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×10 мл), объединенные органические фракции сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после чего растворитель упаривали на роторном испарителе. Полученную 2-(2-бромфенил)-1-(метоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (165 мг, 76%) растворяли в смеси 2-метоксиэтанола (5 мл) и воды (0.5 мл). К полученному раствору добавляли NaN<sub>3</sub> (43 мг, 0.66 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (42 мг, 0.54 ммоль), после чего полученную реакционную смесь кипятили в течение 2 часов. Затем полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход 117 мг (72%); бесцветное масло; R<sub>f</sub> = 0.54 (петролейный эфир : этилацетат; 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 7.60 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.0 Гц, <sup>4</sup>J = 1.2 Гц, 1H, Ar), 7.45 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.8 Гц, <sup>4</sup>J = 1.7 Гц, 1H, Ar), 7.38 д.д.д. (<sup>3</sup>J = 7.8 Гц, <sup>3</sup>J = 7.5 Гц, <sup>4</sup>J = 1.2 Гц, 1H, Ar), 7.20 д.д.д. (<sup>3</sup>J = 8.0 Гц, <sup>3</sup>J = 7.5 Гц, <sup>4</sup>J = 1.7 Гц, 1H, Ar), 5.10 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.4 Гц, <sup>3</sup>J = 5.4 Гц, 1H, CH), 3.69 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.49–2.43 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.16–2.03 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 173.1 (CO), 138.6 (C, Ar), 133.3 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 123.3 (C, Ar), 63.9 (CH), 51.8 (CH<sub>3</sub>O), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2995, 2952, 2101, 1739, 1590, 1568, 1469, 1437, 1328, 1251, 1198, 1169, 1120, 1024. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 320.0003 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup>. Вычислено



320.0005. Найдено, %: С, 44.31; Н, 3.89; N, 14.08.  $C_{11}H_{12}BrN_3O_2$ . Вычислено, %: С, 44.32; Н, 4.06; N, 14.09.

**Метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов 17 из 2-азидо-2-арилэтилмалонатов**

**Метод А:** Суспензию азида **16** в 1,2-дихлорэтано (ДХЭ, 0.4 М) и нанесенного на полимер трифенилфосфина (1.1 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. После этого к смеси добавляли альдегид (3 экв.) и затем нагревали в микроволновом реакторе при 90 °С в течение 15 часов. После этого полимер отфильтровывали и промывали дихлорметаном (ДХМ), а фильтрат упаривали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в метаноле (60-70 экв.), добавляли  $NaBH_3CN$  (6 экв.) и ледяную уксусную кислоту (12 экв.). Полученную смесь кипятили в течение 4 часов, после чего выливали в насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным  $NaCl$  и сушили безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ ).

**Метод Б:** К смеси азида **16** в метаноле (0.1 М) и альдегида (1.5 экв.) добавляли молекулярные сита (4 Å) и 10% палладий, нанесенный на уголь (10 мол.%). После этого из колбы удаляли воздух с помощью вакуумного мембранного насоса и наполняли ее водородом. Восстановление проводили в атмосфере водорода (1 атм.) при комнатной температуре в течение 4.5 часов. Далее в реакционную колбу добавляли дополнительную порцию альдегида (1-1.5 экв.), вновь заполняли ее водородом и перемешивали еще 4.5 часа. Затем катализатор удаляли из реакционной смеси фильтрованием через слой силикагеля. К фильтрату добавляли уксусную кислоту (5 мол.%) и полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 65°С в течение 45 минут. После этого растворитель упаривали на роторном испарителе, полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ ).

**1-(3,4-Диметоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17a)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16b** (186 мг, 0.6 ммоль), привитого на полимер трифенилфосфина (210 мг, 0.7 ммоль), 3,4-диметоксибензальдегида (300 мг, 1.8 ммоль), ДХЭ (1.3 мл),  $NaBH_3CN$  (226 мг, 3.6 ммоль), ледяной уксусной кислоты (0.41 мл, 7.2 ммоль) и метанола (1.6 мл) по методу А. Выход 154 мг (64%); бесцветное масло;  $R_f = 0.40$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.81 д.д. ( $^3J = 6.5$  Гц,  $^4J = 2.4$  Гц, 1H, Ar), 6.62 уш.с (1H, Ar), 6.60 д.д. ( $^3J = 6.5$  Гц,  $^5J = 1.9$  Гц, 1H, Ar), 6.41 с (2H, Ar), 4.66 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 4.47 д.д. ( $^3J = 7.5$  Гц,  $^3J = 6.7$

Гц, 1H, CH), 3.82 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.79 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.73 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.69–2.36 м (3H, CH<sub>2</sub>), 1.99–1.86 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 МГц), δ, м.д.: 177.7 (CO), 154.6 (2×C, Ar), 150.1 (C, Ar), 149.6 (C, Ar), 138.5 (C, Ar), 137.7 (C, Ar), 130.3 (C, Ar), 122.0 (CH, Ar), 113.3 (CH, Ar), 112.7 (CH, Ar), 105.2 (2×CH, Ar), 64.0 (CH), 61.1 (CH<sub>3</sub>O), 56.6 (2×CH<sub>3</sub>O), 56.4 (CH<sub>3</sub>O), 56.3 (CH<sub>3</sub>O), 45.7 (CH<sub>2</sub>N), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3471, 2937, 2837, 2592, 2172, 2003, 1729, 1687, 1593, 1514, 1463, 1357, 1327, 1239, 1124, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 402.1915 [*M*+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 402.1911.

**1-[(2,3-Дигидро[1,4]бензодиоксин-6-ил)метил]-5-(3,4,5-**

**триметоксифенил)пирролидин-2-он (17b)** был получен из γ-азидоэфира **16b** (591 мг, 1.9 ммоль), привитого на полимер трифенилфосфина (690 мг, 2.3 ммоль), 2,3-дигидро[1,4]бензодиоксин-6-карбальдегида (936 мг, 5.7 ммоль), ДХЭ (4 мл), NaBH<sub>3</sub>CN (754 мг, 12 ммоль), ледяной уксусной кислоты (1.4 мл, 24.5 ммоль) и метанола (5 мл) по методу *A*. Выход 496 мг (65%); бесцветное масло; R<sub>f</sub> = 0.50 (этилацетат : петролейный эфир; 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 6.72 д ( $^3J = 8.0$  Гц, 1H, Ar), 6.57 (уш. с, 1H, Ar), 6.53 уш.д ( $^3J = 8.0$  Гц, 1H, Ar), 6.30 с (2H, Ar), 4.86 д ( $^2J = 14.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.35 д.д. ( $^3J = 8.0$  Гц,  $^3J = 6.4$  Гц, 1H, CH), 4.20 уш.с (4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.50 д ( $^2J = 14.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.60 д.д.д. ( $^2J = 16.7$  Гц,  $^3J = 10.4$  Гц,  $^3J = 5.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.50–2.34 м (2H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.91–1.84 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 175.6 (CO), 153.5 (2×C, Ar), 143.3 (C, Ar), 142.9 (C, Ar), 137.4 (C, Ar), 136.2 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 121.5 (CH, Ar), 117.2 (CH, Ar), 117.0 (CH, Ar), 103.5 (2×CH, Ar), 64.2 (2×CH<sub>2</sub>O), 61.9 (CH), 60.7 (CH<sub>3</sub>O), 56.0 (2×CH<sub>3</sub>O), 43.9 (CH<sub>2</sub>N), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3996, 3644, 3501, 3363, 3046, 2939, 2878, 2845, 2587, 2396, 2359, 2251, 2209, 1961, 1687, 1592, 1506, 1465, 1428, 1361, 1248, 1239, 1205, 1126, 1067, 1001. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 400.1761 [*M*+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 400.1755.

**1-(3,5-Диметоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17c)** был получен из γ-азидоэфира **16b** (180 мг, 0.58 ммоль), 3,5-диметоксибензальдегида (2×145 мг, 1.74 ммоль) и метанола (5.8 мл) с использованием 60 мг 10% Pd/C по методу *B*. Выход 182 мг (78%); бесцветное вязкое масло; R<sub>f</sub> = 0.58 (метанол : этилацетат; 1:9). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 6.27 т ( $^4J = 2.3$  Гц, 1H, Ar), 6.26 с (2H, Ar), 6.16 д ( $^4J = 2.3$  Гц, 2H, Ar), 4.90 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.30 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 6.6$  Гц, 1H, CH), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.75 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.65 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.47 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.56 д.д.д. ( $^2J = 15.0$  Гц,  $^3J = 9.2$  Гц,  $^3J = 4.8$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.46–2.29 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.87–1.79 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125

МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.1 (CO), 160.6 (C, Ar), 153.4 (C, Ar), 138.5 (2×C, Ar), 137.3 (C, Ar), 136.2 (2×C, Ar), 106.2 (2×CH, Ar), 103.3 (2×CH, Ar), 99.2 (CH, Ar), 61.7 (CH), 60.6 (CH<sub>3</sub>O), 55.9 (2×CH<sub>3</sub>O), 55.1 (2×CH<sub>3</sub>O), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2941, 2838, 1688, 1594, 1506, 1465, 1352, 1237, 1205, 1126, 1072, 1009. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 402.1911 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 402.1911.

**1-(4-Метоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17d)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16b** (433 мг, 1.4 ммоль), привитого на полимер трифенилфосфина (510 мг, 1.7 ммоль), 4-метоксибензальдегида (572 мг, 4.2 ммоль), ДХЭ (2.8 мл), NaBH<sub>3</sub>CN (528 мг, 8.4 ммоль), ледяной уксусной кислоты (1 мл, 17.5 ммоль) и метанола (3.4 мл) по методу А. Выход 338 мг (65%); бесцветное вязкое масло; R<sub>f</sub> = 0.52 (этилацетат : петролейный эфир; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.95 уш.д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.75 уш.д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.28 с (2H, Ar), 4.90 д (<sup>2</sup>J = 14.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.30 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.6 Гц, <sup>3</sup>J = 5.7 Гц, 1H, CH), 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.74 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.53 д (<sup>2</sup>J = 14.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.59 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 16.4 Гц, <sup>3</sup>J = 10.4 Гц, <sup>3</sup>J = 5.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.44 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 16.4 Гц, <sup>3</sup>J = 9.7 Гц, <sup>3</sup>J = 7.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.40–2.30 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.91–1.81 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 176.7 (CO), 159.0 (C, Ar), 153.5 (2×C), 137.5 (C, Ar), 136.3 (C, Ar), 129.8 (2×CH, Ar), 128.3 (C, Ar), 113.8 (2×CH, Ar), 103.7 (2×CH, Ar), 61.9 (CH<sub>3</sub>O), 60.9 (CH<sub>3</sub>O), 56.2 (2×CH<sub>3</sub>O), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2930, 2837, 1710, 1681, 1593, 1513, 1463, 1435, 1420, 1328, 1242, 1126, 1002. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 394.1633 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 394.1625.

**1-(3,4,5-Триметоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17e)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16b** (495 мг, 1.6 ммоль), привитого на полимер трифенилфосфина (546 мг, 1.8 ммоль), 3,4,5-триметоксибензальдегида (942 мг, 4.8 ммоль), ДХЭ (3.2 мл), NaBH<sub>3</sub>CN (602 мг, 9.6 ммоль), ледяной уксусной кислоты (1.1 мл, 19.2 ммоль) и метанола (3.9 мл) по методу А. Выход 463 мг (67%); бесцветное твердое вещество; T<sub>пл</sub> = 135–137 °C; R<sub>f</sub> = 0.52 (этилацетат : метанол; 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.31 уш.с (2H, Ar), 6.25 уш.с (2H, Ar), 4.80 д (<sup>2</sup>J = 14.2 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.38 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.3 Гц, <sup>3</sup>J = 6.2 Гц, 1H, CH), 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.79 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.76 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.64 д (<sup>2</sup>J = 14.2 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.65–2.60 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.52–2.38 м (2H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.93–1.86 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.9 (CO), 153.3 (2×C, Ar), 152.8 (2×C, Ar), 137.3 (C, Ar), 136.9 (C, Ar), 136.0 (C, Ar), 131.7 (C, Ar), 105.5 (2×CH, Ar), 103.3 (2×CH, Ar), 62.2 (CH), 60.43 (CH<sub>3</sub>O), 60.38 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (2×CH<sub>3</sub>O), 55.7 (2×CH<sub>3</sub>O), 44.9 (CH<sub>2</sub>N), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>).

Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3478, 2994, 2942, 2841, 2567, 2366, 2209, 2160, 1958, 1682, 159, 1508, 1461, 1422, 1330, 1236, 1175, 1127, 1002. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 432.2019  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_7^+$ . Вычислено 432.2017. Найдено, %: С, 63.69; Н, 6.76; N, 3.28.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ . Вычислено, %: С, 64.02; Н, 6.77; N, 3.25.

**5-(3,4-Диметоксифенил)-1-(2,3,4-триметоксибензил)пирролидин-2-он (17f)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16a** (279 мг, 1.0 ммоль), 2,3,4-триметоксибензальдегида (две порции: 294 мг и 196 мг, 2.5 ммоль) и метанола (10.7 мл) с использованием 100 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 269 мг (67%); бесцветное вязкое масло;  $R_f = 0.58$  (метанол : этилацетат; 1:10). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.81 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.67 д ( $^3J = 8.5$  Гц, 1H, Ar), 6.66 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.58 уш.с (1H, Ar), 6.55 д ( $^3J = 8.5$  Гц, 1H, Ar), 4.84 д ( $^2J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 д.д. ( $^3J = 8.5$  Гц,  $^3J = 5.5$  Гц, 1H, CH), 3.85 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.81 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.80 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.65 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.63 д ( $^2J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 д.д.д. ( $^2J = 16.6$  Гц,  $^3J = 9.5$  Гц,  $^3J = 5.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 д.д.д. ( $^2J = 16.6$  Гц,  $^3J = 9.8$  Гц,  $^3J = 7.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41–2.33 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88–1.81 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.8 (CO), 153.0 (C, Ar), 151.6 (C, Ar), 149.0 (C, Ar), 148.4 (C, Ar), 141.6 (C, Ar), 132.9 (C, Ar), 124.2 (CH, Ar), 121.2 (C, Ar), 118.8 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 109.4 (CH, Ar), 106.8 (CH, Ar), 61.6 (CH), 60.24 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.21 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.5 ( $3 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2933, 2875, 2834, 1684, 1591, 1508, 1508, 1462, 1414, 1288, 1261, 1238, 1147, 1068, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 402.1916  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_6^+$ . Вычислено 402.1911.

**1-(3,4-Диметоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17g)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16b** (280 мг, 1.0 ммоль), 3,4,5-триметоксибензальдегида ( $2 \times 294$  мг, 3.0 ммоль) и метанола (10.4 мл) с использованием 110 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 249 мг (62%); бесцветное вязкое масло;  $R_f = 0.61$  (метанол : этилацетат; 1:9). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.86 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 6.71 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^4J = 1.9$  Гц, 1H, Ar), 6.62 д ( $^4J = 1.9$  Гц, 1H, Ar), 6.28 с (2H, Ar), 4.97 д ( $^2J = 14.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 д.д. ( $^3J = 7.2$  Гц,  $^3J = 6.9$  Гц, 1H, CH), 3.90 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.84 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.83 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.78 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.51 д ( $^2J = 14.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 д.д.д. ( $^2J = 14.7$  Гц,  $^3J = 9.7$  Гц,  $^3J = 4.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.52–2.46 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.44–2.36 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.93–1.86 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.2 (CO), 153.2 ( $2 \times \text{C}$ , Ar), 149.6 (C, Ar), 148.9 (C, Ar), 137.2 (C, Ar), 133.2 (C, Ar), 132.1 (C, Ar), 119.3 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 109.5 (CH, Ar), 105.8 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 61.4 (CH), 60.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.1 ( $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 55.94 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.93 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

2999, 2939, 2837, 1682, 1593, 1516, 1464, 1419, 1352, 1329, 1261, 1238, 1128, 1026, 1009. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 402.1911  $[M+H]^+$ .  $C_{22}H_{28}NO_6^+$ . Вычислено 402.1911.

**1-[(2,3-Дигидро[1,4]бензодиоксин-6-ил)метил]-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (17h)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16a** (279 мг, 1.0 ммоль), 2,3-дигидро[1,4]бензодиоксин-6-карбальдегида (две порции по 246 мг, 3.0 ммоль) и метанола (10.7 мл) с использованием 100 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 259 мг (70%); бесцветное вязкое масло;  $R_f = 0.59$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.82 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.72 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.67 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.58 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.57 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.54 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 4.90 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 4.35 д.д. ( $^3J = 7.6$  Гц,  $^3J = 6.0$  Гц, 1H, CH), 4.21 уш.с (4H,  $O(CH_2)_2O$ ), 3.87 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.82 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.39 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.60 д.д.д. ( $^2J = 16.4$  Гц,  $^3J = 9.8$  Гц,  $^3J = 5.0$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.45 д.д.д. ( $^2J = 16.4$  Гц,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.35 д.д.д.д. ( $^2J = 13.0$  Гц,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 7.6$  Гц,  $^3J = 5.0$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 1.86 д.д.д.д. ( $^2J = 13.0$  Гц,  $^3J = 9.8$  Гц,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^3J = 6.0$  Гц, 1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.1 (CO), 149.4 (C, Ar), 148.8 (C, Ar), 143.3 (C, Ar), 142.9 (C, Ar), 133.1 (C, Ar), 129.7 (C, Ar), 121.6 (CH, Ar), 119.3 (CH, Ar), 117.3 (CH, Ar), 117.1 (CH, Ar), 111.1 (CH, Ar), 109.3 (CH, Ar), 64.2 ( $2 \times CH_2O$ ), 61.2 (CH), 55.90 ( $CH_3O$ ), 55.88 ( $CH_3O$ ), 43.7 ( $CH_2N$ ), 30.5 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $CH_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2933, 2875, 2835, 1684, 1591, 1508, 1462, 1414, 1288, 1261, 1238, 1205, 1147, 1140, 1126, 1068, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 370.1655  $[M+H]^+$ .  $C_{21}H_{24}NO_5^+$ . Вычислено 370.1649.

**1-([1,3]Бензодиоксол-5-илметил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (17i)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16a** (447 мг, 1.6 ммоль), привитого на полимер трифенилфосфина (539 мг, 1.8 ммоль), 3,4-диметоксибензальдегида (721 мг, 4.8 ммоль), ДХЭ (3.3 мл),  $NaBH_3CN$  (601 мг, 9.6 ммоль), ледяной уксусной кислоты (1.1 мл, 19.2 ммоль) и метанола (4.0 мл) по методу **А**. Выход 279 мг (49%); желтое густое масло;  $R_f = 0.48$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.78 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 6.62 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.56 д ( $^3J = 7.8$  Гц, 1H, Ar), 6.54 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.50 д ( $^4J = 1.5$  Гц, 1H, Ar), 6.37 д.д. ( $^3J = 7.8$  Гц,  $^4J = 1.5$  Гц, 1H, Ar), 5.80 с (2H,  $OCH_2O$ ), 4.79 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 4.30 д.д. ( $^3J = 7.5$  Гц,  $^3J = 6.5$  Гц, 1H, CH), 3.80 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.75 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.38 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.53 д.д.д. ( $^2J = 14.9$  Гц,  $^3J = 10.1$  Гц,  $^3J = 4.8$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.42–2.35 м (1H,  $CH_2$ ), 2.33–2.26 м (1H,  $CH_2$ ), 1.85–1.78 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.2 (CO), 148.9 (C, Ar), 148.3 (C, Ar), 147.4 (C, Ar), 146.5 (C, Ar), 132.5 (C, Ar), 129.7 (C, Ar), 121.4 (CH, Ar), 119.0 (CH, Ar), 111.0 (CH, Ar), 109.3 (CH, Ar), 108.4 (CH, Ar), 107.6 (CH, Ar), 100.6 ( $OCH_2O$ ), 60.5 (CH), 55.8

(2×CH<sub>3</sub>O), 43.7 (CH<sub>2</sub>N), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3016, 2944, 2907, 1679, 1605, 1520, 1513, 1447, 1368, 1306, 1235, 1100, 1025, 929. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 356.1490 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 356.1492.

**1-[(2,3-Дигидро[1,4]бензодиоксин-6-ил)метил]-5-(2,3,4-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17j)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16c** (495 мг, 1.6 ммоль), 2,3-дигидро[1,4]бензодиоксин-6-карбальдегида (две порции по 394 мг, 4.8 ммоль) и метанола (16.2 мл) с использованием 161 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 416 мг (70%); бесцветное вязкое масло;  $R_f = 0.58$  (этилацетат : петролейный эфир; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.68 д (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, 1H, Ar), 6.66 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 1H, Ar), 6.60 уш.д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 1H, Ar), 6.56 д (<sup>4</sup>J = 1.9 Гц, 1H, Ar), 6.51 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, <sup>4</sup>J = 1.9 Гц, 1H, Ar), 4.93 д (<sup>2</sup>J = 14.5 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.64 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, <sup>3</sup>J = 4.5 Гц, 1H, CH), 4.15 (уш. с, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.81 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.68 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.36 д (<sup>2</sup>J = 14.5 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.58–2.49 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.43–2.26 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.81–1.74 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.3 (CO), 153.3 (C, Ar), 151.6 (C, Ar), 143.3 (C, Ar), 142.7 (C, Ar), 142.2 (C, Ar), 129.5 (C, Ar), 126.1 (C, Ar), 121.3 (2×CH, Ar), 117.0 (2×CH, Ar), 107.0 (CH, Ar), 64.1 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 60.7 (CH<sub>3</sub>O), 60.6 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (2×C, CH<sub>3</sub>O+CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>N), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 400.1760 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 400.1755.

**1-([1,3]Бензодиоксол-5-илметил)-5-(2,3,4-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17k)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16c** (464 мг, 1.5 ммоль), [1,3]бензодиоксол-5-карбальдегида (две порции по 338 мг, 4.5 ммоль) и метанола (15.0 мл) с использованием 150 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 353 мг (61%); желтое вязкое масло;  $R_f = 0.49$  (этилацетат : метанол; 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.68 д (<sup>3</sup>J = 8.5 Гц, 1H, Ar), 6.64 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 6.63 д (<sup>3</sup>J = 8.5 Гц, 1H, Ar), 6.60 д (<sup>4</sup>J = 1.4 Гц, 1H, Ar), 6.49 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, <sup>4</sup>J = 1.4 Гц, 1H, Ar), 5.87 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.93 д (<sup>2</sup>J = 14.5 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.67 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, <sup>3</sup>J = 4.8 Гц, 1H, CH), 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.72 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.43 д (<sup>2</sup>J = 14.5 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.56 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 16.4 Гц, <sup>3</sup>J = 10.4 Гц, <sup>3</sup>J = 7.2 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.40 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 16.4 Гц, <sup>3</sup>J = 10.0 Гц, <sup>3</sup>J = 5.0 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.36–2.28 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.85–1.78 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.2 (CO), 153.3 (C, Ar), 151.6 (C, Ar), 147.6 (C, Ar), 146.7 (C, Ar), 142.2 (C, Ar), 130.2 (C, Ar), 126.0 (C, Ar), 121.6 (CH, Ar), 121.3 (CH, Ar), 108.6 (CH, Ar), 107.8 (CH, Ar), 107.1 (CH, Ar), 100.8 (OCH<sub>2</sub>O), 60.7 (CH<sub>3</sub>O), 60.5 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (CH<sub>3</sub>O+CH), 43.9 (CH<sub>2</sub>N), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2940, 2836, 1685, 1599, 1492, 1471, 1444, 1244, 1096, 1037, 924. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 386.1605 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 385.1598.

