

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова»

Химический факультет

На правах рукописи

Иванов Константин Львович

**НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ
ЦИКЛОПРОПАНОВ АЗИД-ИОНОМ В СИНТЕЗЕ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Будынина Екатерина Михайловна



Москва – 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. РАСКРЫТИЕ АКТИВИРОВАННЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ N-НУКЛЕОФИЛАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	6
1-1. РАСКРЫТИЕ АМИНАМИ	7
1-2. РАСКРЫТИЕ АМИНАМИ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ВТОРИЧНЫМИ ПРОЦЕССАМИ	19
1-2.1. Реакции циклопропан-1,1-диэфиров с первичными аминами. Синтез γ -лактамов	19
1-2.2. Реакции кетоциклопропанов с первичными аминами. Синтез производных пиррола	23
1-2.3. Циклопропан-1,1-динитрилы в синтезе пятичленных N-гетероциклов	33
1-2.4. Синтез пирролоизоказолидинов и -пиразолидинов	36
1-2.5. Синтез пиперидинов	38
1-3. РАСКРЫТИЕ ТРЕТИЧНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ	39
1-4. РАСКРЫТИЕ N-ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ	41
1-4.1. Раскрытие пиридинами	41
1-4.2. Раскрытие индолами	42
1-4.3. Раскрытие ди- и триазолами	42
1-4.4. Раскрытие пиримидинами	47
1-5. РАСКРЫТИЕ НИТРИЛАМИ (РЕАКЦИЯ РИТТЕРА)	47
1-6. РАСКРЫТИЕ АЗИД-ИОНОМ	49
ГЛАВА 2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ АЗИД-ИОНОМ. СИНТЕЗ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	56
2-1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ	58
2-2. СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ АЗИД-ИОНОМ	63
2-2.1. Разработка метода нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом	63
2-2.2. Синтез производных γ -азидомасляной кислоты	70
2-2.3. Нуклеофильное раскрытие оптически активных донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом	73
2-2.4. Квантовохимические расчёты механизма реакции и относительная реакционная способность донорно-акцепторных циклопропанов	74
2-3. ПОЛИФУНКЦИОнализированные алкилазиды в синтезе N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ	79
2-3.1. Синтез пятичленных N-гетероциклов с использованием реакций Штаудингера и аза-Виттига	80
2-3.2. Синтез N-гетероциклов с предварительной СН-функционализацией алкилазидов	87
2-3.3. Синтез N-гетероциклов с предварительной функционализацией электронодонорной группы	95
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	97
3-1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ 2.4	98
3-1.1. Синтез диэфиров циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот 2.4a-aa	98
3-1.2. Синтез диметилового эфира (2R)-2-(пиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты ((R)-2.4p)	102
3-1.3. Синтез других ДА циклопропанов 2.4	104
3-2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ ДА ЦИКЛОПРОПАНОВ 2.4 АЗИД-ИОНОМ	106
3-2.1. Синтез азидов 2.12 (общая методика)	106
3-2.2. Синтез азидов 2.13 (общая методика)	124
3-3. ТРАНСФОРМАЦИИ АЗИДОВ 2.12, 2.13