**5-(2,3-Дигидро[1,4]бензодиоксин-6-ил)-1-(3,4-диметоксибензил)пирролидин-2-он**

(**17l**) был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16d** (277 мг, 1.0 ммоль), 3,4-диметоксибензальдегида (две порции по 249 мг, 3.0 ммоль) и метанола (11.4 мл) с использованием 100 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 259 мг (70%); бесцветное вязкое масло;  $R_f = 0.55$  (этилацетат : петролейный эфир; 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.73 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 6.66 уш.д ( $^3J = 7.8$ , 1H, Ar), 6.52–6.49 м (4H, Ar), 4.86 д ( $^2J = 14.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 д.д. ( $^3J = 7.7$  Гц,  $^3J = 6.1$  Гц, 1H, CH), 4.14 уш.с (4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.69 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.39 д ( $^2J = 14.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.49 д.д.д. ( $^2J = 15.1$  Гц,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^3J = 5.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38–2.31 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27–2.22 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79–1.72 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.4 (CO), 148.4 (C, Ar), 147.9 (C, Ar), 143.5 (C, Ar), 143.0 (C, Ar), 133.2 (C, Ar), 128.4 (C, Ar), 120.6 (CH, Ar), 119.4 (CH, Ar), 117.2 (CH, Ar), 115.2 (CH, Ar), 111.4 (CH, Ar), 110.7 (CH, Ar), 63.94 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 63.92 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.7 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2999, 2937, 2875, 2837, 1666, 1593, 1516, 1464, 1417, 1286, 1263, 1238, 1155, 1140, 1028. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 370.1652  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ . Вычислено 370.1649.

**1-(2-Бромбензил)-5-(2-бромфенил)пирролидин-2-он (17m)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16e** (1.18 г, 3.96 ммоль), привитого на полимер трифенилфосфина (1.34 г, 4.02 ммоль), 4-бромбензальдегида (2.22 мг, 12 ммоль), ДХЭ (8 мл),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1.51 г, 24 ммоль), уксусной кислоты (2.5 мл, 43.7 ммоль) и метанола (9.7 мл) по методу **А**. Выход 1.10 г (68%); желтоватое твердое вещество; т.пл. 112–113 °С;  $R_f = 0.50$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.56 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 7.51 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 1H, Ar), 7.36–7.11 м (6H, Ar), 5.13 д ( $^2J = 15.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.91 уш.с (1H, CH), 3.93 д ( $^2J = 15.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.65–2.44 м (3H,  $\text{CH}_2+\text{CH}_2$ ), 1.86–1.81 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.8 (CO), 139.4 (C, Ar), 135.1 (CH, Ar), 133.4 (C, Ar), 132.9 (CH, Ar), 130.4 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 126.3 (C, Ar), 123.9 (CH, Ar), 123.0 (C, Ar), 60.4 (CH), 44.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3361, 3086, 3057, 2989, 2969, 2934, 2899, 2852, 2695, 1647, 1587, 1567, 1463, 1447, 1436, 1426, 1410, 1358, 1349, 1323, 1292, 1265, 1239, 1216, 1207, 1115, 1099, 1066, 1045, 1038, 1025. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 386.1605  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}^+$ . Вычислено 385.1598.

**5-(2,6-Диметоксифенил)-1-[4-(трифторметокси)бензил]пирролидин-2-он (17n)** был получен из  $\gamma$ -азидоэфира **16e** (110 мг, 0.39 ммоль), 4-трифторметоксибензальдегида (2×85 мкл,

1.1 ммоль) и метанола (4.0 мл) с использованием 42 мг 10% Pd/C по методу **Б**. Выход 64 мг (41%); желтое масло;  $R_f = 0.63$  (этилацетат : метанол; 1:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [44].

**Диметил 2-[2-(3,5-диметоксифенил)-2-(фениламино)этил]малонат (18a).**

К раствору диметил 2-(3,5-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.02 ммоль) в ДХЭ (5.1 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å),  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (75 мг, 0.206 ммоль) и анилин (0.1 мл, 1.10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход: 363 мг (92%); желтое вязкое масло;  $R_f = 0.50$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.13–7.10 м (2H, Ar), 6.69–6.67 м (1H, Ar), 6.56 д ( $^3J = 7.8$  Гц, 2H, Ar), 6.52 д ( $^4J = 2.2$  Гц, 2H, Ar), 6.36–6.35 м (1H, Ar), 4.40–4.37 м (1H, CH), 4.23 уш.с (1H, NH), 3.77 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.60–3.58 м (1H, CH), 2.43–2.41 м (2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 170.1 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 161.2 ( $2 \times \text{C}$ , Ar), 146.9 (C, Ar), 145.3 (C, Ar), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 117.7 (CH, Ar), 113.5 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 104.4 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 99.1 (CH, Ar), 56.6 (CH), 55.3 ( $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.3 (CH), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 3088, 3051, 3003, 2953, 2839, 1748, 1732, 1602, 1506, 1460, 1433, 1347, 1313, 1290, 1277, 1260, 1234, 1205, 1156, 1120, 1064, 1020, 993. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 410.1574 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6^+$ . Вычислено 410.1562.

**Диметил 2-(2-[(2-нитрофенил)амино]-2-фенилэтил)малонат (18b)**

К раствору диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.85 ммоль) в ДХЭ (4.3 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å),  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (62 мг, 0.17 ммоль) и 2-нитроанилин (118 мг, 0.85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход: 226 мг (71%); желтое масло;  $R_f = 0.47$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.45 д ( $^3J = 6.9$  Гц, 1H, NH), 8.17–8.16 м (1H, Ar), 7.38–7.29 м (6H, Ar), 6.73 д ( $^3J = 8.7$  Гц, 1H, Ar), 6.65–6.63 м (1H, Ar), 4.69–4.65 м (1H, CH), 3.77с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.71 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.50 т ( $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 2.59–2.47 м (2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 169.4 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.3 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 144.4 (C, Ar), 140.9 (C, Ar), 136.3 (CH, Ar), 132.7 (C, Ar), 129.3 ( $2 \times \text{CH}$ , Ar), 128.2 (CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 126.4



(2×CH, Ar), 116.2 (CH, Ar), 115.0 (CH, Ar), 55.8 (CH), 53.0 (CH<sub>3</sub>O), 53.0 (CH<sub>3</sub>O), 49.0 (CH), 37.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3373, 3084, 3032, 3007, 2959, 2921, 2886, 2851, 1751, 1727, 1619, 1584, 1575, 1512, 1504, 1451, 1440, 1418, 1359, 1339, 1317, 1281, 1262, 1232, 1205, 1169, 1159, 1121, 1096, 1062, 1041, 1028, 1011, 985, 961. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 373.1394 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 373.1394.

### Диметил 2-(2-[(2-аминофенил)амино]-2-(3,4-диметоксифенил)этил)малонат (18c).

К раствору диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.68 ммоль) в ДХЭ (3.4 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å), Y(OTf)<sub>3</sub> (74 мг, 0.14 ммоль) и *o*-фенилендиамин (74 мг, 0.68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.25 часа, разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход: 150 мг (55%); вязкое желтоватое масло;  $R_f$  = 0.52 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.87–6.83 м (2H, Ar), 6.80 д (<sup>3</sup>J = 8.1 Гц, 1H, Ar), 6.71–6.62 м (3H, Ar), 6.45–6.43 м (1H, Ar), 3.56 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.0 Гц, 1H, <sup>3</sup>J = 6.4 Гц, 1H, 1H, CH), 3.85 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.75 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.71 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.56 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.4 Гц, <sup>3</sup>J = 6.6 Гц, 1H, CH), 2.54–2.38 м (2H, CH<sub>2</sub>). Сигналы протонов NH<sub>2</sub> групп в спектре не наблюдались. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц),  $\delta$ , м.д.: 170.1 (C=O<sub>2</sub>Me), 169.7 (C=O<sub>2</sub>Me), 149.1 (C, Ar), 148.2 (C, Ar), 136.0 (C, Ar), 134.7 (C, Ar), 134.4 (C, Ar), 120.4 (CH, Ar), 119.0 (CH, Ar), 118.3 (CH, Ar), 116.5 (CH, Ar), 113.6 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 109.4 (CH, Ar), 56.3 (CH), 55.8 (2×CH<sub>3</sub>O), 52.7 (2×CH<sub>3</sub>O), 49.3 (CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3400, 3350, 3002, 2953, 2837, 2254, 1738, 1729, 1598, 1512, 1453, 1437, 1343, 1263, 1237, 1142, 1053, 912. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 403.1855 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 403.1864.

### 2-[2-Фенил-2-(фениламино)этил]малонитрил (18d)

К раствору 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбонитрила (417 мг, 2.48 ммоль) в ДХЭ (12 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å), Y(OTf)<sub>3</sub> (265 мг, 0.49 ммоль) и анилин (0.26 мл, 2.88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, после чего сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>). Выход: 266 мг (41%); белое твердое вещество; т.пл. 149–151

°C;  $R_f = 0.68$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.41–7.38 м (2H, Ar), 7.34–7.32 м (3H, Ar), 7.19–7.15 м (2H, Ar), 6.80–6.76 м (1H, Ar), 6.67 д ( $^3J = 8.1$  Гц, 2H, Ar), 4.72–4.68 м (1H, CH), 3.98–3.93 м (2H, CH+NH), 2.51–2.47 м (2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 145.8 (C, Ar), 139.9 (C, Ar), 129.5 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 129.4 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 128.6 (CH, Ar), 126.1 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 119.3 (CH, Ar), 114.4 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 112.5 ( $2\times\text{CN}$ ), 55.3 (CH), 38.4 (CH), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3379, 3057, 2882, 2257, 1601, 1506, 1453, 1428, 1311, 1258, 769, 754, 704. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 262.1339 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3^+$ . Вычислено 262.1339.

### **2-(2-[(2-Бром-4-метилфенил)амино]-2-фенилэтил)малонитрил (18e).**

К раствору 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбонитрила (150 мг, 0.89 ммоль) в ДХЭ (4.5 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å),  $\text{Y}(\text{OTf})_3$  (96 мг, 0.18 ммоль) и 2-бром-4-метиланилин (200 мг, 1.07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакцию смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ ( $3\times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой, после чего сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на ротонном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ). Выход: 136 мг (43%); желтое вязкое масло;  $R_f = 0.40$  (петролейный эфир : этилацетат; 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.34–7.29 м (4H, Ar) 7.24–7.21 м (1H, Ar), 6.84 д ( $^3J = 7.9$  Гц, 1H, Ar), 6.65 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^4J = 1.8$  Гц, 1H, Ar), 6.59 д ( $^4J = 1.8$  Гц, 1H, Ar), 4.68 д.д. ( $^3J = 10.6$  Гц,  $^3J = 4.4$  Гц, 1H, CH), 2.57 д.д. ( $^2J = 14.2$  Гц,  $^3J = 10.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 д.д. ( $^2J = 14.2$  Гц,  $^3J = 4.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Сигналы протонов CH и  $\text{NH}_2$  групп в спектре не наблюдались. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 147.2 (CN), 142.2 (CN), 132.4 (CH, Ar), 129.9 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 128.9 (CH, Ar), 127.2 ( $2\times\text{CH}$ , Ar), 123.6 (C, Ar), 121.2 (CH, Ar), 121.0 (C, Ar), 115.2 (CH, Ar), 114.7 (C, Ar), 114.6 (C, Ar), 56.1 (CH), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ). Сигналы углеродов CH групп в спектре не наблюдались. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3391, 2898, 2524, 2257, 1597, 1490, 1408, 1266, 1071, 835, 701. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 354.0584 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}^{79}\text{N}_3^+$ . Вычислено 354.0600.

### ***Метод синтеза пирролидин-2-онов с использованием в качестве нуклеофилов анилинов и бензиламинов***

**Метод А.** К раствору анилина или бензиламина (1.0–1.2 экв.) в ДХЭ (0.2 М) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å) и кислоту Льюиса ( $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{Y}(\text{OTf})_3$ , 0.2 экв.). Затем к полученной смеси добавляли циклопропан **1** и перемешивали при комнатной

температуре в течение 1–3 часов. После этого реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля, используя этилацетат в качестве элюэнта. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток растворяли в толуоле (0.13 М), добавляли уксусную кислоту (2.0 экв.) и кипятили при перемешивании в течение 7 часов. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в этаноле (0.17 М). Затем к полученному раствору прибавляли водный раствор NaOH (1 М, 2.0 экв.) одной порцией и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого этанол упаривали на роторном испарителе, остаток разбавляли водой и затем подкисляли до pH 1 с помощью водного раствора HCl (1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после чего растворитель упаривали на роторном испарителе. Затем остаток растворяли в толуоле (0.07 М) и кипятили в течение 7 часов. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**Метод Б.** К раствору циклопропана **1** и бензиламина (1.2 экв.) в ДХЭ или ДХМ в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å) и Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.1 экв.). Полученную смесь помещали в предварительно разогретую до 45 °С масляную баню и перемешивали в течение 1–2.5 часов, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Полученный раствор фильтровали через слой силикагеля, используя в качестве элюэнта смесь петролейного эфира и этилацетата (1:1). Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток растворяли в смеси ДМСО и воды (3:1, 0.16 М). К полученному раствору добавляли NaCl (1.5 экв.) и полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 160 °С в течение 4–6 часов. После этого реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**1-(3,4-Диметоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (20a)** был получен из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 0.925 ммоль), 3,4-диметоксианилина (142 мг, 0.927 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (66 мг, 0.18 ммоль), ДХЭ (4.6 мл), уксусной кислоты (110 мкл), толуола (8.0 мл), NaOH (74 мг, 1.85 ммоль), этанола (5.3 мл) и воды (1.8 мл) по методу *А*. Выход 265 мг (74%); вязкое желтое масло; R<sub>f</sub> = 0.29 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.14 д (<sup>4</sup>J = 2.0 Гц, 1H, Ar), 6.72–6.68 м (2H, Ar), 6.38 с (2H, Ar), 5.06 д.д. (<sup>3</sup>J = 6.9, <sup>3</sup>J = 4.5 Гц, 1H, CH), 3.77 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.77–3.75 м

(9H, 3×CH<sub>3</sub>O), 2.75–2.70 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.61–2.54 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.00–1.95 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.8 (CO), 153.6 (2×C, Ar), 148.7 (C, Ar), 146.5 (C, Ar), 137.3 (2×C, Ar), 131.6 (C, Ar), 114.8 (CH, Ar), 110.9 (CH, Ar), 107.2 (CH, Ar), 102.8 (2×CH, Ar), 64.7 (CH), 60.8 (CH<sub>3</sub>O), 56.1 (2×CH<sub>3</sub>O), 55.9 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3196, 3064, 2931, 2837, 2746, 2593, 2463, 2381, 2281, 2249, 2159, 2015, 1959, 1835, 1691, 1594, 1512, 1463, 1394, 1235, 1180, 1127, 1101, 1038, 946, 922. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 388.1747 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup> Вычислено 388.1755.

**1,5-Бис(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (20b)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 3.4 ммоль), 3,4-диметоксианилина (521 мг, 3.4 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (249 мг, 0.68 ммоль), ДХЭ (17.0 мл), уксусной кислоты (390 мкл), толуола (26.7 мл), NaOH (272 мг, 6.8 ммоль), этанола (19.7 мл) и воды (3.4 мл) по методу А. Выход 790 мг (65%); темно-желтое масло; R<sub>f</sub> = 0.35 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 7.09 д (<sup>4</sup>J = 2.2 Гц, 1H, Ar), 6.72–6.64 м (5H, Ar), 5.06 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.8 Гц, <sup>3</sup>J = 5.0 Гц, 1H, CH), 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.76 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.73 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 2.75–2.64 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.59–2.50 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.99–1.91 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц), δ, м.д.: 174.6, 149.2, 148.5, 148.4, 146.3, 133.7, 131.4, 118.4, 114.9, 111.1, 110.7, 108.8, 107.2, 64.2, 55.8 (4×C), 31.1, 29.0. Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3058, 2998, 2956, 2936, 2835, 1694, 1606, 1593, 1516, 1464, 1453, 1421, 1389, 1320, 1255, 1239, 1213, 1187, 1172, 1138, 1106, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 358.1644 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 358.1649. Найдено, %: C, 66.94; H, 6.57; N, 3.93. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92.

**5-(3,5-Диметоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (20c)** был получен из диметил 2-(3,5-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (294 мг, 1.0 ммоль), 3,4,5-триметоксианилина (183 мг, 1.0 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (73 мг, 0.2 ммоль), ДХЭ (5.1 мл), уксусной кислоты (120 мкл), толуола (8.0 мл), NaOH (80 мг, 2.0 ммоль), этанола (5.9 мл) и воды (2.0 мл) по методу А. Выход 272 мг (70%); вязкое темно оранжевое масло; R<sub>f</sub> = 0.37 (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 6.70 с (2H, Ar), 6.38 д (<sup>4</sup>J = 2.0 Гц, 2H, Ar), 6.34 т (<sup>4</sup>J = 2.0 Гц, 1H, Ar), 5.09 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.9, <sup>3</sup>J = 4.2 Гц, 1H, CH), 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74 с (6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.73 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 2.81–2.74 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.64–2.57 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.04–1.99 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.9, 161.4 (2×C), 152.9 (2×C), 144.2, 135.3, 134.2, 104.0 (2×C), 100.3 (2×C), 99.2, 64.6, 60.8, 56.0 (2×C), 55.4 (2×C), 31.3, 28.7. Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3134, 2996, 2939, 2838, 1734, 1699, 1696, 1596, 1508, 1462, 1430,

1387, 1352, 1335, 1303, 1294, 1266, 1236, 1204, 1156, 1128, 1066, 1011. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 388.1759  $[M+H]^+$ .  $C_{21}H_{26}NO_6^+$ . Вычислено 388.1755.

**5-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (20d)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 3.4 ммоль), 3,4,5-триметоксианилина (623 мг, 3.4 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (249 мг, 0.68 ммоль), ДХЭ (17.0 мл), уксусной кислоты (390 мкл), толуола (26.7 мл), NaOH (272 мг, 6.8 ммоль), этанола (19.6 мл) и воды (6.8 мл) по методу А. Выход 1.03 г (78%); вязкое желтое масло;  $R_f = 0.35$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.79 д ( $^3J = 8.0$  Гц, 1H, Ar), 6.77 д.д. ( $^3J = 8.0$ ,  $^4J = 1.8$  Гц, 1H, Ar), 6.70 д ( $^4J = 1.8$  Гц, 1H, Ar), 6.64 с (2H, Ar), 5.10 д.д. ( $^3J = 7.4$ ,  $^3J = 4.4$  Гц, 1H, CH), 3.83 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.80 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.75 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.70 с (6H,  $2 \times CH_3O$ ), 2.79–2.72 м (1H,  $CH_2$ ), 2.63–2.56 м (2H,  $CH_2$ ), 2.03–1.98 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.:  $\delta$  174.8 (CO), 152.9 ( $2 \times C$ , Ar), 149.5 (C, Ar), 148.6 (C, Ar), 135.4 (C, Ar), 134.1 (C, Ar), 133.7 (C, Ar), 118.4 (CH, Ar), 111.3 (CH, Ar), 108.8 (CH, Ar), 100.6 ( $2 \times CH$ , Ar), 64.5 (CH), 60.81 ( $CH_3O$ ), 56.0 ( $2 \times CH_3O$ ), 55.9 ( $CH_3O$ ), 55.8 ( $CH_3O$ ), 31.3 ( $CH_2$ ), 29.0 ( $CH_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3315, 3134, 3062, 2933, 2835, 2589, 2466, 2428, 2366, 2251, 2131, 2006, 1959, 1833, 1703, 1687, 1592, 1511, 1463, 1392, 1232, 1184, 1102, 1036, 920. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 388.1755  $[M+H]^+$ .  $C_{21}H_{26}NO_6^+$ . Вычислено 388.1755.

**5-(3,4-Диметоксифенил)-1-(4-метоксифенил)пирролидин-2-он (20e)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (700 мг, 2.38 ммоль), 4-метоксианилина (293 мг, 2.38 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (174 мг, ммоль), ДХЭ (11.9 мл), уксусной кислоты (275 мкл), толуола (18.7 мл), NaOH (192 мг, 4.8 ммоль), этанола (13.7 мл) и воды (4.8 мл) по методу А. Выход 553 мг (71%); желтоватое масло;  $R_f = 0,38$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [189]. Найдено, %: C, 69.70; H, 6.45; N, 4.28.  $C_{19}H_{21}NO_4$ . Вычислено, %: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

**1-(2-Фторфенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (20f)** был получен из диметил 2-(3,4,5-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 3.1 ммоль), 2-фторанилина (343 мг, 3.1 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (226 мг, 0.62 ммоль), ДХЭ (15.4 мл), уксусной кислоты (355 мкл), толуола (26.7 мл), NaOH (247 мг, 6.2 ммоль), этанола (17.8 мл) и воды (3.1 мл) по методу А. Выход 841 мг (79%); желтоватое вязкое масло;  $R_f = 0.42$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.19–7.10 м (2H, Ar), 7.04–7.00 м (2H, Ar), 6.43 с (2H, Ar), 5.14–5.11 м (1H, CH), 3.75 с (6H,  $2 \times CH_3O$ ), 3.74 с (3H,  $CH_3O$ ), 2.78–

2.58 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.09–2.00 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц), δ, м.д.: 174.7 (CO), 157.2 д (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 250 Гц, C), 153.2 (2×C), 137.1 (C), 136.3 (C), 128.4 д (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7 Гц, CH), 127.9 (CH), 125.0 д (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 12 Гц, C), 124.1 (CH), 116.4 д (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20 Гц, CH), 103.0 (2×CH), 64.7 (CH), 60.5 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (2×CH<sub>3</sub>O), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2840, 2827, 1703, 1593, 1504, 1237, 1131. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 346.1449 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 346.1449.

**1-(2,4-Диметоксифенил)-5-(4-метоксифенил)пирролидин-2-он (20g)** был получен из диметил 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (800 мг, 3.03 ммоль), 2,4-диметоксианилина (464 мг, 3.03 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (222 мг, 0.607 ммоль), ДХЭ (15.0 мл), уксусной кислоты (350 мкл), толуола (21.3 мл), NaOH (240 мг, 6.0 ммоль), этанола (18.0 мл) и воды (3.3 мл) по методу А. Выход 644 мг (65%); вязкое фиолетовое масло; R<sub>f</sub> = 0.36 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 7.14 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.87 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 1H, Ar), 6.78 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.39 д (<sup>4</sup>J = 2.7 Гц, 1H, Ar), 6.32 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.6, <sup>4</sup>J = 2.7 Гц, 1H, Ar), 5.08–5.05 м (1H, CH), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.71 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.79–2.54 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.12–2.01 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц), δ, м.д.: 175.5, 159.7, 159.0, 155.6, 133.3, 130.2, 128.2 (2×C), 118.9, 113.7 (2×C), 104.2, 99.4, 64.0, 55.5, 55.3, 55.0, 30.8, 29.2. Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3358, 3079, 3050, 3006, 2953, 2934, 2837, 1694, 1614, 1588, 1515, 1464, 1459, 1449, 1441, 1419, 1392, 1359, 1321, 1288, 1250, 1227, 1212, 1186, 1158, 1143, 1112, 1097, 1039, 1027. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 328.1540 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 328.1543. Найдено, %: C, 69.49; H, 6.77; N, 4.22. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

**5-(4-Бромфенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (20h)** был получен из диметил 2-(4-бромфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 3.2 ммоль), 3,4,5-триметоксианилина (585 мг, 3.2 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (234 мг, 0.64 ммоль), ДХЭ (16.0 мл), уксусной кислоты (370 мкл), толуола (26.7 мл), NaOH (256 мг, 6.4 ммоль), этанола (18.5 мл) и воды (3.2 мл) по методу А. Выход 804 мг (62%); желтое масло; R<sub>f</sub> = 0.38 (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.44 д (<sup>3</sup>J = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.11 д (<sup>3</sup>J = 8.4 Гц, 2H, Ar), 6.61 с (2H, Ar), 5.14 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.6, <sup>3</sup>J = 4.7 Гц, 1H, CH), 3.75 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.71 с (6H, 2× CH<sub>3</sub>O), 2.77–2.69 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.65–2.58 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.99–1.93 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.7, 153.0 (2×C), 140.5, 135.5, 133.8, 132.2 (2×C), 127.7 (2×C), 121.7, 100.5 (2×C), 63.9, 60.8, 56.1 (2×C), 31.2, 28.8. Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3368, 3135, 3087, 3062, 2940, 2834, 2594, 2468, 2429, 2249, 2133, 2003, 1961, 1902, 1696, 1596, 1511, 1463, 1421, 1386,

1333, 1271, 1236, 1189, 1131, 1072, 1042, 1010, 912. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 406.0648  $[M+H]^+$ .  $C_{19}H_{21}^{79}BrNO_4^+$ . Вычислено 406.0648. Найдено, %: С, 56.14; Н, 4.89; N, 3.42.  $C_{19}H_{20}BrNO_4$ . Вычислено, %: С, 56.17; Н, 4.96; N, 3.45.

**5-(4-Хлорфенил)-1-(2-фторфенил)пирролидин-2-он (20i)** был получен из диметил 2-(4-хлорфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.1 ммоль), 2-фторанилина (124 мг, 1.1 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (82 мг, 0.22 ммоль), ДХЭ (5.6 мл), уксусной кислоты (130 мкл), толуола (8.0 мл), NaOH (88 мг, 2.2 ммоль), этанола (6.5 мл) и воды (2.3 мл) по методу А. Выход 221 мг (68%); желтое масло;  $R_f = 0.27$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.24–7.10 м (6H, Ar), 7.05–6.98 м (2H, Ar), 5.20 м (1H, CH), 2.79–2.60 м (3H,  $CH_2$ ), 2.10–2.00 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 101 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.7, 157.3 д ( $^1J_{CF} = 250$  Гц), 139.3, 133.8, 129.0 (2 $\times$ C), 128.7, 128.6, 128.1 (2 $\times$ C), 124.9 д ( $^3J_{CF} = 12$  Гц), 124.4, 116.5 д ( $^2J_{CF} = 20$  Гц), 64.0, 30.7, 29.6. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3381, 3079, 3041, 2985, 2942, 2886, 1703, 1610, 1503, 1494, 1460, 1413, 1380, 1316, 1296, 1262, 1235, 1196, 1149, 1122, 1103, 1092, 1050, 1031, 1014. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 290.0739  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{14}ClFNO^+$ . Вычислено 290.0742. Найдено, %: С, 66.29; Н, 4.49; N, 4.81.  $C_{16}H_{13}ClFNO$ . Вычислено, %: С, 66.33; Н, 4.52; N, 4.83.

**1,5-Дифенилпирролидин-2-он (20j)** был получен из диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (100 мг, 0.427 ммоль), анилина (38.6 мкл, 0.426 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (31.1 мг, 0.085 ммоль), ДХЭ (2 мл), уксусной кислоты (46 мкл), толуола (2.7 мл), NaOH (34 мг, 0.85 ммоль), этанола (2.5 мл) и воды (0.4 мл) по методу А. Выход 40 мг (40%); желтое твердое вещество; т.разл. 109 °С;  $R_f = 0.25$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [190, 191].

**1-(4-Метоксифенил)-5-(*n*-толил)пирролидин-2-он (20k)** был получен из диметил 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (174 мг, 0.7 ммоль), 4-метоксианилина (86 мг, 0.7 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (51 мг, 0.14 ммоль), ДХЭ (5.0 мл), уксусной кислоты (90 мкл), толуола (4.9 мл), NaOH (56 мг, 1.4 ммоль), этанола (3.9 мл) и воды (1.4 мл) по методу А. Выход 89 мг (45%); бледно желтое твердое вещество; т.пл. 112–114 °С;  $R_f = 0.47$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.28 д ( $^3J = 8.9$  Гц, 2H, Ar), 7.10 с (4H, Ar), 6.76 д ( $^3J = 8.9$  Гц, 2H, Ar), 5.14 д.д. ( $^3J = 7.4$  Гц,  $^3J = 4.6$  Гц, 1H, CH), 3.63 с (3H,  $CH_3O$ ), 2.77–2.70 м (1H,  $CH_2$ ), 2.62–2.55 м (2H,  $CH_2$ ), 2.29 с (3H,  $CH_3$ ), 2.00–1.95 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.6 (CO), 156.8 (C), 138.4 (C), 137.4 (C), 131.2 (C), 129.5

(2×CH), 126.0 (2×CH), 124.2 (2×CH), 113.9 (2 CH), 64.1 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>O), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2835, 1694, 1512, 1248, 1035. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 282.1492 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>. Вычислено 282.1489. Найдено, %: C, 76.63; H, 6.73; N, 4.99. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 76.84; H, 6.81, N, 4.95.

**(R)-1-(4-Метоксифенил)-5-(*n*-толил)пирролидин-2-он ((5R)-20k)** был получен из диметил (*S*)-2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (80 мг, 0.32 ммоль, ee 95%,  $[\alpha]_D^{20} = -130$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)), 4-метоксианилина (40 мг, 0.32 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (24 мг, 0.066 ммоль), ДХЭ (1.6 мл), уксусной кислоты (37 мкл), толуола (2.1 мл), NaOH (27 мг, 0.68 ммоль), этанола (1.9 мл) и воды (0.65 мл) по методу А. Выход 32 мг (35%); бледно-желтое твердое вещество; т.пл. 112–114 °С;  $[\alpha]_D^{22} = +100$  (с 0.024, CH<sub>3</sub>OH); R<sub>f</sub> = 0.47 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Спектральные данные совпадают с 20j.

**5-(2-Нитрофенил)-1-фенилпирролидин-2-он (20l)** был получен из диметил 2-(2-нитрофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.07 ммоль), анилина (120 мг, 1.29 ммоль), Y(OTf)<sub>3</sub> (118 мг, 0.22 ммоль), ДХЭ (5.4 мл), уксусной кислоты (123 мкл), толуола (8 мл), NaOH (87 мг, 2.18 ммоль), этанола (6.2 мл) и воды (2 мл) по методу А. Выход: 124 мг (41%); вязкое темно коричневое масло; R<sub>f</sub> = 0.27 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.09–8.07 м (1H, Ar), 7.56–7.54 м (1H, Ar), 7.44–7.42 м (3H, Ar), 7.40–7.38 м (1H, Ar), 7.28–7.26 м (2H, Ar), 7.10–7.07 м (1H, Ar), 5.99 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.7 Гц, <sup>3</sup>J = 3.4 Гц, 1H, CH), 2.92–2.85 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.75–2.64 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.07–2.02 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.1 (CO), 137.0 (C, Ar), 134.2 (CH, Ar), 129.1 (2×CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.5 (C, Ar), 127.3 (CH, Ar), 126.8 (C, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 121.5 (2×CH, Ar), 59.7 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3308, 3199, 3136, 3103, 3066, 3043, 2953, 2924, 2853, 1699, 1598, 1579, 1526, 1498, 1457, 1444, 1382, 1348, 1295, 1251, 1225, 1162, 1118, 1073, 1040. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 283.1077 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 283.1077.

**4-[1-(4-Метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил]бензойная кислота (20m)** был получен из диметил 2-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (840 мг, 2.87 ммоль), 4-метоксианилитна (354 мг, 2.87 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (210 мг, 0.574 ммоль), ДХЭ (14.4 мл), уксусной кислоты (330 мкл), толуола (22.4 мл), NaOH (230 мг, 5.74 ммоль), этанола (9.4 мл) и воды (1.6 мл) по методу А. Выход 341 мг (38%); бледно-желтое твердое вещество; т.пл. 205–207 °С; R<sub>f</sub> = 0.23 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.:



10.24 уш.с (1H, CO<sub>2</sub>H), 8.03 д (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.32 д (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.25 д (<sup>3</sup>J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 6.77 д (<sup>3</sup>J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 5.25 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.6, <sup>3</sup>J = 5.2 Гц, 1H, CH), 3.70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 2.84–2.62 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.04–1.96 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц), δ, м.д.: 175.2, 170.7, 157.2, 147.2, 130.9 (2×C), 130.6, 129.3, 126.4 (2×C), 124.4 (2×C), 114.2 (2×C), 64.3, 55.4, 31.0, 28.9. Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3500, 3465, 3433, 3398, 3371, 3272, 3152, 3120, 3080, 2954, 2932, 2837, 2772, 2622, 2495, 2388, 2349, 2043, 1715, 1695, 1647, 1610, 1512, 1461, 1441, 1422, 1394, 1284, 1249, 1177, 1149, 1105, 1033, 933. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 312.1234 [M+H]<sup>+</sup>. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 312.1230.

**5-(*o*-Толил)-1-(4-нитрофенил)пирролидин-2-он (20n)** был получен из диметил 2-(*o*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.2 ммоль), 4-нитроанилина (167 мг, 1.2 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (88 мг, 0.24 ммоль), ДХЭ (6 мл), уксусной кислоты (138 мкл), толуола (8 мл), NaOH (96 мг, 2.4 ммоль), этанола (7мл) и воды (2.4 мл) по методу *A*, но стадия раскрытия малого цикла проводилась при кипячении в течение 2 часов. Выход 261 мг (73%); темно-желтое масло; R<sub>f</sub> = 0.27 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 8.08 д (<sup>3</sup>J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 7.65 д (<sup>3</sup>J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 7.26 д (<sup>3</sup>J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.20–7.18 м (1H, Ar), 7.11–7.08 м (1H, Ar), 6.95 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 5.50–5.48 м (1H, CH), 2.81–2.74 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.72–2.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.01–1.95 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 175.7 (CO), 144.2 (C, Ar), 143.3 (C, Ar), 137.6 (C, Ar), 134.3 (C, Ar), 131.6 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 124.5 (2×CH, Ar), 124.1 (CH, Ar), 120.2 (2×CH, Ar), 60.5 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3120, 3078, 3020, 2973, 2949, 1713, 1593, 1514, 1497, 1462, 1425, 1375, 1338, 1327, 1314, 1299, 1231, 1207, 1175, 1147, 1115, 1093, 1051, 1023. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 297.1240 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 297.1234. Найдено, %: C, 69.20; H, 5.45; N, 9.45. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 68.91; H, 5.44; N, 9.45.

**5-(3-Хлорфенил)-1-(4-нитрофенил)пирролидин-2-он (20o)** был получен из диметил 2-(3-хлорфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.11 ммоль), 4-нитроанилина (170 мг, 1.22 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (82 мг, 0.223 ммоль), ДХЭ (5.6 мл), уксусной кислоты (128 мкл), толуола (8.6 мл), NaOH (89 мг, 2.2 ммоль), этанола (6.6 мл) и воды (2.2 мл) по методу *A* (стадию раскрытия малого цикла проводили при в течение 2.5 часов; циклизацию первичного продукта проводили в течение 12 часов). Выход: 151 мг (43%); желтоватое твердое вещество; т.пл. 64–66 °С; R<sub>f</sub> = 0.56 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 8.09 д (<sup>3</sup>J = 9.6 Гц, 2H, Ar), 7.66 д (<sup>3</sup>J = 9.6 Гц, 2H, Ar), 7.30–7.22 м (2H, Ar), 7.20 с (1H, Ar), 7.07

д.т. ( $^3J = 7.2$  Гц,  $^4J = 1.8$  Гц, 1H, Ar), 5.30 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 4.2$  Гц, 1H, CH), 2.83–2.60 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.07–1.99 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.2 (CO), 143.7 (C, Ar), 143.6 (C, Ar), 142.4 (C, Ar), 135.4 (C, Ar), 130.7 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 124.5 (2×CH, Ar), 123.6 (CH, Ar), 120.7 (2×CH, Ar), 62.8 (CH), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1708, 1592, 1510, 1496, 1335, 1323, 1296, 1286, 1219, 1194, 112, 848. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 317.0687 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 317.0687.

**5-(3,5-Диметоксифенил)-1-фенилпирролидин-2-он (20p)** был получен из диметил 2-(3,5-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.02 ммоль), анилина (0.1 мл, 1.10 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (75 мг, 0.2 ммоль), ДХЭ (5.1 мл), уксусной кислоты (120 мкл), толуола (8.0 мл), NaOH (84 мг, 2.1 ммоль), этанола (5.9 мл) и воды (2.0 мл) по методу А. Выход: 210 мг (69%); белое твердое вещество;  $R_f = 0.34$  (петролейный эфир б этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.44 д ( $^3J = 7.9$  Гц, 2H, Ar), 7.27–7.25 м (2H, Ar), 7.08–7.06 м (1H, Ar), 6.37 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 2H, Ar), 6.33–6.32 м (1H, Ar), 5.17 д.д. ( $^3J = 7.2$  Гц,  $^3J = 4.2$  Гц, 1H, CH), 3.73 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 2.80–2.74 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.64–2.56 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.03–1.97 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.8 (CO), 161.3 (2×C), 144.0 (C), 138.3 (C), 128.7 (2×CH), 124.9 (CH), 122.0 (2×CH), 103.9 (2×CH), 99.2 (CH), 63.9 (CH), 55.3 (2×CH<sub>3</sub>O), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2996, 2980, 2941, 2904, 2874, 2840, 1693, 1654, 1613, 1594, 1538, 1499, 1490, 1482, 1461, 1443, 1429, 1370, 1352, 1318, 1284, 1250, 1227, 1201, 1162, 1145, 1117, 1066, 1030, 1011, 978. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 298.1435 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 298.1438.

**5-(3,4-Диметоксифенил)-1-(пентафторфенил)пирролидин-2-он (20q)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (117 мг, 0.4 ммоль), пентафторанилина (73 мг, 0.4 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (37 мг, 0.1 ммоль), ДХЭ (2.0 мл), уксусной кислоты (50 мкл), толуола (3.2 мл), NaOH (32 мг, 0.8 ммоль), этанола (2.3 мл) и воды (0.8 мл) по методу А. Выход 87 мг (56%); желтоватое вязкое масло;  $R_f = 0.33$  (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.78–6.72 м (3H, Ar), 5.12–5.09 м (1H, CH), 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.78–2.63 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.23–2.16 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.3 (CO), 149.5 (C, Ar), 149.4 (C, Ar), 144.0 д ( $^1J_{\text{CF}} = 249$  Гц, CF, Ar), 143.6 д ( $^1J_{\text{CF}} = 246$  Гц, CF, Ar), 140.6 уш.д.д. ( $^1J_{\text{CF}} = 249$  Гц,  $^2J_{\text{CF}} = 14$  Гц, CF, Ar), 137.8 м (2×CF, Ar), 131.4 (C, Ar), 119.5 (CH, Ar), 112.65 д ( $^2J_{\text{CF}} = 14$  Гц, C, Ar), 111.1 (CH, Ar), 108.6 (CH, Ar), 64.2 (CH), 55.8 (2×CH<sub>3</sub>O), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2998, 2958, 2939, 2913, 2838, 1775, 1721, 1654, 1607, 1595, 1521, 1511, 1466, 1443, 1424, 1373,

1353, 1323, 1300, 1262, 1241, 1218, 1199, 1184, 1147, 1140, 1098, 1027, 1016, 986. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 388.0960  $[M+H]^+$ .  $C_{18}H_{15}F_5NO_3^+$ . Вычислено 388.0967. Найдено, %: С, 55.80; Н, 3.67; N, 3.47.  $C_{18}H_{14}F_5NO_3$ . Вычислено, %: С, 55.82; Н, 3.64; N, 3.62.

**(E)-1-Фенил-5-стирилпирролидин-2-он (20g)** был получен из диметил (E)-2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.15 ммоль), анилина (107 мг, 1.15 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (84 мг, 0.23 ммоль), ДХЭ (5.7 мл), уксусной кислоты (140 мкл), толуола (8 мл), NaOH (92 мг, 2.3 ммоль), этанола (6.9 мл) и воды (2.4 мл) по методу А. Выход 155 мг (51%); желтое твердое вещество; т.пл. 71–73 °С;  $R_f = 0.38$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.50 д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, Ar), 7.36–7.23 м (7H, Ar), 7.16–7.13 м (1H, Ar), 6.52 д ( $^3J = 15.8$  Гц, 1H, CH), 6.14 д.д. ( $^3J = 15.8$  Гц,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 4.86–4.82 м (1H, CH), 2.76–2.70 м (1H,  $CH_2$ ), 2.62–2.56 м (1H,  $CH_2$ ), 2.50–2.44 м (1H,  $CH_2$ ), 2.04–1.99 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.5, 138.2, 136.1, 132.2, 129.0, 128.9 (2×C), 128.7 (2×C), 128.1, 126.6 (2×C), 125.4, 123.0 (2×C), 62.4, 31.3, 26.7. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3059, 3026, 2978, 2943, 2873, 1699, 1695, 1598, 1529, 1497, 1456, 1449, 1382, 1294, 1219, 1210, 1154, 1115, 1072, 1042, 1029, 968. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 286.1202  $[M+Na]^+$ .  $C_{18}H_{17}NNaO^+$ . Вычислено 286.1202.

**(E)-1-(4-трет-Бутилфенил)-5-стирилпирролидин-2-он (20s)** был получен из диметил (E)-2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (250 мг, 0.96 ммоль), 4-трет-бутиланилина (143 мг, 0.96 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (71 мг, 0.194 ммоль), ДХЭ (4.8 мл), уксусной кислоты (110 мкл), толуола (6.66 мл), NaOH (80 мг, 2.0 ммоль), этанола (5.6 мл) и воды (1.9 мл) по методу А. Выход 172 мг (56%); желтоватое вязкое масло;  $R_f = 0.48$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.42 д ( $^3J = 8.8$  Гц, 2H, Ar), 7.36–7.24 м (7H, Ar), 6.53 д ( $^3J = 15.9$  Гц, 1H, CH), 6.15 д.д. ( $^3J = 15.9$ ,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 4.83–4.80 м (1H, CH), 2.74–2.69 м (1H,  $CH_2$ ), 2.60–2.55 м (1H,  $CH_2$ ), 2.49–2.44 м (1H,  $CH_2$ ), 2.03–1.98 м (1H,  $CH_2$ ), 1.29 с (9H,  $Me_3C$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.4, 148.1, 136.1, 135.5, 131.9, 129.2, 128.6 (2×C), 128.0, 126.5 (2×C), 125.7 (2×C), 122.4 (2×C), 62.4, 31.4, 31.3 (3×C), 31.1, 26.6. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3369, 3056, 3025, 2963, 2903, 2868, 1694, 1605, 1577, 1516, 1498, 1475, 1458, 1450, 1418, 1371, 1296, 1281, 1267, 1222, 1148, 1127, 1093, 1073, 1048, 1026, 1016, 965. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 320.2006  $[M+H]^+$ .  $C_{22}H_{26}NO^+$ . Вычислено 320.2009. Найдено, %: С, 83.01; Н, 7.75; N, 4.46.  $C_{22}H_{25}NO$ . Вычислено, %: С, 82.72; Н, 7.89; N, 4.38.

**(E)-5-(4-Метилстирил)-1-фенилпирролидин-2-он (20t)** был получен из диметил (E)-2-(4-метилстирил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (235 мг, 0.86 ммоль), анилина (80 мг, 0.86 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (63 мг, 0.172 ммоль), ДХЭ (4.3 мл), уксусной кислоты (98 мкл), толуола (6.3 мл), NaOH (69 мг, 1.72 ммоль), этанола (5.0 мл) и воды (1.8 мл) по методу А. Выход 76 мг (32%); светло-желтое твердое вещество; т.пл. 117–118 °С; R<sub>f</sub> = 0.30 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.50 м (2H, Ar), 7.35–7.33 м (2H, Ar), 7.22–7.20 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.15–7.10 м (3H, Ar), 6.49 д (<sup>3</sup>J = 15.9 Гц, 1H, CH=), 6.08 д.д. (<sup>3</sup>J = 15.9, <sup>3</sup>J = 7.5 Гц, 1H, CH=), 4.84–4.80 м (1H, CH), 2.75–2.69 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.61–2.55 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.49–2.43 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.03–1.98 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.5 (CO), 138.2 (C, Ar), 138.0 (C, Ar), 133.3 (C, Ar), 132.1 (CH), 129.4 (2×CH, Ar), 128.8 (2×CH, Ar), 127.9 (CH), 126.5 (2×CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 123.0 (2×CH, Ar), 62.5 (CH), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2858, 1678, 1597, 1499, 1294, 966. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 278.1538 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sup>+</sup>. Вычислено 278.1539. Найдено, %: C, 82.33; H, 6.84; N, 5.09. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO. Вычислено, %: C, 82.28; H, 6.90; N, 5.05.

**(E)-1-(3,4-Диметоксифенил)-5-(4-метилстирил)пирролидин-2-он (20u)** был получен из диметил (E)-2-(4-метилстирил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (230 мг, 0.84 ммоль), 3,4-диметоксианилина (129 мг, 0.84 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (62 мг, 0.17 ммоль), ДХЭ (4.2 мл), уксусной кислоты (96 мкл), толуола (6.2 мл), NaOH (68 мг, 1.7 ммоль), этанола (4.8 мл) и воды (1.7 мл) по методу А. Выход 147 мг (52%); темно-желтое вязкое масло; R<sub>f</sub> = 0.30 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, петролейный эфир : этилацетат; 2:3). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 7.21 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.16 д (<sup>4</sup>J = 2.5 Гц, 1H, Ar) 7.11 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 2H, Ar), 6.86 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.9, <sup>4</sup>J = 2.5 Гц, 1H, Ar), 6.80 д (<sup>3</sup>J = 8.9 Гц, 1H, Ar), 6.47 д (<sup>3</sup>J = 15.8 Гц, 1H, CH), 6.08 д.д. (<sup>3</sup>J = 15.8, <sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 1H, CH), 4.75–4.70 м (1H, CH), 3.85 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.75–2.67 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.54 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.51–2.46 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.04–1.96 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.4 (CO), 148.9 (C, Ar), 146.8 (C, Ar) 138.1 (C, Ar), 133.3 (C, Ar), 132.3 (CH), 131.5 (C, Ar), 129.4 (2×CH, Ar), 128.1 (CH), 126.4 (2×CH, Ar), 115.7 (CH, Ar), 111.1 (CH, Ar), 108.1 (CH Ar), 63.2 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>O), 56.0 (CH<sub>3</sub>O), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2833, 1686, 1511, 1385, 1234, 1024, 969. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 338.1758 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 338.1751.

**5-(3,4-Диметоксифенил)-1-(1H-индол-4-ил)пирролидин-2-он (20v)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.02 ммоль), 4-аминоиндола (135 мг, 1.02 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (75 мг, 0.205 ммоль), ДХЭ (5.1 мл), уксусной

кислоты (120 мкл), толуола (8.0 мл), NaOH (84 мг, 2.1 ммоль), этанола (5.9 мл) и воды (2.0 мл) по методу А. Выход 130 мг (38%); белое твердое вещество; т.пл. 111–113 °С;  $R_f = 0.37$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.77 с (1H, NH), 7.01 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.95–6.90 м (2H, Ar), 6.77–6.72 м (3H, Ar), 6.64 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.43–6.42 м (1H, Ar), 5.33–5.26 м (1H, CH), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.90–2.79 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.78–2.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18–2.07 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.7 (CO), 149.0 (C, Ar), 148.3 (C, Ar), 137.1 (C, Ar), 134.0 (C, Ar), 130.0 (C, Ar), 124.7 (CH, Ar), 124.5 (C, Ar), 121.4 (CH, Ar), 119.0 (CH, Ar), 116.4 (CH, Ar), 110.8 (CH, Ar), 110.5 (CH, Ar), 109.2 (CH, Ar), 100.5 (CH, Ar), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3351, 3125, 3044, 2996, 2957, 2936, 2853, 1731, 1683, 1615, 1581, 1516, 1463, 1452, 1441, 1422, 1394, 1374, 1344, 1307, 1261, 1233, 1138, 1109, 1025. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 359.1368  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$ . Вычислено 359.1366.

**1-(2-Бром-4-метилфенил)-5-(тиофен-2-ил)пирролидин-2-он (20w)** был получен из диметил 2-(тиофен-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.79 ммоль), 2-бром-4-метиланилина (147 мг, 0.78 ммоль),  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (61.8 мг, 0.17 ммоль), ДХЭ (4.2 мл), уксусной кислоты (96 мкл), толуола (5.3 мл), NaOH (63 мг, 1.57 ммоль), этанола (4.8 мл) и воды (1.7 мл) по методу А. Выход: 162 мг (58%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 127–129 °С;  $R_f = 0.54$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.26 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 7.22 д ( $^3J = 5.0$  Гц, 1H, Ar), 7.15 уш.с (1H, Ar), 7.05 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.87–6.84 м (1H, Ar), 6.83–6.81 м (1H, Ar), 5.32–5.26 м (1H, CH), 2.87–2.81 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77–2.71 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70–2.64 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41–2.34 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 173.7 (CO), 143.5 (C, Ar), 137.3 (C, Ar), 135.7 (C, Ar), 132.4 (CH, Ar), 130.9 (CH, Ar), 130.0 (C, Ar), 126.9 (CH, Ar), 126.8 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 119.1 (CH, Ar), 60.7 (CH), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 2853, 1694, 1528, 716, 525. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 336.0052  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}^{79}\text{NOS}^+$ . Вычислено 336.0052.

**1-(3,4-Диметоксифенил)-5-(5-метилфуран-2-ил)пирролидин-2-он (20x)** был получен из диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.26 ммоль), 3,4-диметоксианилина (193 мг, 1.26 ммоль),  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (92.0 мг, 0.25 ммоль), ДХЭ (5.6 мл), уксусной кислоты (144 мкл), толуола (8 мл), NaOH (104 мг, 2.6 ммоль), этанола (7.3 мл) и воды (2.5 мл) по методу А, но стадию раскрытия малого цикла проводили при 0 °С. Выход: 150 мг (40%); желтоватое масло;  $R_f = 0.39$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.87 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.78 д ( $^3J = 8.6$  Гц, 1H, Ar), 6.73 д.д. ( $^3J =$

8.6 Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.00 д ( $^3J = 2.7$  Гц, 1H, Fu), 5.83 д ( $^3J = 2.7$  Гц, 1H, Fu), 5.05–5.00 м (1H, CH), 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.79 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.87–2.81 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.56 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.53–2.46 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.33–2.28 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.4 (CO), 152.0 (C, Ar), 151.0 (C, Ar), 148.6 (C, Ar), 147.0 (C, Ar), 130.9 (C, Ar), 116.3 (CH, Ar), 110.8 (CH, Ar), 108.8 (CH, Ar), 108.4 (CH, Ar), 106.1 (CH, Ar), 58.7 (CH), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 55.6 (CH<sub>3</sub>O), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2837, 1674, 1565, 1511, 1239, 1022, 911, 538. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 302.1389 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 302.1387.

**1-(4-Метоксифенил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он (20y)** был получен из диметил 2-(пиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (250 мг, 1.06 ммоль), 4-метоксианилина (131 мг, 1.06 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (78 мг, 0.21 ммоль), ДХЭ (5.3 мл), уксусной кислоты (122 мкл), толуола (6.7 мл), NaOH (77 мг, 1.9 ммоль), этанола (5.4 мл) и воды (1.9 мл) по методу *A*, но продукт гидролиза кипятили в воде (14 мл, 0.065 М) в течение 14 часов. Выход: 95 мг (33%); коричневое твердое вещество; т.пл. 72–73 °C; R<sub>f</sub> = 0.14 (этилацетат). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [189].

**5-(Антрацен-9-ил)-1-[4-(трифторметил)фенил]пирролидин-2-он (20z)** был получен из диметил 2-(2-антрацен-9-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (193 мг, 0.58 ммоль), 4-трифторметиланилина (74 мкл, 0.59 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (42.2 мг, 0.115 ммоль), ДХЭ (2.9 мл), уксусной кислоты (66 мкл), толуола (5 мл), NaOH (46 мг, 1.15 ммоль), этанола (3.3 мл) и воды (1.2 мл) по методу *A*, но стадия раскрытия малого цикла проводилась при кипячении в течение 3 часов. Выход 35 мг (15%); желтое твердое вещество; т.разл. 192 °C (разл.); R<sub>f</sub> = 0.27 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 8.49 д ( $^3J = 8.9$  Гц, 1H, Ar), 8.40–8.38 м (2H, Ar), 8.05 д ( $^3J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 7.94 д ( $^3J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 7.70–7.66 м (1H, Ar), 7.56–7.52 м (1H, Ar), 7.47–7.43 м (1H, Ar), 7.41–7.37 м (3H, Ar), 7.22 д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, Ar), 6.91–6.87 м (1H, CH), 3.13–2.96 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.87–2.66 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 174.7 (CO), 140.5 (C, Ar), 132.0 (C, Ar), 131.2 (C, Ar), 130.5 (C, Ar), 130.3 (CH, Ar), 130.2 (CH, Ar), 129.6 (CH, Ar), 129.0 (C, Ar), 128.3 (C, Ar), 127.7 (CH, Ar), 126.6 (CH, Ar), 126.5 к ( $^2J_{CF} = 29$  Гц, C, Ar), 125.5 к ( $^3J_{CF} = 4$  Гц, 2×CH, Ar), 125.0 (2×CH, Ar), 123.4 (CH, Ar), 122.1 (2×CH, Ar), 121.4 (CH, Ar), 58.8 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>). Сигнал атома углерода CF<sub>3</sub> группы в спектре не наблюдался. Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3092, 3054, 2968, 2938, 1708, 1611, 1585, 1516, 1488, 1478, 1462, 1446, 1422, 1404, 1353, 1325, 1285, 1272, 1238, 1214, 1192,

1165, 1141, 1119, 1068, 1046, 1011. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 406.1398  $[M+H]^+$ .  $C_{25}H_{19}F_3NO^+$ . Вычислено 406.1413.

**1-(4-Метоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17d)** был получен из диметиловый эфир 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (550 мг, 1.70 ммоль), 4-метоксибензиламин (285 мкл, 2.18 ммоль),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (63.0 мг, 0.17 ммоль), ДХЭ (8.5 мл), NaOH (128 мг, 3.20 ммоль), этанола (9.0 мл), and воды (3.2 мл) по методу **Б**. Выход: 440 мг (70%); светло-желтое масло;  $R_f = 0.66$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.96 д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, Ar), 6.75 д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, Ar), 6.27 с (2H, Ar), 4.92 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 4.27 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^3J = 6.4$  Гц, 1H, CH), 3.81 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.77 с (6H,  $2 \times CH_3O$ ), 3.72 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.52 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.60–2.55 м (1H,  $CH_2$ ), 2.45–2.40 м (1H,  $CH_2$ ), 2.36–2.30 м (1H,  $CH_2$ ), 1.86–1.80 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.3 (CO), 158.9 (C, Ar), 153.6 ( $2 \times C$ , Ar), 137.5 (C, Ar), 136.4 (C, Ar), 129.8 ( $2 \times CH$ , Ar), 128.4 (C, Ar), 113.7 ( $2 \times CH$ , Ar), 103.5 ( $2 \times CH$ , Ar), 61.8 (CH), 60.8 ( $CH_3O$ ), 56.1 ( $2 \times CH_3O$ ), 55.2 ( $CH_3O$ ), 43.9 ( $CH_2$ ), 30.4 ( $CH_2$ ), 28.2 ( $CH_2$ ). Физико-химические характеристики совпадают с описанными нами выше.

#### **1-Бензил-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17o)**

К раствору диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (550 мг, 1.70 ммоль) в ДХЭ (8.5 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å),  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (63.4 мг, 0.17 ммоль) и бензиламин (222 мкл, 2.03 ммоль). Затем полученную смесь кипятили в течение 1.5 часов. После этого реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля, используя этилацетат в качестве элюэнта. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, а остаток растворяли в этаноле (9.8 мл). Затем к полученному раствору прибавляли водный раствор NaOH (136 мг, 3.40 ммоль; 3.5 мл) одной порцией и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого этанол упаривали на роторном испарителе, остаток разбавляли водой и затем подкисляли до pH 1 с помощью водного раствора HCl (1 M). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции сушили безводным  $Na_2SO_4$ , после чего растворитель упаривали на роторном испарителе. Затем остаток растворяли в толуоле (0.07 M) и кипятили в течение 7 часов. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ ). Выход: 393 мг (68%); желтоватое твердое вещество; т.пл. 99–102 °C;  $R_f = 0.69$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.27–7.21 м (3H, Ar), 7.08–7.07 м

(2H, Ar), 6.29 с (2H, Ar), 5.01 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.32 д.д. ( $^3J = 7.9$  Гц,  $^3J = 6.1$  Гц, 1H, CH), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.79 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.62 д ( $^2J = 14.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.65–2.60 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.51–2.45 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.41–2.35 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.91–1.85 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 175.4 (CO), 153.7 (2×C, Ar), 137.6 (C, Ar), 136.5 (C, Ar), 136.4 (C, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 128.5 (2×CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 103.5 (2×CH, Ar), 61.9 (CH), 60.9 (CH<sub>3</sub>O), 56.2 (2×CH<sub>3</sub>O), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2926, 1672, 1594, 1247, 1117, 1008, 700. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 342.1700 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 342.1700.

**1-Бензил-5-(2,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (17p)** был получен из диметил 2-(2,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (125 мг, 0.425 ммоль), бензиламина (0.056 мл, 0.51 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (16 мг, 0.044 ммоль), NaCl (37 мг, 0.64 ммоль) и ДХМ (0.5 мл) по методу **Б** (1 ч на первой стадии и 4 ч на второй стадии). Выход: 66 мг (50%); желтоватое масло; *R<sub>f</sub>* = 0.47 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [188].

**1-(2,5-Диметоксибензил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (17q)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.02 ммоль), 2,5-диметоксибензиламина (0.184 мл, 1.22 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (37 мг, 0.101 ммоль), NaCl (85 мг, 1.5 ммоль) и ДХМ (0.5 мл) по методу **Б** (1 ч на первой стадии и 6 ч на второй стадии). Выход: 178 мг (47%); желтое масло; *R<sub>f</sub>* = 0.49 (петролейный эфир : этилацетат; 1:3). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 6.81 д ( $^3J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.73 д.д. ( $^3J = 8.8$  Гц,  $^4J = 2.9$  Гц, 1H, Ar), 6.70 д ( $^3J = 8.8$  Гц, 1H, Ar), 6.66 д.д. ( $^3J = 8.2$  Гц,  $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 6.63 д ( $^4J = 2.9$  Гц, 1H, Ar), 6.57 д ( $^4J = 2.0$  Гц, 1H, Ar), 4.85 д ( $^2J = 14.8$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.42 д.д. ( $^3J = 8.1$  Гц,  $^3J = 5.8$  Гц, 1H, CH), 3.86 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78 д ( $^2J = 14.8$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.70 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.61 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.64–2.57 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.50–2.42 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.45–2.35 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.90–1.82 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 175.3 (CO), 153.3 (C, Ar), 151.6 (C, Ar), 149.2 (C, Ar), 148.5 (C, Ar), 133.7 (C, Ar), 125.5 (C, Ar), 118.8 (CH, Ar), 115.8 (CH, Ar), 112.8 (CH, Ar), 111.1 (CH, Ar), 111.0 (CH, Ar), 109.3 (CH, Ar), 61.7 (CH), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 55.7 (CH<sub>3</sub>O), 55.59 (CH<sub>3</sub>O), 55.53 (CH<sub>3</sub>O), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3074, 2998, 2940, 2912, 2835, 2251, 2063, 1693, 1608, 1593, 1518, 1500, 1465, 1412, 1357, 1315, 1303, 1278, 1260, 1218, 1154, 1138, 1120, 1046, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 372.1817 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 372.1805.



**(E)-1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-стирилпирролидин-2-он (17r)** был получен из диметил (E)-2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.77 ммоль), триптамина (123 мг, 0.77 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (56 мг, 0.155 ммоль), ДХЭ (3.8 мл), уксусной кислоты (90 мкл), толуола (5.3 мл), NaOH (63 мг, 1.58 ммоль), этанола (4.4 мл) и воды (0.8 мл) по методу А. Выход: 28 мг (11%); коричневатое вязкое масло; R<sub>f</sub> = 0.31 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 8.23 уш.с (1H, NH), 7.54 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 7.37–7.32 м (5H, Ar), 7.30–7.26 м (1H, Ar), 7.19–7.16 м (1H, Ar), 7.03–7.00 м (2H, Ar), 6.34 д (<sup>3</sup>J = 15.6 Гц, 1H, CH), 5.91 д.д. (<sup>3</sup>J = 15.6 Гц, <sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 1H, CH), 4.01–3.97 м (1H, CH), 3.89–3.85 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.36–3.31 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.11–3.06 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.99–2.94 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.52–2.46 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.42–2.36 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.21–2.15 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.74 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 175.1 (CO), 136.3 (C, Ar), 135.9 (C, Ar), 133.3 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 127.4 (C, Ar), 126.6 (2×CH, Ar), 122.1 (CH, Ar), 122.0 (CH, Ar), 119.3 (CH, Ar), 118.8 (CH, Ar), 113.0 (C, Ar), 111.2 (CH, Ar), 61.8 (CH), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3210, 3180, 3110, 3079, 3057, 3028, 2962, 2929, 2878, 2853, 2723, 2601, 2545, 2385, 2350, 2253, 1956, 1883, 1804, 1666, 1548, 1493, 1452, 1417, 1368, 1340, 1312, 1274, 1264, 1230, 1181, 1160, 1143, 1126, 1102, 1071, 1052, 1029, 1008, 979, 905. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 331.1805 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>. Вычислено 331.1805.

**1-[(Фуран-2-ил)метил]-5-(2,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (17s)** был получен из диметил 2-(2,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (400 мг, 1.23 ммоль), фурфуриламина (114 мкл, 1.29 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (90.2 мг, 0.25 ммоль), ДХЭ (6.2 мл), уксусной кислоты (140 мкл), толуола (10.7 мл), NaOH (41.3 мг, 1.03 ммоль), этанола (3 мл) и воды (1 мл) по методу А. Выход: 132 мг (32%); светло желтое вязкое масло; R<sub>f</sub> = 0.18 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.28–7.26 м (1H, Fu), 6.53 с (1H, Ar), 6.51 с (1H, Ar), 6.22 д.д. (<sup>3</sup>J = 3.0 Гц, <sup>3</sup>J = 1.7 Гц, 1H, Fu), 6.01 уш.д. (<sup>3</sup>J = 3.0 Гц, 1H, Fu), 4.86–4.83 м (2H, CH+CH<sub>2</sub>), 3.87 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.69 д (<sup>2</sup>J = 15.4 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.57–2.52 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.44–2.32 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.87–1.81 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 175.5 (CO), 151.7 (C, Ar), 150.3 (C, Ar), 149.4 (C, Ar), 143.3 (C, Ar), 142.1 (CH, Ar), 119.9 (C, Ar), 111.2 (CH, Ar), 110.2 (CH, Ar), 108.3 (CH, Ar), 98.0 (CH, Ar), 56.7 (CH<sub>3</sub>O), 56.4 (2×C, CH + CH<sub>3</sub>O), 56.2 (CH<sub>3</sub>O), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 2992, 2935, 2836, 1687, 1684, 1611, 1513, 1463, 1456, 1440, 1411, 1399, 1348, 1317, 1276, 1208, 1163, 1116, 1079, 1032, 1012. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 331.1420 [M]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 331.1414.

**1-[(1*H*-Индол-4-илметил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (17t)** был получен из диметил 2-(2,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (100 мг, 0.34 ммоль), 4-аминометилиндола (60 мг, 0.41 ммоль), Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 мг, 0.036 ммоль), ДХМ (0.2 мл) и NaCl (30 мг, 0.51 ммоль) по методу **Б** (1 ч на первой стадии и 4 ч на второй стадии). Выход: 50 мг (42%); желтое масло; R<sub>f</sub> = 0.35 (петролейный эфир б этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 8.56 уш.с (1H, NH), 7.34–7.37 м (1H, Ar), 7.21–7.18 м (1H, Ar), 7.09–7.05 м (1H, Ar), 6.90–6.86 м (1H, Ar), 6.72–6.68 м (2H, Ar), 6.59–6.56 м (2H, Ar), 5.45 д (<sup>2</sup>J = 14.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.25 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.0 Гц, <sup>3</sup>J = 5.8 Гц, 1H, CH), 3.93 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81 д (<sup>2</sup>J = 14.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.68 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 17.2 Гц, <sup>3</sup>J = 9.9 Гц, <sup>3</sup>J = 5.8 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.51 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 17.2 Гц, <sup>3</sup>J = 9.9, <sup>3</sup>J = 7.2 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.35–2.26 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.90–1.82 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 175.0 (CO), 149.3 (C, Ar), 148.6 (C, Ar), 135.9 (C, Ar), 135.6 (C, Ar), 127.8 (C, Ar), 127.0 (C, Ar), 124.3 (CH, Ar), 121.4 (CH, Ar), 120.7 (CH, Ar), 119.1 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 110.8 (CH, Ar), 109.7 (CH, Ar), 101.3 (CH, Ar), 61.1 (CH), 55.91 (CH<sub>3</sub>O), 55.85 (CH<sub>3</sub>O), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3465, 3396, 3371, 3308, 3293, 3272, 3118, 2998, 2932, 2875, 2836, 2384, 1730, 1665, 1611, 1595, 1516, 1462, 1443, 1415, 1347, 1317, 1305, 1259, 1236, 1173, 1151, 1137, 1086, 1025. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 351.1696 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 351.1703.

**1-Циклобутил-5-(4-морфолинофенил)пирролидин-2-он (17u)** был получен из диметил 2-(4-морфолинофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 0.94 ммоль), циклобутиламина (84 мкл, 0.99 ммоль), ДХЭ (0.5 мл) и NaCl (75 мг, 1.28 ммоль) по методу **Б** (2.5 ч на первой стадии и 4 ч на второй стадии). Выход: 142 мг (50%); желтое масло; R<sub>f</sub> = 0.71 (хлороформ : метанол; 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 7.09 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.96–6.88 м (2H, Ar), 4.73 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, <sup>3</sup>J = 3.4 Гц, 1H, CH), 4.32–4.23 м (1H, CH), 3.90–3.83 м (4H, 2×CH<sub>2</sub>), 3.20–3.13 м (4H, 2×CH<sub>2</sub>), 2.58–2.59 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.46–2.39 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.38–2.33 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.32–2.25 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.15–2.07 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.97–1.88 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.82–1.74 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.56–1.45 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 175.3 (CO), 126.6 (2×CH, Ar), 115.8 (2×CH, Ar), 66.6 (2×CH<sub>2</sub>), 60.49 (CH), 49.2 (2×CH<sub>2</sub>), 47.7 (CHN), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.18 (CH<sub>2</sub>), 28.14 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (CH<sub>2</sub>). Сигналы четвертичных ароматических атомов углерода в спектре не наблюдались. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 301.1904 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>. Вычислено 301.1911.

**5-(3,4-Диметоксифенил)-1-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-2-он (17v)** был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.02 ммоль),

пропаргиламина (78 мкл, 1.22 ммоль), ДХЭ (0.5 мл) и NaCl (70 мг, 1.2 ммоль) по методу **Б** (2.5 ч на первой стадии и 4 ч на второй стадии). Выход: 86 мг (33%); желтое масло;  $R_f = 0.43$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.83 д ( $^3J = 8.3$  Гц, 1H, Ar), 6.77 д.д. ( $^3J = 8.3$  Гц,  $^4J = 1.9$  Гц, 1H, Ar), 6.69 д ( $^4J = 1.9$  Гц, 1H, Ar), 4.73–4.69 м (1H, CH), 4.52 д.д. ( $^2J = 17.4$  Гц,  $^4J = 2.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.85 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.22 д.д. ( $^2J = 17.4$  Гц,  $^4J = 1.7$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.61–2.52 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.50–2.42 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.13 д.д. ( $^4J = 2.5$  Гц,  $^4J = 1.7$  Гц, 1H, CH), 1.95–1.86 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 МГц),  $\delta$ , м.д.: 174.8 (CO), 149.4 (C, Ar), 148.9 (C, Ar), 132.5 (C, Ar), 119.3 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 109.3 (CH, Ar), 77.6 (C), 71.7 (CH), 61.2 (CH), 55.84 (CH<sub>3</sub>O), 55.80 (CH<sub>3</sub>O), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3073, 2998, 2957, 2939, 2837, 2585, 2468, 2280, 2117, 2030, 2846, 1693, 1607, 1594, 1519, 1465, 1465, 1422, 1371, 1347, 1306, 1237, 1179, 1139, 1066, 1026. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 260.1292  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ . Вычислено 260.1281.

#### Диэтил [1-(2-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]фосфонат (**21**)

К раствору этил 1-(диэтоксифосфорил)-2-(4-метоксифенил)циклопропан-1-карбоксилата (250 мг, 0.7 ммоль) в ДХЭ (3.5 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å),  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (51.3 мг, 0.1 ммоль) и 2-фторанилин (68 мкл, 0.7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток растворяли в метаноле (3.5 мл). К полученному раствору добавляли свежепрокаленный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (203 мг, 2.2 ммоль) и полученную смесь кипятили в течение 4 часов. Затем реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Выход 180 мг (60%); желтое вязкое масло; смесь диастереомеров **А:В** = 57:43;  $R_f = 0.42$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д. смеси диастереомеров: 7.21 д ( $^3J = 8.6$  Гц, 2H, CH+CH, Ar, **А**, **В**), 7.15–7.03 м (6H, 3CH+3CH, Ar, **А**, **В**), 6.97–6.91 м (4H, 2CH+2CH, Ar, **А**, **В**), 6.74–6.72 м (4H, 2CH+2CH, Ar, **А**, **В**), 5.33–5.31 м (1H, CH, **А**), 5.10–5.07 м (1H, CH, **В**), 4.37–4.16 м (8H, 2×CH<sub>2</sub>+2×CH<sub>2</sub>, **А**, **В**), 3.66–3.65 м (6H, CH<sub>3</sub>O+CH<sub>3</sub>O, **А**, **В**), 3.31–3.24 м (2H, CH+CH, **А**, **В**), 2.97–2.90 м (1H, CH<sub>2</sub>, **А**), 2.83–2.79 м (1H, CH<sub>2</sub>, **В**), 2.49–2.29 м (2H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>, **А**, **В**), 1.37–1.31 м (12H, 2×CH<sub>3</sub>+2×CH<sub>3</sub>, **А**, **В**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д. смеси диастереомеров: 169.2 (CO+CO, **А**, **В**), 159.5 (C, Ar, **А**), 159.4 (C, Ar, **В**), 157.3 д ( $^1J = 251$  Гц, CF, Ar, **А**), 157.2 д ( $^1J = 251$  Гц, CF, Ar, **В**), 131.5 (C+C, Ar, **А**, **В**), 129.2 (CH+CH, Ar, **А**, **В**), 128.6 (2×CH, Ar, **А**), 128.4 (CH+CH, **А**, **В**), 128.1 (2×CH, Ar, **В**), 124.8 д ( $^2J = 12.2$  Гц, C, Ar, **А**), 124.6 д ( $^2J = 12.2$  Гц, C, Ar, **В**), 124.2 (CH+ CH, Ar, **А**, **В**), 116.4–116.1 м (CH+CH, Ar, **А**, **В**), 114.1 (2×CH, Ar, **А**), 114.0 (2×CH, Ar, **В**), 63.3 д ( $^2J = 6.6$  Гц, CH<sub>2</sub>, **А**), 62.9 м (CH<sub>2</sub>, **А**), 62.6 д ( $^2J = 6.6$  Гц, CH<sub>2</sub>, **В**), 62.2 д ( $^2J$

= 6.6 Гц, CH<sub>2</sub>, **B**), 55.1 (CH<sub>3</sub>O+CH<sub>3</sub>O, **A**, **B**), 41.4 д (<sup>1</sup>J = 138 Гц, CH, **A**), 40.3 д (<sup>1</sup>J = 150 Гц, CH, **B**), 32.2 д (<sup>2</sup>J = 3 Гц, CH<sub>2</sub>, **A**), 31.3 д (<sup>2</sup>J = 3 Гц, CH<sub>2</sub>, **B**), 16.5–16.3 м (2×CH<sub>3</sub>+2×CH<sub>3</sub>, **A**, **B**). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3048, 2982, 2934, 2908, 2871, 2838, 1706, 1612, 1589, 1515, 1504, 1459, 1444, 1427, 1378, 1321, 1305, 1284, 1248, 1176, 1163, 1127, 1100, 1053, 1029, 969, 936. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 422.1527 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>5</sub>P<sup>+</sup>. Вычислено 422.1527.

### **Метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-а]хинолин-1(2H)-онов 22**

В трижды вакуумированной и заполненной аргоном виае пирролидон **20** растворяли в полифосфорной кислоте (ПФК, 2 г/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 45 минут, охлаждали, после чего к реакционной смеси приливали насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл) и объединенные органические фракции сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**(3aRS,5RS)-5-Фенил-3,3a,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хинолин-1(2H)-он (22a)** был получен из пирролидона **20r** (50 мг, 0.19 ммоль) и ПФК (400 мг) по общему методу. Выход: 27 мг (54%); темно желтое твердое вещество; т.пл. 174–176 °С; R<sub>f</sub> = 0.69 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 8.71 д (<sup>3</sup>J = 8.3 Гц, 1H, CH, Ar), 7.35–7.32 м (2H, 2×CH, Ar), 7.28–7.26 м (1H, CH, Ar), 7.23–7.21 м (1H, CH, Ar), 7.16 уш.д (<sup>3</sup>J = 7.2 Гц, 2H, 2×CH, Ar), 6.91–6.87 м (1H, CH, Ar), 6.77 д (<sup>3</sup>J = 7.9 Гц, 1H, CH, Ar), 4.17 д.д. (<sup>3</sup>J = 12.4 Гц, <sup>3</sup>J = 5.8 Гц, 1H, CH), 4.14–4.10 м (1H, CH), 2.63 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 17.1 Гц, <sup>3</sup>J = 10.8 Гц, <sup>3</sup>J = 9.9 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.55 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 17.1 Гц, <sup>3</sup>J = 9.7 Гц, <sup>3</sup>J = 2.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.39 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 13.3 Гц, <sup>3</sup>J = 5.8 Гц, <sup>3</sup>J = 2.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.35–2.29 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.97–1.93 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.73 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 150 МГц), δ, м.д.: 173.9 (CO), 145.0 (C, Ar), 136.7 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 129.7 (C, Ar), 128.8 (2×CH, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 123.9 (CH, Ar), 119.1 (CH, Ar), 57.9 (CH), 45.0 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3080, 3064, 3021, 2985, 2934, 2916, 2849, 1682, 1645, 1598, 1580, 1487, 1449, 1439, 1385, 1372, 1320, 1307, 1294, 1271, 1240, 1227, 1202, 1184, 1166, 1147, 1124, 1116, 1066, 1042, 1032, 1024. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 264.1390 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sup>+</sup>. Вычислено 264.1383. Найдено, %: C, 82.43; H, 6.29; N, 5.12. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO. Вычислено, %: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32.

**(3aRS,5RS)-5-(*n*-Толил)-3,3a,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолин-1(2*H*)-он (22b)**

был получен из пирролидона **20t** (50 мг, 0.18 ммоль) и ПФК (400 мг) по общему методу. Выход 32 мг (64%); бледно-желтое твердое вещество; т.пл. 127–128 °С;  $R_f = 0.43$  (петролейный эфир : этилацетат; 2:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.72 д ( $^3J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 7.22–7.20 м (1H, Ar), 7.15 д ( $^3J = 8.0$  Гц, 2H, Ar), 7.07 д ( $^3J = 8.0$  Гц, 2H, Ar), 6.94–6.91 м (1H, Ar), 6.80–6.79 м (1H, Ar), 4.19–4.16 м (1H, CH), 4.13–4.08 м (1H, CH), 2.69–2.63 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57–2.52 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38–2.29 м (5H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ), 1.96–1.89 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79–1.72 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 МГц),  $\delta$ , м.д.: 173.5, 142.1, 137.0, 136.5, 130.0, 129.7, 129.5 (2×C), 128.6 (2×C), 127.2, 123.8, 119.1, 57.8, 44.7, 40.4, 32.2, 25.2, 21.2. Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2867, 1687, 1486, 1296, 1111. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 278.1545  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}^+$ . Вычислено 278.1539. Найдено, %: C, 82.19; H, 6.68; N, 5.04.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Вычислено, %: C, 82.28; H, 6.90; N, 5.05.

**Метод синтеза тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-онов 23**

К раствору пирролидона **17** в сухом хлорбензоле ( $\text{PhCl}$ , 0.1M) добавляли последовательно DDQ (1.2 экв.) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (12 экв.) после чего полученную смесь кипятили в течение 0.5–0.75 часа. Затем реакционную выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на ротаторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ).

**1,2,3,11,12-Пентаметокси-4b,5,6,9-тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-он (23a)** был получен из пирролидона **17a** (101 мг, 0.25 ммоль) после кипячения в течение 0.5 часов с DDQ (68 мг, 0.3 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.37 мл, 3 ммоль) в  $\text{PhCl}$  (2.5 мл) по общему методу. Выход 74 мг (74%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 135–137 °С;  $R_f = 0.54$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.12 с (1H, CH, Ar), 6.90 с (1H, CH, Ar), 6.75 с (1H, CH, Ar), 4.81 д ( $^2J = 13.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 д.д. ( $^3J = 9.3$  Гц,  $^3J = 6.3$  Гц, 1H, CH), 3.96 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.95 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.93 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.90 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.58 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.56 д ( $^2J = 13.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59–2.46 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.46–2.37 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25–2.19 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 172.1 (CO), 152.9 (C, Ar), 151.1 (C, Ar), 148.4 (C, Ar), 147.9 (C, Ar), 142.5 (C, Ar), 130.3 (C, Ar), 127.8 (C, Ar), 126.1 (C, Ar), 125.9 (C, Ar), 113.7 (CH, Ar), 111.5 (CH, Ar), 104.2 (CH, Ar), 61.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.5 (CH), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3087, 2988, 2965,

2868, 2839, 1680, 1601, 1518, 1466, 1429, 1369, 1320, 1244, 1199, 1066, 1033, 991, 978. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 400.1759  $[M+H]^+$ .  $C_{22}H_{26}NO_6^+$ . Вычислено 400.1755.

**2,3,11,12,13-Пентаметокси-4b,5,6,9-тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепин-7-он (23b)** был получен из **17f** (241 мг, 0.6 ммоль) после кипячения в течение 0.5 часов с DDQ (178 мг, 0.75 ммоль) и  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.9 мл, 7.3 ммоль) в PhCl (6 мл) по общему методу. Выход 156 мг (65%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 192–193 °C;  $R_f = 0.63$  (этилацетат : метанол; 3:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.16 с (1H, CH, Ar), 6.91 с (1H, CH, Ar), 6.72 с (1H, CH, Ar), 4.78 д ( $^2J = 13.4$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 4.32 д.д. ( $^3J = 9.5$  Гц,  $^3J = 6.4$  Гц, 1H, CH), 3.95 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.91 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.90 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.88 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.59 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.42 д ( $^2J = 13.4$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.58–2.46 м (2H,  $CH_2$ ), 2.45–2.39 м (1H,  $CH_2$ ), 2.29–2.22 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 172.0 (CO), 152.9 (C, Ar), 151.0 (C, Ar), 148.4 (C, Ar), 148.1 (C, Ar), 142.1 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 128.4 (C, Ar), 126.6 (C, Ar), 125.5 (C, Ar), 114.0 (CH, Ar), 108.1 (CH, Ar), 107.5 (CH, Ar), 60.7 ( $CH_3O$ ), 57.3 (CH), 55.95 ( $CH_3O$ ), 55.94 ( $CH_3O$ ), 55.92 ( $2 \times CH_3O$ ), 44.0 ( $CH_2$ ), 31.7 ( $CH_2$ ), 22.0 ( $CH_2$ ). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 422.1577  $[M+Na]^+$ .  $C_{22}H_{25}NNaO_6^+$ . Вычислено 422.1574.

**1,2,3,11,13-Пентаметокси-4b,5,6,9-тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепин-7-он (23c)** был получен из **17c** (327 мг, 0.81 ммоль) после кипячения в течение 0.75 часов с DDQ (219 мг, 0.97 ммоль) и  $BF_3 \cdot Et_2O$  (1.2 мл, 9.7 ммоль) в PhCl (9 мл) по общему методу. Выход 27 мг (8%); вязкое оранжевое масло;  $R_f = 0.55$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.73 с (1H, CH, Ar), 6.57 д ( $^4J = 2.3$  Гц, 1H, CH, Ar), 6.56 д ( $^4J = 2.3$  Гц, 1H, CH, Ar), 4.83 д ( $^2J = 13.4$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 4.31 д.д. ( $^3J = 9.4$  Гц,  $^3J = 6.6$  Гц, 1H, CH), 3.96 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.92 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.87 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.81 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.74 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.53 д ( $^2J = 13.4$  Гц, 1H,  $CH_2$ ), 2.59–2.37 м (1H+2H,  $CH_2+CH_2$ ), 2.26–2.19 м (1H,  $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 172.2 (CO), 160.8 (C, Ar), 157.9 (C, Ar), 153.3 (C, Ar), 135.5 (C, Ar), 130.3 (C, Ar), 122.3 (C, Ar), 121.4 (C, Ar), 117.2 (C, Ar), 111.7 (C, Ar), 104.8 (CH, Ar), 103.5 (CH, Ar), 98.6 (CH, Ar), 60.9 ( $CH_3O$ ), 60.8 ( $CH_3O$ ), 57.7 (CH), 56.2 ( $CH_3O$ ), 55.8 ( $CH_3O$ ), 55.5 ( $CH_3O$ ), 44.4 ( $CH_2$ ), 31.7 ( $CH_2$ ), 21.8 ( $CH_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2954, 2924, 2852, 1680, 1601, 1566, 1460, 1408, 1362, 1323, 1284, 1242, 1203, 1157, 1093, 1074, 1039, 1007. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 400.1761  $[M+H]^+$ .  $C_{22}H_{26}NO_6^+$ . Вычислено 400.1755.

**2,3,11,12,13-Пентаметокси-4b,5,6,9-тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепин-7-он (23d)** был получен из **17g** (241 мг, 0.6 ммоль) после кипячения в течение 0.5 часов с DDQ (178

мг, 0.75 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.9 мл, 7.3 ммоль) в  $\text{PhCl}$  (6 мл) по общему методу. Выход 156 мг (65%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 192-193°C;  $R_f = 0.63$  (этилацетат : метанол; 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.29–2.22 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.45–2.39 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58–2.46 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42 д ( $^2J = 13.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.59 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.90 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.91 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.95 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.32 д.д. ( $^3J = 9.5$  Гц,  $^3J = 6.4$  Гц, 1H, CH), 4.78 д ( $^2J = 13.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 с (1H, CH, Ar), 6.91 с (1H, CH, Ar), 7.16 с (1H, CH, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.92 ( $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 55.94 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.95 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.3 (CH), 60.7 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 107.5 (CH, Ar), 108.1 (CH, Ar), 114.0 (CH, Ar), 125.5 (C, Ar), 126.6 (C, Ar), 128.4 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 142.1 (C, Ar), 148.1 (C, Ar), 148.4 (C, Ar), 151.0 (C, Ar), 152.9 (C, Ar), 172.0 (CO). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 422.1577 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6^+$ . Вычислено 422.1574.

**1,2,3-Триметокси-4b,5,6,9,12,13-гексагидро-7H-[1,4]диоксино[2',3':4,5]бензо[1,2-*e*]бензо[*c*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-он (23e)** был получен из **17j** (200 мг, 0.5 ммоль) после кипячения в течение 0.75 часов с DDQ (136 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.75 мл, 6 ммоль) в  $\text{PhCl}$  (5 мл) по общему методу. Выход 120 мг (60%); оранжевое вязкое масло;  $R_f = 0.50$  (петролейный эфир : этилацетат;; 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.08 с (1H, CH, Ar), 6.91 с (1H, CH, Ar), 6.73 с (1H, CH, Ar), 4.81 д ( $^2J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.34–4.24 м (1H+4H, CH+O( $\text{CH}_2$ ) $_2$ O), 3.94 с (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.51 д ( $^2J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.54–2.43 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.43–2.34 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24–2.18 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 172.0 (CO), 152.9 (C, Ar), 151.3 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 142.7 (C, Ar), 142.5 (C, Ar), 130.3 (C, Ar), 128.5 (C, Ar), 126.9 (C, Ar), 125.9 (C, Ar), 119.5 (CH, Ar), 117.3 (CH, Ar), 104.0 (CH, Ar), 64.40 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.35 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.4 (CH), 56.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 398.1602 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$ . Вычислено 398.1598.

**2,3-Диметокси-4b,5,6,9,12,13-гексагидро-7H-[1,4]диоксино[2',3':4,5]бензо[1,2-*e*]бензо[*c*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-он (23f)** был получен из **17h** (148 мг, 0.4 ммоль) после кипячения в течение 0.75 часов с DDQ (113 мг, 0.5 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.62 мл, 5 ммоль) в  $\text{PhCl}$  (6.7 мл) по общему методу. Выход 104 мг (71%); оранжевое вязкое масло;  $R_f = 0.45$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.96 с (2H, CH+CH, Ar), 6.90 с (2H,  $2 \times \text{CH}$ , Ar), 4.77 д ( $^2J = 13.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 д.д. ( $^3J = 9.3$  Гц,  $^3J = 6.3$  Гц, 1H, CH), 4.29 с (4H,  $2 \times \text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.93 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.54 д ( $^2J = 13.6$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59–2.46 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.46–2.38 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28–2.20 м (1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.:

172.0 (CO), 148.9 (C, Ar), 148.5 (C, Ar), 143.4 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 133.6 (C, Ar), 132.7 (C, Ar), 126.6 (C, Ar), 126.4 (C, Ar), 117.8 (CH, Ar), 117.2 (CH, Ar), 112.2 (CH, Ar), 108.2 (CH, Ar), 64.42 (CH<sub>2</sub>O), 64.35 (CH<sub>2</sub>O), 57.4 (CH), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 56.0 (CH<sub>3</sub>O), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 368.1492  $[M+H]^+$ . C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 368.1492.

**12,13-Диметокси-2,3,5b,6,7,10-гексагидро-8H-[1,4]диоксино[2',3':4,5]бензо[1,2-с]пирроло-[1,2-а]азепин-8-он (23g)** был получен из **17l** (122 мг, 0.33 ммоль) после кипячения в течение 0.75 часов с DDQ (91 мг, 0.4 ммоль) и VF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (0.5 мл, 4 ммоль) в PhCl (3.5 мл) по общему методу. Выход 81 мг (67%); желтая пена; выход; R<sub>f</sub> = 0.32 (этилацетат). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 7.03 с (1H, CH, Ar), 6.94 с (1H, CH, Ar), 6.92 с (1H, CH, Ar), 6.91 с (1H, CH, Ar), 4.85 д (<sup>2</sup>J = 13.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.34 с (4H, 2×CH<sub>2</sub>O), 4.31 д.д. (<sup>3</sup>J = 9.4 Гц, <sup>3</sup>J = 6.1 Гц, 1H, CH), 3.93 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.66 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.62 д (<sup>2</sup>J = 13.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.59–2.46 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.43–2.34 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.24–2.19 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 172.4 (CO), 148.8 (C, Ar), 148.6 (C, Ar), 143.4 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 133.9 (C, Ar), 132.3 (C, Ar), 127.7 (C, Ar), 125.5 (C, Ar), 117.5 (CH, Ar), 114.0 (CH, Ar), 112.2 (CH, Ar), 112.0 (CH, Ar), 64.5 (2×CH<sub>2</sub>O), 57.3 (CH), 56.2 (2×CH<sub>3</sub>O), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 368.1493  $[M+H]^+$ . C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. Вычислено 368.1492.

**4b,5,6,9-Тетрагидро-7H-дибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепин-7-он (23h)** был получен из пирролидона **16n** (406 мг, 1.0 ммоль) по методу реакции в потоке<sup>14</sup> с использованием FiberCat 1007. Выход 102 мг (41%); желтое вязкое масло; R<sub>f</sub> = 0.54 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц), δ, м.д.: 7.54–7.39 м (8H, Ar), 4.90 д (<sup>2</sup>J = 13.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.41 д.д. (<sup>3</sup>J = 7.6 Гц, <sup>3</sup>J = 5.7 Гц, 1H, CH), 3.67 д (<sup>2</sup>J = 13.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>N), 2.61–2.51 м (3H, CH<sub>2</sub>), 2.29–2.23 м (1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц), δ, м.д.: 172.4 (CO), 140.6 (C, Ar), 140.5 (C, Ar), 134.1 (C, Ar), 133.1 (C, Ar), 129.5 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 124.4 (CH, Ar), 57.5 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>N), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>). Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 250.1226  $[M+H]^+$ . C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>+</sup>. Вычислено 250.1229.

#### **Метод синтеза 5-арил-1-бензил-1H-1,2,3-триазолов 24**

В виалу для микроволнового реактора помещали раствор ацетофенона в толуоле (1 M), первичный амин (1.4 экв.), *n*-нитрофенил азид (1 экв.), ледяную уксусную кислоту (30 мол.%) и

<sup>14</sup> Реакции в потоке были проведены в исследовательской группе под руководством н.с., к.х.н. И.Ю. Бабкина



молекулярные сита (4 Å). Далее полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 24 часов. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>), последовательно элюируя через колонку растворитель – ДХМ, затем смесь петролейного эфира и этилацетата (градиент от 10:1 до 1:1).

**1-(2,3,4-Триметоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол (24a)** был получен из 3,4,5-триметоксиацетофенона (297 мг, 1.4 ммоль), 2,3,4-триметоксибензиламина (390 мг, 1.98 ммоль), *n*-нитрофенил азида (232 мг, 1.4 ммоль) и уксусной кислоты (0.024 мл, 0.42 ммоль) в толуоле (1.4 мл) по общему методу. Выход 558 мг (96%); бледно желтое твердое вещество; т.пл. 137–140 °С; R<sub>f</sub> = 0.53 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.67 с (1H, CH, Ar), 6.53 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 1H, CH, Ar), 6.48 д (<sup>3</sup>J = 8.6 Гц, 1H, CH, Ar), 6.44 с (2H, CH, Ar), 5.47 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.76 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.69 с (6H, 2×CH<sub>3</sub>O), 3.68 с (3H, CH<sub>3</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 МГц), δ, м.д.: 153.6 (C, Ar), 153.3 (2×C, Ar), 150.5 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 138.7 (C, Ar), 138.0 (C, Ar), 132.8 (C, Ar), 122.5 (CH, Ar), 122.1 (C, Ar), 121.7 (C, Ar), 107.2 (CH, Ar), 105.9 (2×CH, Ar), 60.7 (CH<sub>3</sub>O), 60.6 (CH<sub>3</sub>O), 60.5 (CH<sub>3</sub>O), 55.9 (3×CH<sub>3</sub>O), 46.8 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3119, 3100, 3002, 2975, 2943, 2834, 2001, 1945, 1690, 1659, 1602, 1587, 1557, 1499, 1469, 1421, 1352, 1297, 1280, 1247, 1230, 1203, 1185, 1128, 1090, 1034, 1007. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 416.1816 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 416.1816.

**1-(4-Метоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол (24b)** был получен из 3,4,5-триметоксиацетофенона (200 мг, 0.95 ммоль), 4-метоксибензиламина (180 мг, 1.3 ммоль), *n*-нитрофенил азида (156 мг, 0.95 ммоль) и уксусной кислоты (0.016 мл, 0.279 ммоль) в толуоле (0.95 мл) по общему методу. Выход 321 мг (95%); темно- желтое вязкое масло. Физико-химические характеристики совпадают с описанными [192].

**1-(3,4,5-Триметоксибензил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол (24c)** был получен из 3,4,5-триметоксиацетофенона (240 мг, 1.14 ммоль), 3,4,5-триметоксибензиламина (293 мг, 1.48 ммоль), *n*-нитрофенил азида (187 мг, 1.14 ммоль) и уксусной кислоты (60 мг) в толуоле (0.96 мл) по общему методу. Выход 369 мг (93%); желтоватое твердое вещество. Физико-химические характеристики совпадают с описанными [175].

**3-(1-(3,4,5-Триметоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1H-индол (24d)** был получен из 3-ацетилиндола (210 мг, 1.32 ммоль), 3,4,5-триметоксибензиламина (338 мг, 1.71 ммоль), *n*-

нитрофенил азиды (216 мг, 1.32 ммоль) и уксусной кислоты (53 мг) в толуоле (0.84 мл) по общему методу. Выход 326 мг (72%); бледно желтое твердое вещество. Физико-химические характеристики совпадают с описанными [193].

**3-(1-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-1*H*-индол (24e)** был получен из 3-ацетилиндола (156 мг, 0.98 ммоль), пиперониламина (193 мг, 1.27 ммоль), *n*-нитрофенил азиды (161 мг, 0.98 ммоль) и уксусной кислоты (39 мг) в толуоле (0.62 мл) по общему методу. Выход 361 мг (90%); твердое коричневое вещество. Физико-химические характеристики совпадают с описанными [175].

**3-(2-(5-(3,4,5-Триметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-1*H*-индол (24f)** был получен из 3,4,5-триметоксиацетофенона (255 мг, 1.2 ммоль), триптамина (252 мг, 1.58 ммоль), *n*-нитрофенил азиды (199 мг, 1.2 ммоль) и уксусной кислоты (43 мг) в толуоле (0.68 мл) по общему методу. Выход 383 мг (84%); коричневое твердое вещество. Физико-химические характеристики совпадают с описанными [175].

#### *Метод синтеза 9*H*-дibenzo[*c,e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]азепинов 25*

К раствору триазола **23** в сухом ДХМ (0.1 М) в атмосфере аргона прибавили PIFA (1.1 экв.) и  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3 экв.) одной порцией при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, после чего ее выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали на ротационном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ).

**1,2,3,10,11,12-Гексаметокси-9*H*-дibenzo[*c,e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]азепин (25a)** был получен из триазола **24a** (208 мг, 0.5 ммоль), PIFA (258 мг, 0.6 ммоль) и  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.2 мл, 1.6 ммоль) в ДХМ (8 мл) по общему методу. Выход 200 мг (97%); светло коричневое твердое вещество; т.пл. 156–157 °С;  $R_f = 0.45$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.81 с (1*H*, CH, Ar), 6.99 с (1*H*, CH, Ar), 6.86 с (1*H*, CH, Ar), 6.26 д ( $^2J = 14.0$ , 1*H*,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 д ( $^2J = 14.0$ , 1*H*,  $\text{CH}_2$ ), 4.00 с (3*H*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.99 с (3*H*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.96 с (3*H*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.93 с (3*H*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.83 с (3*H*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.67 с (3*H*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 МГц),  $\delta$ , м.д.: 153.3 (C, Ar), 152.6 (C, Ar), 152.3 (C, Ar), 150.0 (C, Ar), 143.4 (C, Ar), 141.9 (C, Ar), 136.1 (C, Ar), 131.4 (CH, Ar), 129.4 (C, Ar), 124.0 (C, Ar), 123.2 (C, Ar), 122.4 (C, Ar), 111.3 (CH,

Ar), 107.9 (CH, Ar), 62.1 (CH<sub>3</sub>O), 61.3 (2×CH<sub>3</sub>O), 61.0 (CH<sub>3</sub>O), 56.2 (CH<sub>3</sub>O), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 43.8 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3125, 3050, 3031, 2983, 2940, 2835, 1598, 1579, 1570, 1500, 1485, 1470, 1460, 1454, 1442, 1429, 1413, 1388, 1356, 1328, 1322, 1288, 1277, 1256, 1236, 1225, 1208, 1202, 1166, 1133, 1117, 1085, 1063, 1012. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 414.1665 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 414.1660.

**1,2,3,12-Тетраметокси-9H-дibenzo[с,е][1,2,3]триазоло-[1,5-а]азепин (25b)** был получен из триазола **24b** (96 мг, 0.27 ммоль), PIFA (142 мг, 0.33 ммоль) и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.1 мл, 0.81 ммоль) в ДХМ (2.7 мл) по общему методу. Выход 76 мг (80%); оранжевое твердое вещество; т.пл. 194–195 °С; R<sub>f</sub> = 0.43 (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.81 с (1H, CH, Ar), 7.37 д (<sup>3</sup>J = 8.4, 1H, CH, Ar), 7.23 д (<sup>4</sup>J = 2.7, 1H, CH, Ar), 6.88 д.д. (<sup>3</sup>J = 8.4, <sup>4</sup>J = 2.7, 1H, CH, Ar), 6.86 с (1H, CH, Ar), 5.62 д (<sup>2</sup>J = 14.0, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.96 д (<sup>2</sup>J = 14.0, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.00 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.96 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.67 с (3H, CH<sub>3</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 МГц),  $\delta$ , м.д.: 159.1 (C, Ar), 153.44 (C, Ar), 152.5 (C, Ar), 143.5 (C, Ar), 135.9 (C, Ar), 134.8 (C, Ar), 131.6 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 128.1 (C, Ar), 124.2 (C, Ar), 122.3 (C, Ar), 117.6 (CH, Ar), 113.8 (CH, Ar), 107.9 (CH, Ar), 61.3 (2×CH<sub>3</sub>O), 56.2 (CH<sub>3</sub>O), 55.4 (CH<sub>3</sub>O), 51.4 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3140, 3125, 3076, 3041, 3001, 2974, 2921, 2550, 1738, 1684, 1607, 1596, 1575, 1506, 1484, 1461, 1437, 1410, 1393, 1352, 1321, 1289, 1282, 1264, 1240, 1233, 1218, 1197, 1184, 1168, 1134, 1116, 1075, 1033, 1020. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 376.1273 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 376.1268.

**1,2,3,11,12,13-Гексаметокси-9H-дibenzo[с,е][1,2,3]триазоло[1,5-а]азепин (25с)** был получен из триазола **24с** (96 мг, 0.23 ммоль), PIFA (109 мг, 0.25 ммоль) и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.086 мл, 0.69 ммоль) в ДХМ (2.3 мл) по общему методу. Выход 81 мг (85%); бледно-желтое твердое вещество. Соединение **25с** также было получено из триазола **24с** (96 мг, 0.23 ммоль), PIFA (109 мг, 0.25 ммоль) и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.086 мл, 0.69 ммоль) в ДХМ (2.3 мл) по общему методу при –40 °С. Выход 53 мг (55%). Физико-химические характеристики совпадают с описанными [175].

#### **Метод синтеза спиро-соединений 26–28**

К раствору триазола **23** в сухом ДХМ (0.1 М) в атмосфере аргона прибавляют PIFA (1.1 экв.) и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (3 экв.) одной порцией при –40 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, после чего ее выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NaCl и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали на

ротормом испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**2,3,7',8',9'-Пентаметокси-5'H-спиро[циклогексан-1,6'-[1,2,3]триазоло[5,1-a]изохинолин]-2,5-диен-4-он (26a)** был получен из триазола **24a** (208 мг, 0.5 ммоль), PIFA (258 мг, 0.6 ммоль) и VF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.2 мл, 1.6 ммоль) в ДХМ (8 мл) по общему методу. Выход 192 мг (96%); черное твердое вещество; т.пл. 206–208 °С; R<sub>f</sub> = 0.26 (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.93 с (1H, CH, Ar), 6.95 с (1H, CH, Ar), 6.31 д (<sup>3</sup>J = 9.9, 1H, CH, Ar), 6.18 д (<sup>3</sup>J = 9.9, 1H, CH, Ar), 4.72 д (<sup>2</sup>J = 13.0, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.48 д (<sup>2</sup>J = 13.0, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.10 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.94 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.86 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.67 с (3H, CH<sub>3</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 МГц), δ, м.д.: 183.5 (CO), 161.2 (C, Ar), 154.3 (C, Ar), 152.4 (C, Ar), 143.7 (C, Ar), 142.8 (CH, Ar), 137.9 (C, Ar), 132.8 (C, Ar), 130.9 (C, Ar), 128.8 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 118.3 (C, Ar), 104.3 (CH, Ar), 61.2 (CH<sub>3</sub>O), 60.9 (CH<sub>3</sub>O), 60.8 (CH<sub>3</sub>O), 60.7 (CH<sub>3</sub>O), 56.3 (CH<sub>3</sub>O), 53.6 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (C). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3108, 3008, 2993, 2959, 2935, 2873, 2849, 1729, 1652, 1636, 1591, 1493, 1472, 1464, 1446, 1424, 1402, 1386, 1355, 1323, 1304, 1286, 1271, 1251, 1199, 1187, 1169, 1143, 1117, 1108, 1089, 1059, 1042, 1017, 1002. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 422.1328 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено 422.1323.

**7',8',9'-Триметокси-5'H-спиро[циклогексан-1,6'-[1,2,3]триазоло[5,1-a]изохинолин]-2,5-диен-4-он (26b)** был получен из триазола **24b** (120 мг, 0.34 ммоль), PIFA (224 мг, 0.52 ммоль) и VF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.123 мл, 1 ммоль) в ДХМ (4 мл) по общему методу. Выход 105 мг (91%), оранжевое твердое вещество; т.пл. 220–222 °С; R<sub>f</sub> = 0.27 (петролейный эфир : этилацетат; 1:4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц), δ, м.д.: 7.98 с (1H, CH, Ar), 6.99 с (1H, CH, Ar), 6.89 д (<sup>3</sup>J = 10.2, 2H, CH, Ar), 6.40 д (<sup>3</sup>J = 10.2, 2H, CH, Ar), 4.45 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.87 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.64 с (3H, CH<sub>3</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 МГц), δ, м.д.: 184.8 (CO), 154.5 (C, Ar), 152.7 (C, Ar), 148.8 (2×C, CH, Ar), 144.0 (C, Ar), 132.9 (C, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.6 (2×C, CH, Ar), 119.6 (C, Ar), 118.9 (C, Ar), 104.7 (CH, Ar), 61.0 (CH<sub>3</sub>O), 60.6 (CH<sub>3</sub>O), 56.4 (CH<sub>3</sub>O), 53.6 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (C). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3128, 3108, 3057, 3037, 3015, 2981, 2937, 2885, 2855, 1699, 1662, 1627, 1601, 1572, 1490, 1471, 1455, 1425, 1402, 1350, 1291, 1273, 1250, 1226, 1215, 1194, 1183, 1126, 1115, 1084, 1067, 1042, 1018. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 340.1297 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено 340.1292.

**5',6',7'-Триметокси-9'H-спиро[индол-3,4'-[1,2,3]триазоло[1,5-b]изохинолин] (27a)** был получен из триазола **24d** (200 мг, 0.55 ммоль), PIFA (310 мг, 0.72 ммоль) и VF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.2 мл,

1.62 ммоль) в ДХМ (4 мл) по общему методу. Выход 89 мг (45%); ярко-оранжевое вязкое масло;  $R_f = 0.23$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.99 с (1H, CH=N), 7.71 д ( $^3J = 7.7$ , 1H, CH, Ar), 7.37–7.34 м (1H, CH, Ar), 7.14–7.11 м (1H, CH, Ar), 7.04 с (1H, CH, Ar), 6.93 д ( $^3J = 7.4$ , 1H, CH, Ar), 6.71 с (1H, CH, Ar), 5.74 д ( $^2J = 17.5$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.71 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.07 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 МГц),  $\delta$ , м.д.: 171.9 (CH=N), 154.8 (C, Ar), 154.2 (C, Ar), 151.9 (C, Ar), 143.6 (C, Ar), 141.7 (C, Ar), 130.5 (C, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 127.0 (CH, Ar), 125.2 (C, Ar), 121.5 (2×C, CH, Ar), 114.4 (C, Ar), 104.8 (CH, Ar), 60.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.2 (C), 55.6 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2995, 2973, 2940, 2839, 2827, 1730, 1683, 1607, 1587, 1553, 1535, 1500, 1456, 1432, 1414, 1361, 1341, 1281, 1249, 1199, 1149, 1127, 1105, 1090, 1077, 1043, 996. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 363.1452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ . Вычислено 363.1452.

**10'-Н-Спиро[индол-3,4'-[1,3]диоксо[4,5-*g*][1,2,3]триазоло[1,5-*b*]изохинолин] (27b)**

был получен из триазола **24e** (100 мг, 0.314 ммоль), PIFA (149 мг, 0.346 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.116 мл, 0.942 ммоль) в ДХМ (2 мл) по общему методу. Выход 62 мг (62%), бледно-желтое твердое вещество; т.пл. 207–208 °С;  $R_f = 0.20$  (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.92 с (1H, CH=N), 7.81 уш.д ( $^3J = 7.8$ , 1H, CH, Ar), 7.55–7.51 м (1H, CH, Ar), 7.35–7.31 м (1H, CH, Ar), 7.15 уш.с (1H, CH, Ar), 7.13 уш.д ( $^3J = 7.4$ , 1H, CH, Ar), 6.89 с (1H, CH, Ar), 6.00 с (1H, CH, Ar), 5.99 д ( $^2J = 1.3$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.97 д ( $^2J = 1.3$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.83 д ( $^2J = 17.0$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.71 д ( $^2J = 17.0$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 МГц),  $\delta$ , м.д.: 171.5 (CH=N), 155.6 (C, Ar), 148.9 (C, Ar), 148.7 (C, Ar), 142.0 (C, Ar), 130.7 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 123.5 (CH, Ar), 123.4 (C, Ar), 122.3 (CH, Ar), 121.4 (C, Ar), 106.8 (CH, Ar), 105.8 (CH, Ar), 102.1 ( $\text{CH}_2$ ), 60.0 (C), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ). Спектр ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3401, 2956, 2923, 2862, 1602, 1557, 1540, 1499, 1482, 1453, 1428, 1382, 1338, 1308, 1241, 1180, 1169, 1108, 1030. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF),  $m/z$ : Найдено 317.1031  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2^+$ . Вычислено 317.1032.

**8',9',10'-Триметокси-5',6'-дигидроспиро[индол-3,7'-бензо[*c*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]азепин] (28)** был получен из триазола **24f** (200 мг, 0.53 ммоль), PIFA (270 мг, 0.63 ммоль) и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.2 мл, 1.62 ммоль) в ДХМ (4 мл) по общему методу. Выход 100 мг (50%), темно-оранжевое вязкое масло;  $R_f = 0.34$  (этилацетат). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц),  $\delta$ , м.д.: 8.33 (1H, CH=N), 7.75 д ( $^3J = 7.7$ , 1H, CH, Ar), 8.02 с (1H, CH, Ar), 7.40 д.д. ( $^3J = 7.7$ ,  $^3J = 7.5$ , 1H, CH, Ar), 7.19 д.д. ( $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 7.4$ , 1H, CH, Ar), 7.06 с (1H, CH, Ar), 7.00 д ( $^3J = 7.4$ , 1H, CH, Ar), 4.80 д.д.д. ( $^2J = 14.5$ ,  $^3J = 7.1$ ,  $^3J = 2.1$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.72 д.д.д. ( $^2J = 14.5$ ,  $^3J = 9.7$ ,  $^3J = 1.7$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 с

(3H, CH<sub>3</sub>O), 3.77 c (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.02 c (3H, CH<sub>3</sub>O), 2.40 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 15.2, <sup>3</sup>J = 9.7, <sup>3</sup>J = 2.1, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.80 д.д.д. (<sup>2</sup>J = 15.2, <sup>3</sup>J = 7.1, <sup>3</sup>J = 1.7, 1H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 МГц), δ, м.д.: 177.4 (CH=N), 153.7 (C, Ar), 153.2 (C, Ar), 153.1 (C, Ar), 144.1 (C, Ar), 143.0 (C, Ar), 136.8 (C, Ar), 134.2 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 122.1 (CH, Ar), 121.6 (C, Ar), 121.5 (CH, Ar), 121.4 (C, Ar), 108.8 (CH, Ar), 62.8 (C), 60.6 (CH<sub>3</sub>O), 60.5 (CH<sub>3</sub>O), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>). Спектр ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 3134, 3064, 2939, 2846, 1717, 1587, 1494, 1463, 1430, 1377, 1352, 1284, 1232, 1203, 1127, 1113, 1004, 975, 912. Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z: Найдено 377.1608 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>. Вычислено 377.1608.

## 5. Заключение. Основные результаты и выводы

1. Разработан метод раскрытия ДА циклопропанов триметилсилилцианидом, позволяющий в одну стадию получать 2-(гет)арил-2-цианоэтилзамещенные малонаты. Выявлены факторы, влияющие на выходы получаемых  $\gamma$ -цианоэфиров, и границы применимости метода, которые можно суммировать следующим образом: а) выход целевых нитрилов выше в более мягких условиях проведения реакции; б) субстраты, содержащие электронобогатые ароматические заместители, дают продукты раскрытия с более высокими выходами; в) субстраты, содержащие электронейтральные ароматические заместители, не реагируют с триметилсилилцианидом в изученных условиях. Синтетический потенциал полученных  $\gamma$ -цианоэфиров продемонстрирован с помощью реакций постмодификации, позволяющих получать производные 2-арилглутаровой и 5-амино-4-арилвалериановой кислот, включая 5-арилпиперидин-2-оны. Показана возможность применения разработанной методики для раскрытия ДА циклопропанов другими *N*-силилированными производными азануклеофилов, такими как триметилсилилморфолин и триметилсилилпирролидин.
2. Разработан метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов из  $\gamma$ -азидоэфиров, образующихся при раскрытии ДА циклопропанов азидом натрия. Предложены два подхода к синтезу данного типа пирролидонов: первый включает каскадное превращение азидоэфира, включающее реакцию Штаудингера и последующую восстановительную циклизацию; второй включает восстановление азидокарбонильных соединений молекулярным водородом на палладии в присутствии избытка ароматического альдегида и последующую кислотно-катализируемую циклизацию.
3. Разработана четырехстадийная методика телескопического синтеза 1,5-дизамещенных пирролидонов из ДА циклопропанов без очистки промежуточных соединений, первой стадией в которой является каталитическое раскрытие малого цикла первичными аминами. Продемонстрирована возможность получения оптически чистых пирролидонов с помощью разработанного метода. Осуществлен синтез замещенных тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинов из 1-арил-5-стирилпирролидин-2-онов.
4. Разработан метод синтеза тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов из 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов по реакции окислительного ароматического сочетания. Обнаружено, что эта реакция может сопровождаться необычной перегруппировкой. При изучении окислительного ароматического сочетания на производных 1,2,3-триазола показано, что реакция может протекать как *орто-орто*- или как *орто-ипсо*-сочетание в зависимости от заместителей в ароматических фрагментах и температуры проведения реакции.

5. Исследование биологической активности ряда полученных соединений показало, что некоторые пирролидоны и дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины проявляют умеренную цитотоксичность по отношению к клеточным линиям НЕК-293, MCF-7, A549, РС3, VA13 на уровне  $IC_{50}$  13–43  $\mu$ M. Также обнаружено, что 1-арил-5-стирилпирролидин-2-оны и замещенные тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолины могут выступать в качестве ингибиторов синтеза микротрубочек тубулина.



**6. Список литературы**

1. Donor-Acceptor Cyclopropanes in Organic Synthesis. / Banerjee P., Biju A. T.: Wiley, 2024.
2. Adhikari A. S., Majumdar N. Catalytic Asymmetric Ring Opening Reactions of Vinylcyclopropanes // *Eur. J. Org. Chem.* – **2024**. – P. e202301225.
3. Bao M., Doyle M. P. Asymmetric [3+n]-Cycloaddition Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes // *ChemCatChem.* – **2023**. – V. 15. – N 23. – P. e202301090.
4. Ghosh K., Das S. Recent advances in ring-opening of donor acceptor cyclopropanes using C-nucleophiles // *Org. Biomol. Chem.* – **2021**. – V. 19. – N 5. – P. 965-982.
5. Pirenne V., Muriel B., Waser J. Catalytic Enantioselective Ring-Opening Reactions of Cyclopropanes // *Chem. Rev.* – **2021**. – V. 121. – N 1. – P. 227-263.
6. Augustin A. U., Werz D. B. Exploiting Heavier Organochalcogen Compounds in Donor–Acceptor Cyclopropane Chemistry // *Acc. Chem. Res.* – **2021**. – V. 54. – N 6. – P. 1528-1541.
7. Singh P., Varshnaya R. K., Dey R., Banerjee P. Donor–Acceptor Cyclopropanes as an Expedient Building Block Towards the Construction of Nitrogen-Containing Molecules: An Update // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – V. 362. – N 7. – P. 1447-1484.
8. Sarkar T., Das B. K., Talukdar K., Shah T. A., Punniyamurthy T. Recent Advances in Stereoselective Ring Expansion of Spirocyclopropanes: Access to the Spirocyclic Compounds // *ACS Omega.* – **2020**. – V. 5. – N 41. – P. 26316-26328.
9. Ivanova O. A., Trushkov I. V. Donor-Acceptor Cyclopropanes in the Synthesis of Carbocycles // *Chem. Rec.* – **2019**. – V. 19. – N 11. – P. 2189-2208.
10. Liu J., Liu R., Wei Y., Shi M. Recent Developments in Cyclopropane Cycloaddition Reactions // *Trends in Chemistry.* – **2019**. – V. 1. – N 8. – P. 779-793.
11. Tomilov Y., Menchikov L. G., Novikov R., Ivanova O., Trushkov I. Methods for the synthesis of donor-acceptor cyclopropanes // *Russian Chemical Reviews.* – **2018**. – V. 87.
12. Budynina E. M., Ivanov K. L., Sorokin I. D., Melnikov M. Y. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with N-Nucleo-philes // *Synthesis.* – **2017**. – V. 49. – N 14. – P. 3035-3068.
13. Pagenkopf B. L., Vemula N. Cycloadditions of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Nitriles // *Eur. J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 2017. – N 18. – P. 2561-2567.
14. Grover H. K., Emmett M. R., Kerr M. A. Carbocycles from donor–acceptor cyclopropanes // *Org. Biomol. Chem.* – **2015**. – V. 13. – N 3. – P. 655-671.
15. Novikov R. A., Tomilov Y. V. Dimerization of donor–acceptor cyclopropanes // *Mendeleev Commun.* – **2015**. – V. 25. – N 1. – P. 1-10.
16. Schneider T. F., Kaschel J., Werz D. B. A New Golden Age for Donor–Acceptor Cyclopropanes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – V. 53. – N 22. – P. 5504-5523.

17. Cavitt M. A., Phun L. H., France S. Intramolecular donor–acceptor cyclopropane ring-opening cyclizations // *Chem. Soc. Rev.* – **2014**. – V. 43. – N 3. – P. 804-818.
18. de Nanteuil F., De Simone F., Frei R., Benfatti F., Serrano E., Waser J. Cyclization and annulation reactions of nitrogen-substituted cyclopropanes and cyclobutanes // *Chem. Commun.* – **2014**. – V. 50. – N 75. – P. 10912-10928.
19. Tang P., Qin Y. Recent Applications of Cyclopropane-Based Strategies to Natural Product Synthesis // *Synthesis*. – **2012**. – V. 44. – N 19. – P. 2969-2984.
20. Wang Z. Polar Intramolecular Cross-Cycloadditions of Cyclopropanes toward Natural Product Synthesis // *Synlett*. – **2012**. – V. 23. – N 16. – P. 2311-2327.
21. Mel'nikov M. Y., Budynina E. M., Ivanova O. A., Trushkov I. V. Recent advances in ring-forming reactions of donor–acceptor cyclopropanes // *Mendeleev Commun.* – **2011**. – V. 21. – N 6. – P. 293-301.
22. Carson C. A., Kerr M. A. Heterocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis // *Chem. Soc. Rev.* – **2009**. – V. 38. – N 11. – P. 3051-3060.
23. Reissig H.-U., Zimmer R. Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis // *Chem. Rev.* – **2003**. – V. 103. – N 4. – P. 1151-1196.
24. Makarov A. S., Kekhvaeva A. E., Chalikidi P. N., Abaev V. T., Trushkov I. V., Uchuskin M. G. A Simple Synthesis of Densely Substituted Benzofurans by Domino Reaction of 2-Hydroxybenzyl Alcohols with 2-Substituted Furans // *Synthesis*. – **2019**. – V. 51. – N 19. – P. 3747-3757.
25. Ivanova O. A., Andronov V. A., Levina, II, Chagarovskiy A. O., Voskressensky L. G., Trushkov I. V. Convenient Synthesis of Functionalized Cyclopropa[c]coumarin-1a-carboxylates // *Molecules*. – **2018**. – V. 24. – N 1.
26. Villemson E. V., Budynina E. M., Ivanova O. A., Skvortsov D. A., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. Concise approach to pyrrolizino[1,2-b]indoles from indole-derived donor–acceptor cyclopropanes // *RSC Advances*. – **2016**. – V. 6. – N 66. – P. 62014-62018.
27. Pavlova A. S., Ivanova O. A., Chagarovskiy A. O., Stebunov N. S., Orlov N. V., Shumsky A. N., Budynina E. M., Rybakov V. B., Trushkov I. V. Domino Staudinger/aza-Wittig/Mannich Reaction: An Approach to Diversity of Di- and Tetrahydropyrrole Scaffolds // *Chem. Eur. J.* – **2016**. – V. 22. – N 50. – P. 17967-17971.
28. Ivanov K. L., Villemson E. V., Budynina E. M., Ivanova O. A., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Azide Ion: A Tool for Construction of N-Heterocycles // *Chem. Eur. J.* – **2015**. – V. 21. – N 13. – P. 4975-4987.

29. Budynina E. M., Ivanova O. A., Averina E. B., Kuznetsova T. S., Zefirov N. S. Ring opening of 1,1-dinitrocyclopropane by addition of C, N, O and S nucleophiles // *Tetrahedron Lett.* – **2006.** – V. 47. – N 5. – P. 647-649.
30. Wenderski T. A., Marsini M. A., Pettus T. R. R. A Diastereoselective Formal Synthesis of Berkelic Acid // *Org. Lett.* – **2011.** – V. 13. – N 1. – P. 118-121.
31. Singh P., Paul K. A practical approach for spiro- and 5-monoalkylated barbituric acids // *J. Heterocycl. Chem.* – **2006.** – V. 43. – N 3. – P. 607-612.
32. Takeda H., Watanabe H., Nakada M. Asymmetric total synthesis of enantiopure (–)-methyl jasmonate via catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -keto sulfone // *Tetrahedron.* – **2006.** – V. 62. – N 34. – P. 8054-8063.
33. O'Bannon P. E., Dailey W. P. Nitrocyclopropanes from nitrodiazomethanes. Preparation and reactivity // *Tetrahedron.* – **1990.** – V. 46. – N 21. – P. 7341-7358.
34. Espejo V. R., Li X.-B., Rainier J. D. Cyclopropylazetoinolines as Precursors to C(3)-Quaternary-Substituted Indolines // *J. Am. Chem. Soc.* – **2010.** – V. 132. – N 24. – P. 8282-8284.
35. Keiji Y., Toru I., Jiro T. Palladium(0)-catalyzed Cycloaddition of Activated Vinylcyclopropanes with Aryl Isocyanates // *Chem. Lett.* – **1987.** – V. 16. – N 6. – P. 1157-1158.
36. Graziano M. L., Iesce M. R. ChemInform Abstract: Ring-Opening Reactions of Cyclopropanes. Part 1. Formal (3 + 2)Cycloaddition of trans-Ethyl 2,2-Dimethoxy-3-methylcyclopropane-1-carboxylate to Phenyl Isocyanate // *ChemInform.* – **1988.** – V. 19. – N 12.
37. Graziano M. L., Cimminiello G. ChemInform Abstract: Ring-Opening Reactions of Cyclopropanes. Part 2. Reactivity of Ethyl 2,2-Dimethoxycyclopropane-1-carboxylates Toward Phenyl Isothiocyanate // *ChemInform.* – **1989.** – V. 20. – N 31.
38. Goldberg A. F. G., O'Connor N. R., Craig R. A., II, Stoltz B. M. Lewis Acid Mediated (3 + 2) Cycloadditions of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Heterocumulenes // *Org. Lett.* – **2012.** – V. 14. – N 20. – P. 5314-5317.
39. Zaytsev S. V., Ivanov K. L., Skvortsov D. A., Bezzubov S. I., Melnikov M. Y., Budynina E. M. Nucleophilic Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Cyanate Ion: Access to Spiro[pyrrolidone-3,3'-oxindoles] // *J. Org. Chem.* – **2018.** – V. 83. – N 15. – P. 8695-8709.
40. Jacob A., Barkawitz P., Andreev I. A., Ratmanova N. K., Trushkov I. V., Werz D. B. (3+2)-Cycloaddition of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Thiocyanate: A Facile and Efficient Synthesis of 2-Amino-4,5-dihydrothiophenes // *Synlett.* – **2021.** – V. 32. – N 09. – P. 901-904.
41. Andreev I. A., Ratmanova N. K., Augustin A. U., Ivanova O. A., Levina I. I., Khrustalev V. N., Werz D. B., Trushkov I. V. Protic Ionic Liquid as Reagent, Catalyst, and Solvent: 1-Methylimidazolium Thiocyanate // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2021.** – V. 60. – N 14. – P. 7927-7934.

42. Emmett M. R., Grover H. K., Kerr M. A. Tandem Ring-Opening Decarboxylation of Cyclopropane Hemimalonates with Sodium Azide: A Short Route to  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Esters // *J. Org. Chem.* – **2012.** – V. 77. – N 15. – P. 6634-6637.
43. Flisar M. E., Emmett M. R., Kerr M. A. Catalyst-Free Tandem Ring-Opening/Click Reaction of Acetylene-Bearing Donor–Acceptor Cyclopropanes // *Synlett.* – **2014.** – V. 25. – N 16. – P. 2297-2300.
44. Andreev I. A., Boichenko M. A., Ratmanova N. K., Ivanova O. A., Levina I. I., Khrustalev V. N., Sedov I. A., Trushkov I. V. 4-(Dimethylamino)Pyridinium Azide in Protic Ionic Liquid Media as a Stable Equivalent of Hydrazoic Acid // *Adv. Synth. Catal.* – **2022.** – V. 364. – N 14. – P. 2403-2415.
45. Sifferlen T., Boller A., Chardonneau A., Cottreel E., Gatfield J., Treiber A., Roch C., Jenck F., Aissaoui H., Williams J. T., Brotschi C., Heidmann B., Siegrist R., Boss C. Substituted pyrrolidin-2-ones: Centrally acting orexin receptor antagonists promoting sleep. Part 2 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2015.** – V. 25. – N 9. – P. 1884-1891.
46. Stewart J. M., Pagenkopf G. K. Transmission of conjugation by the cyclopropane ring // *J. Org. Chem.* – **1969.** – V. 34. – N 1. – P. 7-11.
47. Danishefsky S., Dynak J. Intramolecular homoconjugate addition. Simple entry to functionalized pyrrolizidines and indolizidines // *J. Org. Chem.* – **1974.** – V. 39. – N 13. – P. 1979-1980.
48. Danishefsky S., Singh R. K. Highly activated cyclopropane for homoconjugate reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – **1975.** – V. 97. – N 11. – P. 3239-3241.
49. Danishefsky S., Regan J., Doehner R. Approaches to the synthesis of the mitomycins. A route to the mitosanes involving activated cyclopropanes // *J. Org. Chem.* – **1981.** – V. 46. – N 26. – P. 5255-5261.
50. Jacoby D., Celerier J. P., Haviari G., Petit H., Lhommet G. Regiospecific Synthesis of Dihydropyrroles // *Synthesis.* – **1992.** – V. 1992. – N 09. – P. 884-887.
51. Wurz R. P., Charette A. B. Doubly Activated Cyclopropanes as Synthetic Precursors for the Preparation of 4-Nitro- and 4-Cyano-dihydropyrroles and Pyrroles // *Org. Lett.* – **2005.** – V. 7. – N 12. – P. 2313-2316.
52. Ganton M. D., Kerr M. A. Magnesium Iodide Promoted Reactions of Nitrones with Cyclopropanes: A Synthesis of Tetrahydro-1,2-oxazines // *J. Org. Chem.* – **2004.** – V. 69. – N 24. – P. 8554-8557.
53. Young I. S., Kerr M. A. Three-Component Homo 3 + 2 Dipolar Cycloaddition. A Diversity-Oriented Synthesis of Tetrahydro-1,2-oxazines and FR900482 Skeletal Congeners // *Org. Lett.* – **2004.** – V. 6. – N 1. – P. 139-141.

54. Wang P., Song S., Miao Z., Yang G., Zhang A. InBr<sub>3</sub>-Mediated One-Pot Synthesis of 2-(Polyhydroxylatedalkyl)-N-aryl-/alkylpyrroles from 1,2-Cyclopropa-3-pyranone and Amines // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15. – N 15. – P. 3852-3855.
55. Martin M. C., Patil D. V., France S. Functionalized 4-Carboxy- and 4-Keto-2,3-dihydropyrroles via Ni(II)-Catalyzed Nucleophilic Amine Ring-Opening Cyclizations of Cyclopropanes // *J. Org. Chem.* – **2014**. – V. 79. – N 7. – P. 3030-3039.
56. Xia Y., Liu X., Zheng H., Lin L., Feng X. Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles by Ring-Opening/Cyclization of Cyclopropyl Ketones Using Primary Amines // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2015**. – V. 54. – N 1. – P. 227-230.
57. Nambu H., Fukumoto M., Hirota W., Yakura T. Ring-Opening Cyclization of Cyclohexane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes with Amines: Rapid Access to 2-Substituted 4-Hydroxyindole // *Org. Lett.* – **2014**. – V. 16. – N 15. – P. 4012-4015.
58. Zhang Z., Zhang W., Li J., Liu Q., Liu T., Zhang G. Synthesis of Multisubstituted Pyrroles from Doubly Activated Cyclopropanes Using an Iron-Mediated Oxidation Domino Reaction // *J. Org. Chem.* – **2014**. – V. 79. – N 22. – P. 11226-11233.
59. Nambu H., Hirota W., Fukumoto M., Tamura T., Yakura T. An Efficient Route to Highly Substituted Indoles via Tetrahydroindol-4(5H)-one Intermediates Produced by Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes with Amines // *Chem. Eur. J.* – **2017**. – V. 23. – N 66. – P. 16799-16805.
60. Xia Y., Lin L., Chang F., Liao Y., Liu X., Feng X. Asymmetric Ring Opening/Cyclization/Retro-Mannich Reaction of Cyclopropyl Ketones with Aryl 1,2-Diamines for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – N 40. – P. 12228-12232.
61. Vartanova A. E., Plodukhin A. Y., Boichenko M. A., Shorokhov V. V., Zhokhov S. S., Trushkov I. V., Ivanova O. A. Ring expansion of donor—acceptor cyclopropanes bearing arylcarbonyl group into 1,5-diarylpyrrolidin-2-ones // *Russ. Chem. Bull.* – **2022**. – V. 71. – N 11. – P. 2431-2440.
62. Vartanova A. E., Plodukhin A. Y., Ratmanova N. K., Andreev I. A., Anisimov M. N., Gudimchuk N. B., Rybakov V. B., Levina I. I., Ivanova O. A., Trushkov I. V., Alabugin I. V. Expanding Stereoelectronic Limits of endo-tet Cyclizations: Synthesis of Benz[b]azepines from Donor–Acceptor Cyclopropanes // *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – V. 143. – N 34. – P. 13952-13961.
63. Afanasyev O. I., Tsygankov A. A., Usanov D. L., Chusov D. Dichotomy of Reductive Addition of Amines to Cyclopropyl Ketones vs Pyrrolidine Synthesis // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – N 22. – P. 5968-5970.

64. Chen Y., Ding W., Cao W., Lu C. The stereoselective synthesis of N-aryl-trans, trans- $\alpha$ -carboxyl- $\beta$ -methoxycarbonyl- $\gamma$ -aryl- $\gamma$ -butyrolactams // *Synth. Commun.* – **2001.** – V. 31. – N 20. – P. 3107-3112.
65. Chen Y., Cao W., Yuan M., Wang H., Ding W., Shao M., Xu X. The Reaction of Electron-Deficient Cyclopropane Derivatives with Aromatic Amines // *Synth. Commun.* – **2008.** – V. 38. – N 19. – P. 3346-3353.
66. Schobert R., Bieser A., Mullen G., Gordon G. Domino conversions of allyl tetronates and 4-allyloxycoumarins to all-trans 1,3,4,5-tetrasubstituted  $\gamma$ -butyrolactams // *Tetrahedron Lett.* – **2005.** – V. 46. – N 33. – P. 5459-5462.
67. So S. S., Auvil T. J., Garza V. J., Mattson A. E. Boronate Urea Activation of Nitrocyclopropane Carboxylates // *Org. Lett.* – **2012.** – V. 14. – N 2. – P. 444-447.
68. Hu J. // US Pat. US 2011/0028520 A1
69. Lebold T. P., Leduc A. B., Kerr M. A. Zn(II)-Catalyzed Synthesis of Piperidines from Propargyl Amines and Cyclopropanes // *Org. Lett.* – **2009.** – V. 11. – N 16. – P. 3770-3772.
70. Han J.-Q., Zhang H.-H., Xu P.-F., Luo Y.-C. Lewis Acid and (Hypo)iodite Relay Catalysis Allows a Strategy for the Synthesis of Polysubstituted Azetidines and Tetrahydroquinolines // *Org. Lett.* – **2016.** – V. 18. – N 20. – P. 5212-5215.
71. Das S., Daniliuc C. G., Studer A. Stereospecific 1,3-Aminobromination of Donor–Acceptor Cyclopropanes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017.** – V. 56. – N 38. – P. 11554-11558.
72. Ketan Das B., Pradhan S., Punniyamurthy T. Stereospecific assembly of tetrahydroquinolines via tandem ring-opening/oxidative cyclization of donor–acceptor cyclopropanes with N-alkyl anilines // *Chem. Commun.* – **2019.** – V. 55. – N 56. – P. 8083-8086.
73. Tejada J. E. C., Landschoot B. K., Kerr M. A. Radical Cyclizations for the Synthesis of Pyrroloindoles: Progress toward the Flinderoles // *Org. Lett.* – **2016.** – V. 18. – N 9. – P. 2142-2145.
74. Kreft A., Jones P. G., Werz D. B. The Cyclopropyl Group as a Neglected Donor in Donor–Acceptor Cyclopropane Chemistry // *Org. Lett.* – **2018.** – V. 20. – N 7. – P. 2059-2062.
75. Garve L. K. B., Jones P. G., Werz D. B. Ring-Opening 1-Amino-3-aminomethylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes via 1,3-Diazepanes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017.** – V. 56. – N 31. – P. 9226-9230.
76. Kaschel J., Schneider T. F., Kratzert D., Stalke D., Werz D. B. Domino Reactions of Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropanes for the Synthesis of 3,3'-Linked Oligopyrroles and Pyrrolo[3,2-e]indoles // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2012.** – V. 51. – N 44. – P. 11153-11156.

77. Kaschel J., Schneider T. F., Kratzert D., Stalke D., Werz D. B. Symmetric and unsymmetric 3,3'-linked bispyrroles via ring-enlargement reactions of furan-derived donor-acceptor cyclopropanes // *Org. Biomol. Chem.* – **2013.** – V. 11. – N 21. – P. 3494-3509.
78. Singh P., Kaur N., Banerjee P. Regioselective Brønsted Acid-Catalyzed Annulation of Cyclopropane Aldehydes with N'-Aryl Anthranil Hydrazides: Domino Construction of Tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)ones // *J. Org. Chem.* – **2020.** – V. 85. – N 5. – P. 3393-3406.
79. Shorokhov V. V., Lebedev D. S., Boichenko M. A., Zhokhov S. S., Trushkov I. V., Ivanova O. A. A simple method for the synthesis of isoindoline derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – **2023.** – V. 59. – N 1. – P. 54-62.
80. Zefirov N. S., Kozhushkov S. I., Kuznetsova T. S. Rearrangements and cyclizations—XVI: Ring-opening reactions of 1,1-diacetylcyclopropane with hydrazine and hydroxylamine derivatives as the novel synthesis of  $\beta$ -X-ethyl substituted pyrazoles and isoxazoles // *Tetrahedron.* – **1982.** – V. 38. – N 11. – P. 1693-1697.
81. Zefirov N. S., Kozhushkov S. I., Kuznetsova T. S., Ershov B. A., Selivanov S. I. Rearrangements and cyclization—XVII: Mechanism of the formation of 1,2-azoles in reactions of 1,1-diacyclopropanes with hydrazine and hydroxylamine derivatives // *Tetrahedron.* – **1986.** – V. 42. – N 2. – P. 709-713.
82. Kokoreva O. V., Averina E. B., Ivanova O. A., Kozhushkov S. I., Kuznetsova T. S. Synthesis of  $\beta$ -Aminoethyl-substituted Pyrazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – **2001.** – V. 37. – N 7. – P. 834-839.
83. Ren Z., Cao W., Chen J., Wang Y., Ding W. A novel synthesis of 5-aryl-3-phenylpyrazole from 2-aryl-3-benzoyl-1,1-cyclopropanedicarbonitrile and hydrazine // *J. Heterocycl. Chem.* – **2006.** – V. 43. – N 2. – P. 495-497.
84. Cao W., Zhang H., Chen J., Deng H., Shao M., Lei L., Qian J., Zhu Y. A facile preparation of trans-1,2-cyclopropanes containing p-trifluoromethylphenyl group and its application to the construction of pyrazole and cyclopropane ring fused pyridazinone derivatives // *Tetrahedron.* – **2008.** – V. 64. – N 28. – P. 6670-6674.
85. Xue S., Liu J., Qing X., Wang C. Brønsted acid-mediated annulations of 1-cyanocyclopropane-1-carboxylates with arylhydrazines: efficient strategy for the synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles // *RSC Advances.* – **2016.** – V. 6. – N 72. – P. 67724-67728.
86. Sathishkannan G., Tamilarasan V. J., Srinivasan K. Nucleophilic ring-opening reactions of trans-2-aryl-3-aryl-cyclopropane-1,1-dicarboxylates with hydrazines // *Org. Biomol. Chem.* – **2017.** – V. 15. – N 6. – P. 1400-1406.

87. McNulty J., Babu Dokuburra C., D'Aiuto L., Demers M., McClain L., Piazza P., Williamson K., Zheng W., Nimgaonkar V. L. Synthesis of non-nucleoside anti-viral cyclopropylcarboxacyl hydrazones and initial anti-HSV-1 structure-activity relationship studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2020**. – V. 30. – N 24. – P. 127559.
88. Lebold T. P., Kerr M. A. Stereodivergent Synthesis of Fused Bicyclopiprazolidines: Access to Pyrazolines and Pyrrolidines // *Org. Lett.* – **2009**. – V. 11. – N 19. – P. 4354-4357.
89. Robinson B., Khan M. I., Shaw M. J. The Fischer indolisation of cyclopropyl phenyl ketone and cyclobutyl phenyl ketone phenylhydrazones // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – **1987**.10.1039/P19870002265. – N 0. – P. 2265-2267.
90. Salikov R. F., Belyy A. Y., Tomilov Y. V. The rearrangement of cyclopropylketone arylhydrazones. Synthesis of tryptamines and tetrahydropyridazines // *Tetrahedron Lett.* – **2014**. – V. 55. – N 43. – P. 5936-5939.
91. Grandberg I. I., Zuyanov T. I., Przheval'skii N. M., Minkin V. I. Indoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – **1970**. – V. 6. – N 6. – P. 693-697.
92. Salikov R. F., Trainov K. P., Levina A. A., Belousova I. K., Medvedev M. G., Tomilov Y. V. Synthesis of Branched Tryptamines via the Domino Cloke–Stevens/Grandberg Rearrangement // *J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 82. – N 1. – P. 790-795.
93. Chagarovskiy A. O., Ivanova O. A., Shumsky A. N., Trushkov I. V. Synthesis of hexahydropyridazin-3-ones by reactions between donor-acceptor cyclopropanes and phenylhydrazine // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – **2017**. – V. 53. – N 11. – P. 1220-1227.
94. Dey R., Kumar P., Banerjee P. Lewis Acid Catalyzed Annulation of Cyclopropane Carbaldehydes and Aryl Hydrazines: Construction of Tetrahydropyridazines and Application Toward a One-Pot Synthesis of Hexahydropyrrolo[1,2-b]pyridazines // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – N 10. – P. 5438-5449.
95. Chagarovskiy A. O., Strel'tsova E. D., Rybakov V. B., Levina I. I., Trushkov I. V. Synthesis of 2,3-diaryl-2,3,4,4a-tetrahydro-5H-indeno[1,2-c]pyridazin-5-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – **2019**. – V. 55. – N 3. – P. 240-245.
96. Mishra M., De P. B., Pradhan S., Punniyamurthy T. Stereospecific Copper(II)-Catalyzed Tandem Ring Opening/Oxidative Alkylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Hydrazones: Synthesis of Tetrahydropyridazines // *J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 84. – N 17. – P. 10901-10910.
97. Meng Y., Gu J., Xin M., Jiang Y., Du Z., Lu G., Jiang J., Chan A. S. C., Ke Z., Zou Y. Chalcone-Based Synthesis of Tetrahydropyridazines via Cloke–Wilson-Type Rearrangement-Involved Tandem Reaction between Cyclopropyl Ketones and Hydrazines // *J. Org. Chem.* – **2024**.10.1021/acs.joc.3c02824.



98. van Hattum H., Waldmann H. *Biology-Oriented Synthesis: Harnessing the Power of Evolution* // *J. Am. Chem. Soc.* – **2014**. – V. 136. – N 34. – P. 11853-11859.
99. Wetzel S., Bon R. S., Kumar K., Waldmann H. *Biology-Oriented Synthesis* // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2011**. – V. 50. – N 46. – P. 10800-10826.
100. Corey E. J., Chaykovsky M. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>). Formation and Application to Organic Synthesis // *J. Am. Chem. Soc.* – **1965**. – V. 87. – N 6. – P. 1353-1364.
101. Gopinath P., Chandrakala R. N., Chandrasekaran S. A Mild Protocol for the Regioselective Ring Opening of Doubly Activated Cyclopropanes by Using Selenolates Generated in Situ: Synthesis of Functionalized Organoselenium Compounds // *Synthesis*. – **2015**. – V. 47. – N 10. – P. 1488-1498.
102. Kim A., Kim S.-G. Lewis-Acid-Catalysed Friedel–Crafts Alk-ylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Electron-Rich Benzenes to Generate 1,1-Diarylalkanes // *Eur. J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 2015. – N 29. – P. 6419-6422.
103. Zhu M., Wang D.-C., Xie M.-S., Qu G.-R., Guo H.-M. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation Reactions of  $\beta$ -Naphthols with Donor–Acceptor Aminocyclopropanes // *Chem. Eur. J.* – **2018**. – V. 24. – N 58. – P. 15512-15516.
104. Xia Y., Chang F., Lin L., Xu Y., Liu X., Feng X. Asymmetric ring-opening of cyclopropyl ketones with  $\beta$ -naphthols catalyzed by a chiral N,N'-dioxide–scandium(iii) complex // *Organic Chemistry Frontiers*. – **2018**. – V. 5. – N 8. – P. 1293-1296.
105. Ma H., Hu X.-Q., Luo Y.-C., Xu P.-F. 3,4,5-Trimethylphenol and Lewis Acid Dual-Catalyzed Cascade Ring-Opening/Cyclization: Direct Synthesis of Naphthalenes // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – N 24. – P. 6666-6669.
106. Luo Y.-C., Ma H., Hu X.-Q., Xu P.-F. Sc(OTf)<sub>3</sub> Catalyzed [4 + 2]-Annulation Reaction between Electron-Rich Phenols and Donor–Acceptor Cyclopropanes: Synthesis of Polysubstituted Dihydronaphthols // *J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 82. – N 2. – P. 1013-1023.
107. Perrotta D., Wang M.-M., Waser J. Lewis Acid Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Donor–Acceptor meso-Diaminocyclopropanes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2018**. – V. 57. – N 18. – P. 5120-5123.
108. Irwin L. C., Renwick C. R., Kerr M. A. Nucleophilic Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Indoles via Hydrogen Bond Activation with 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – N 11. – P. 6235-6242.
109. Lee J., Ko K. M., Kim S.-G. Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-Catalyzed Friedel–Crafts Reaction of Coumarin-Fused Donor–Acceptor Cyclopropanes with Indoles: Stereoselective Synthesis of trans-3,4-Disubstituted-3,4-dihydrocoumarins // *Eur. J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 2018. – N 30. – P. 4166-4170.

110. Kilic H., Dalkilic O. The Reaction of Donor-Acceptor Cyclopropanes with 4,7-Dihydroindole: A New Protocol for the Synthesis of Divergent C2-Alkylated Indoles // *ChemistrySelect.* – **2019.** – V. 4. – N 13. – P. 3737-3740.
111. Richmond E., Vuković V. D., Moran J. Nucleophilic Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes Catalyzed by a Brønsted Acid in Hexafluoroisopropanol // *Org. Lett.* – **2018.** – V. 20. – N 3. – P. 574-577.
112. Maloney T. P., Murphy K. L., Mainsah T. L., Nolin K. A. Friedel-Crafts alkylation of benzo[b]furan with activated cyclopropanes catalyzed by a calcium(II) complex // *Tetrahedron Lett.* – **2018.** – V. 59. – N 1. – P. 18-21.
113. Saha A., Bhattacharyya A., Talukdar R., Ghorai M. K. Stereospecific Syntheses of Enaminonitriles and  $\beta$ -Enaminoesters via Domino Ring-Opening Cyclization (DROC) of Activated Cyclopropanes with Pronucleophilic Malononitriles // *J. Org. Chem.* – **2018.** – V. 83. – N 4. – P. 2131-2144.
114. Budynina E. M., Ivanov K. L., Chagarovskiy A. O., Rybakov V. B., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. From Umpolung to Alternation: Modified Reactivity of Donor–Acceptor Cyclopropanes Towards Nucleophiles in Reaction with Nitroalkanes // *Chem. Eur. J.* – **2016.** – V. 22. – N 11. – P. 3692-3696.
115. Ghorai M. K., Talukdar R., Tiwari D. P. A Route to Highly Functionalized  $\beta$ -Enaminoesters via a Domino Ring-Opening Cyclization/Decarboxylative Tautomerization Sequence of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Substituted Malononitriles // *Org. Lett.* – **2014.** – V. 16. – N 8. – P. 2204-2207.
116. Akaev A. A., Melnikov M. Y., Budynina E. M. Chameleon-Like Activating Nature of the Spirooxindole Group in Donor–Acceptor Cyclopropanes // *Org. Lett.* – **2019.** – V. 21. – N 23. – P. 9795-9799.
117. Brogden R. N., Benfield P. Verapamil // *Drugs.* – **1996.** – V. 51. – N 5. – P. 792-819.
118. Kay B. A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain // *Br. J. Anaesth.* – **1971.** – V. 43. – N 12. – P. 1167-71.
119. Lapin I. Phenibut ( $\beta$ -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug // *CNS Drug Reviews.* – **2001.** – V. 7. – N 4. – P. 471-481.
120. Hjorth S., Carlsson A., Clark D., Svensson K., Wikström H., Sanchez D., Lindberg P., Hacksell U., Arvidsson L. E., Johansson A., Nilsson J. L. G. Central dopamine receptor agonist and antagonist actions of the enantiomers of 3-PPP // *Psychopharmacology (Berl.).* – **1983.** – V. 81. – N 2. – P. 89-99.
121. Li M., Kong D., Zi G., Hou G. Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of 1,2-Dicyanoalkenes // *J. Org. Chem.* – **2017.** – V. 82 1. – P. 680-687.

122. Kiyokawa K., Nagata T., Hayakawa J., Minakata S. Straightforward Synthesis of 1,2-Dicyanoalkanes from Nitroalkenes and Silyl Cyanide Mediated by Tetrabutylammonium Fluoride // *Chem. Eur. J.* – **2015.** – V. 21. – N 3. – P. 1280-1285.
123. Citterio A., Cominelli A., Bonavoglia F. Reductive Arylation of Maleic and Fumaric Acid Derivatives by Arenediazonium and Titanium(III) Salts // *Synthesis.* – **1986.** – V. 1986. – N 04. – P. 308-309.
124. Crider A. M., Hemdi T. F., Hassan M. N., Fahn S. Synthesis and dopaminergic activity of 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-n-propylpyrrolidine hydrobromide // *J. Pharm. Sci.* – **1984.** – V. 73. – N 11. – P. 1585-7.
125. Chidley T., Vemula N., Carson C. A., Kerr M. A., Pagenkopf B. L. Cascade Reaction of Donor–Acceptor Cyclopropanes: Mechanistic Studies on Cycloadditions with Nitrosoarenes and cis-Diazenes // *Org. Lett.* – **2016.** – V. 18. – N 12. – P. 2922-2925.
126. Guchhait S. K., Sisodiya S., Saini M., Shah Y. V., Kumar G., Daniel D. P., Hura N., Chaudhary V. Synthesis of Polyfunctionalized Pyrroles via a Tandem Reaction of Michael Addition and Intramolecular Cyanide-Mediated Nitrile-to-Nitrile Condensation // *J. Org. Chem.* – **2018.** – V. 83. – N 10. – P. 5807-5815.
127. Guo S., Mi X. Tetraarylphosphonium inner-salts (TAPIS) as both Lewis base catalyst and phase tag // *Tetrahedron Lett.* – **2017.** – V. 58. – N 30. – P. 2881-2884.
128. Yu Y., Chen Y., Wu W., Jiang H. Facile synthesis of cyanofurans via Michael-addition/cyclization of ene–yne–ketones with trimethylsilyl cyanide // *Chem. Commun.* – **2017.** – V. 53. – N 3. – P. 640-643.
129. Hatano M., Yamakawa K., Ishihara K. Enantioselective Conjugate Hydrocyanation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated N-Acylpyrroles Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide // *ACS Catalysis.* – **2017.** – V. 7. – N 10. – P. 6686-6690.
130. Ivanova O. A., Budynina E. M., Skvortsov D. A., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. Shortcut Approach to Cyclopenta[b]indoles by [3+2] Cyclodimerization of Indole-Derived Cyclopropanes // *Synlett.* – **2014.** – V. 25. – N 16. – P. 2289-2292.
131. Ivanova O. A., Budynina E. M., Skvortsov D. A., Limoge M., Bakin A. V., Chagarovskiy A. O., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. A bioinspired route to indanes and cyclopentannulated hetarenes via (3+2)-cyclodimerization of donor–acceptor cyclopropanes // *Chem. Commun.* – **2013.** – V. 49. – N 98. – P. 11482-11484.
132. Tedroff J., Torstenson R., Hartvig P., Sonesson C., Waters N., Carlsson A., Neu H., Fasth K.-J., Långström B. Effects of the substituted (S)-3-phenylpiperidine (–)-OSU6162 on PET measurements in

subhuman primates: Evidence for tone-dependent normalization of striatal dopaminergic activity // *Synapse*. – **1998**. – V. 28. – N 4. – P. 280-287.

133. B. Crowley M. F., C. Potteiger, R. Gilfillan, M. Patel, K. Arrington, H. Mitchell, K. Shirripa, M. McWerther, T. Biftu, A. Nair, C. Wang, D.-Y. Yang, C. Zhu, N. F. Kar, X. Huang, L. Chen, W. Zhou, Q. Liu and J. Ca. Benzamide CGRP receptor antagonists // Int. Pat. WO/2015161011

134. Sifferlen T., Boller A., Chardonneau A., Cottreel E., Hoecker J., Aissaoui H., Williams J. T., Brotschi C., Heidmann B., Siegrist R., Gatfield J., Treiber A., Brisbare-Roch C., Jenck F., Boss C. Discovery of substituted lactams as novel dual orexin receptor antagonists. Synthesis, preliminary structure–activity relationship studies and efforts towards improved metabolic stability and pharmacokinetic properties. Part 1 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2014**. – V. 24. – N 4. – P. 1201-1208.

135. Heiser U., Ramsbeck D., Sommer R., Meyer A., Hoffmann T., Boehme L., Demuth H.-U. Novel inhibitors // US Pat. US 2011/0092501 A1

136. Carpino P. A., Sanner M. A. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof // Int. Pat. WO2007/020502 A3

137. Liu H., He X., Phillips D., Zhu X., Yang K., Lau T., Wu B., Xie Y., Nguyen T. N., Wang X. Compounds and compositions as inhibitors of cannabinoid receptor 1 activity // Int. Pat. WO2008/076754 A2

138. Bregman H., Chakka N., Guzman-Perez A., Gunaydin H., Gu Y., Huang X., Berry V., Liu J., Teffera Y., Huang L., Egge B., Mullady E. L., Schneider S., Andrews P. S., Mishra A., Newcomb J., Serafino R., Strathdee C. A., Turci S. M., Wilson C., DiMauro E. F. Discovery of Novel, Induced-Pocket Binding Oxazolidinones as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Tankyrase Inhibitors // *J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 56. – N 11. – P. 4320-4342.

139. Sahu A. K., Biswas S., Bora S. K., Saikia A. K. Synthesis of 3C-alkylated active methylene substituted 2H-indazole derivatives via sequential ring opening of donor–acceptor cyclopropanes and reductive cyclization reaction // *New J. Chem.* – **2022**. – V. 46. – N 26. – P. 12456-12460.

140. Unnava R., Chahal K., Reddy K. R. Synthesis of substituted 1,2-dihydroisoquinolines via Ni(ii) and Cu(i)/Ag(i) catalyzed double nucleophilic addition of arylamines to ortho-alkynyl donor–acceptor cyclopropanes (o-ADACs) // *Org. Biomol. Chem.* – **2021**. – V. 19. – N 27. – P. 6025-6029.

141. Chang F., Shen B., Wang S., Lin L., Feng X. Lewis acid catalysed asymmetric cascade reaction of cyclopropyl ketones: concise synthesis of pyrrolobenzothiazoles // *Chem. Commun.* – **2020**. – V. 56. – N 87. – P. 13429-13432.

142. Augustin A. U., Jones P. G., Werz D. B. Ring-Opening 1,3-Aminochalcogenation of Donor–Acceptor Cyclopropanes: A Three-Component Approach // *Chem. Eur. J.* – **2019**. – V. 25. – N 50. – P. 11620-11624.

143. Li S. K., Huang L. L., Lv Y. D., Feng H. D. Synthesis of  $\gamma$ -(Arylamino)butyric Acid Derivatives via Ring-Opening Addition of Arylamines to Cyclopropane-1,1-Dicarboxylates // *Russ. J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 55. – N 9. – P. 1432-1438.
144. Lifchits O., Charette A. B. A Mild Procedure for the Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening of Activated Cyclopropanes with Amine Nucleophiles // *Org. Lett.* – **2008**. – V. 10. – N 13. – P. 2809-2812.
145. Schobert R., Gordon Gary J., Bieser A., Milius W. 3-Functionalized Tetric Acids From Domino Rearrangement/Cyclization/Ring-Opening Reactions of Allyl Tetronates // *Eur. J. Org. Chem.* – **2003**. – V. 2003. – N 18. – P. 3637-3647.
146. Luo W., Sun Z., Fernando E. H. N., Nesterov V. N., Cundari T. R., Wang H. Asymmetric Ring-Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Primary Arylamines Catalyzed by a Chiral Heterobimetallic Catalyst // *ACS Catalysis*. – **2019**. – V. 9. – N 9. – P. 8285-8293.
147. Gratia S., Mosesohn K., Diver S. T. Highly Selective Ring Expansion of Bicyclo[3.1.0]hexenes // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – N 20. – P. 5320-5323.
148. Snider B. B., Ahn Y., Foxman B. M. Synthesis of the tricyclic triamine core of martinelline and martinellie acid // *Tetrahedron Lett.* – **1999**. – V. 40. – N 17. – P. 3339-3342.
149. Snider B. B., Ahn Y., O'Hare S. M. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Martinellie Acid // *Org. Lett.* – **2001**. – V. 3. – N 26. – P. 4217-4220.
150. Abaev V. T., Trushkov I. V., Uchuskin M. G. The Butin reaction // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – **2016**. – V. 52. – N 12. – P. 973-995.
151. Trushkov I. V., Uchuskin M. G., Butin A. V. Furan's Gambit: Electrophile-Attack-Triggered Sacrifice of Furan Rings for the Intramolecular Construction of Azaheterocycles // *Eur. J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 2015. – N 14. – P. 2999-3016.
152. Zhang W., Huang L., Wang J. A Concise Synthesis of Pyrrolo- and Pyrrolidino[1,2-a]quinolin-1-ones via Diels-Alder Reactions of N-Acyliminium Cations with Olefins // *Synthesis*. – **2006**. – V. 2006. – N 12. – P. 2053-2063.
153. Stallworth J. M., Jeffords J. V. Clinical effects of azapetine (ilidar) on peripheral arterial disease // *J. Am. Med. Assoc.* – **1956**. – V. 161. – N 9. – P. 840-843.
154. Abdel-Aziz A. A. M., ElTahir K. E. H., Asiri Y. A. Synthesis, anti-inflammatory activity and COX-1/COX-2 inhibition of novel substituted cyclic imides. Part 1: Molecular docking study // *Eur. J. Med. Chem.* – **2011**. – V. 46. – N 5. – P. 1648-1655.
155. Hall I. H., Wong O. T., Reynolds D. J., Simlot R. Comparison between 6,7-dihydro-5H-dibenz(c,e)azepine and lovastatin as hypolipidemic agents in rats // *J. Pharm. Sci.* – **1993**. – V. 82. – N 6. – P. 565-70.

156. Hall I. H., Murthy A. R., Wyrick S. D. Hypolipidemic activity of 6-substituted 6,7-dihydro-5H-dibenz[*c,e*]azepine and the effects of 6,7-dihydro-5H-dibenz[*c,e*]azepine on lipid metabolism of rodents // *J. Pharm. Sci.* – **1986.** – V. 75. – N 6. – P. 622-6.
157. Mehta V. P., Modha S. G., Ruijter E., Van Hecke K., Van Meervelt L., Pannecouque C., Balzarini J., Orru R. V. A., Van der Eycken E. A Microwave-Assisted Diastereoselective Multicomponent Reaction To Access Dibenzo[*c,e*]azepinones: Synthesis and Biological Evaluation // *J. Org. Chem.* – **2011.** – V. 76. – N 8. – P. 2828-2839.
158. de Lera Ruiz M., Zheng J., Berlin M. Y., McCormick K. D., Aslanian R. G., West R., Hwa J., Lachowicz J., van Heek M. Bicyclic and tricyclic heterocycle derivatives as histamine H3 receptor antagonists for the treatment of obesity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2013.** – V. 23. – N 21. – P. 6004-6009.
159. Hadden M., Goodman A., Guo C., Guzzo P. R., Henderson A. J., Pattamana K., Ruenz M., Sargent B. J., Swenson B., Yet L., Liu J., He S., Sebat I. K., Lin L. S., Tamvakopoulos C., Peng Q., Kan Y., Palyha O., Kelly T. M., Guan X.-M., Metzger J. M., Reitman M. L., Nargund R. P. Synthesis and SAR of heterocyclic carboxylic acid isosteres based on 2-biarylethylimidazole as bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) agonists for the treatment of obesity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2010.** – V. 20. – N 9. – P. 2912-2915.
160. Wang Y.-G., Ueda M., Wang X., Han Z., Maruoka K. Convenient preparation of chiral phase-transfer catalysts with conformationally fixed biphenyl core for catalytic asymmetric synthesis of  $\alpha$ -alkyl- and  $\alpha,\alpha$ -dialkyl- $\alpha$ -amino acids: application to the short asymmetric synthesis of BIRT-377 // *Tetrahedron.* – **2007.** – V. 63. – N 26. – P. 6042-6050.
161. Kan S. B. J., Maruyama H., Akakura M., Kano T., Maruoka K. Catalyst-Controlled, Enantioselective, and Diastereodivergent Conjugate Addition of Aldehydes to Electron-Deficient Olefins // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017.** – V. 56. – N 32. – P. 9487-9491.
162. Wu L., Aliev A. E., Caddick S., Fitzmaurice R. J., Tocher D. A., King F. D. A facile synthesis of dibenzopyrroloazepinones as tetracyclic allocolchicinoids—an unusual 1,2-phenyl shift // *Chem. Commun.* – **2010.** – V. 46. – N 2. – P. 318-320.
163. Qiu J., Chen W., Jiang Y., Chen J., Zhang Y., Gu X. Assessment of a bifendate derivative bearing a 6,7-dihydro-dibenzo[*c,e*]azepine scaffold as a potential anti-metastatic agent // *MedChemComm.* – **2018.** – V. 9. – N 11. – P. 1826-1830.
164. Gu X., Jiang Y., Qu Y., Chen J., Feng D., Li C., Yin X. Synthesis and biological evaluation of bifendate derivatives bearing 6,7-dihydro-dibenzo[*c,e*]azepine scaffold as potential P-glycoprotein and tumor metastasis inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – **2018.** – V. 145. – P. 379-388.

165. Edwards D. J., Hadfield J. A., Wallace T. W., Ducki S. Tubulin-binding dibenz[c,e]oxepines as colchicolin analogues for targeting tumour vasculature // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2011**. – V. 9. – P. 219-231.
166. McKenzie B. J., Wechalekar M. D., Johnston R. V., Schlesinger N., Buchbinder R. Colchicine for acute gout // *The Cochrane database of systematic reviews*. – **2021**. – V. 8. – N 8. – P. Cd006190.
167. Pacor M. L., Nicolis F., Peroli P., Urbani G., Cortina P., Corrocher R., Lunardi C. [Treatment of Behçet's syndrome with colchicine] // *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.* – **1989**. – V. 11. – N 3. – P. 257-61.
168. Alabed S., Cabello J. B., Irving G. J., Qintar M., Burls A. Colchicine for pericarditis // *The Cochrane database of systematic reviews*. – **2014**. – V. 2014. – N 8. – P. Cd010652.
169. McLoughlin E. C., O'Boyle N. M. Colchicine-Binding Site Inhibitors from Chemistry to Clinic: A Review // *Pharmaceuticals*. – **2020**. – V. 13. – N 1. – P. 8.
170. Maiti S., Achar T. K., Mal P. An Organic Intermolecular Dehydrogenative Annulation Reaction // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – N 8. – P. 2006-2009.
171. Dohi T., Ito M., Morimoto K., Iwata M., Kita Y. Oxidative Cross-Coupling of Arenes Induced by Single-Electron Transfer Leading to Biaryls by Use of Organoiodine(III) Oxidants // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008**. – V. 47. – N 7. – P. 1301-1304.
172. Sun S., Yang J., Li F., Lv Z., Li W., Lou H., Liu L. Seven- and eight-membered heterocyclic biaryl synthesis through a metal-free oxidative coupling reaction // *Tetrahedron Lett.* – **2014**. – V. 55. – N 50. – P. 6899-6902.
173. Zhai L., Shukla R., Wadumethrige S. H., Rathore R. Probing the Arenium-Ion (Proton Transfer) versus the Cation-Radical (Electron Transfer) Mechanism of Scholl Reaction Using DDQ as Oxidant // *J. Org. Chem.* – **2010**. – V. 75. – N 14. – P. 4748-4760.
174. Prakash R., Opsomer T., Dehaen W. Triazolization of Enolizable Ketones with Primary Amines: A General Strategy toward Multifunctional 1,2,3-Triazoles // *Chem. Rec.* – **2021**. – V. 21. – N 2. – P. 376-385.
175. Krasniqi B., Dehaen W. Synthesis of 1,2,3-Triazolo-Fused Alcolcolchicine Analogs via Intramolecular Oxidative Biaryl Coupling // *Org. Lett.* – **2019**. – V. 21. – N 13. – P. 5002-5005.
176. Fraser W., Suckling C. J., Wood H. C. S. Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropanobarbiturates // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – **1990**. – N 11. – P. 3137-3144.
177. Практикум по органической химии : учебное пособие. / Теренин В. И., Ливанцов М. В., Ливанцова Л. И., Матвеева Е. Д. – 3 изд. – Москва: "Лаборатория знаний", 2015. – 571 p.

178. Ivanova O. A., Budynina E. M., Chagarovskiy A. O., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. (3 + 3)-Cyclodimerization of Donor–Acceptor Cyclopropanes. Three Routes to Six-Membered Rings // *J. Org. Chem.* – **2011.** – V. 76. – N 21. – P. 8852-8868.
179. Chagarovskiy A. O., Kuznetsov V. V., Ivanova O. A., Goloveshkin A. S., Levina I. I., Makhova N. N., Trushkov I. V. Synthesis of 1-Substituted Pyrazolines by Reaction of Donor-Acceptor Cyclopropanes with 1,5-Diazabicyclo[3.1.0]hexanes // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019.** – V. 2019. – N 31-32. – P. 5475-5485.
180. Chagarovskiy A. O., Ivanova O. A., Rakhmankulov E. R., Budynina E. M., Trushkov I. V., Melnikov M. Y. Lewis Acid-Catalyzed Isomerization of 2-Arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates: A New Efficient Route to 2-Styrylmalonates // *Adv. Synth. Catal.* – **2010.** – V. 352. – N 18. – P. 3179-3184.
181. Martelli J., Grée R. A novel preparation of electrophilic cyclopropanes // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1980.**10.1039/C39800000355. – N 8. – P. 355-356.
182. Nishikata T., Noda Y., Fujimoto R., Ishikawa S. A facile formal [2+1] cycloaddition of styrenes with alpha-bromocarbonyls catalyzed by copper: efficient synthesis of donor–acceptor cyclopropanes // *Chem. Commun.* – **2015.** – V. 51. – N 64. – P. 12843-12846.
183. Faltracco M., Damian M., Ruijter E. Synthesis of Carbazoles and Dihydrocarbazoles by a Divergent Cascade Reaction of Donor–Acceptor Cyclopropanes // *Org. Lett.* – **2021.** – V. 23. – N 19. – P. 7592-7596.
184. Sapeta K., Kerr M. A. Synthesis of Cyclohexanes via [3 + 3] Hexannulation of Cyclopropanes and 2-Chloromethyl Allylsilanes // *Org. Lett.* – **2009.** – V. 11. – N 10. – P. 2081-2084.
185. Ivanova O. A., Chagarovskiy A. O., Shumsky A. N., Krasnobrov V. D., Levina I. I., Trushkov I. V. Lewis Acid Triggered Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement // *J. Org. Chem.* – **2018.** – V. 83. – N 2. – P. 543-560.
186. Tukhtaev H. B., Ivanov K. L., Bezzubov S. I., Cheshkov D. A., Melnikov M. Y., Budynina E. M. aza-Wittig Reaction with Nitriles: How Carbonyl Function Switches from Reacting to Activating // *Org. Lett.* – **2019.** – V. 21. – N 4. – P. 1087-1092.
187. Patil D. V., Cavitt M. A., Grzybowski P., France S. A general intramolecular Friedel–Crafts approach to functionalized pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ones // *Chem. Commun.* – **2012.** – V. 48. – N 83. – P. 10337-10339.
188. Maity A. K., Roy S. A Multimetallic Piano-Stool Ir–Sn<sub>3</sub> Catalyst for Nucleophilic Substitution Reaction of  $\gamma$ -Hydroxy Lactams through N-Acyliiminium Ions // *J. Org. Chem.* – **2012.** – V. 77. – N 6. – P. 2935-2941.



189. Kise N., Hamada Y., Sakurai T. Electroreductive coupling of aromatic ketones, aldehydes, and aldimines with  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters: Synthesis of 5-aryl substituted  $\gamma$ -butyrolactones and lactams // *Tetrahedron*. – **2017**. – V. 73. – N 8. – P. 1143-1156.
190. Yeh C.-H., Prasad Korivi R., Cheng C.-H. Regioselective Synthesis of  $\gamma$ -Amino Esters, Nitriles, Sulfones, and Pyrrolidinones by Nickel-Catalyzed Reductive Coupling of Aldimines and Activated Alkenes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008**. – V. 47. – N 26. – P. 4892-4895.
191. Ogiwara Y., Uchiyama T., Sakai N. Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – N 5. – P. 1864-1867.
192. Odlo K., Fournier-Dit-Chabert J., Ducki S., Gani O. A. B. S. M., Sylte I., Hansen T. V. 1,2,3-Triazole analogs of combretastatin A-4 as potential microtubule-binding agents // *Biorg. Med. Chem.* – **2010**. – V. 18. – N 18. – P. 6874-6885.
193. Thomas J., Jana S., John J., Liekens S., Dehaen W. A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones // *Chem. Commun.* – **2016**. – V. 52. – N 14. – P. 2885-2888.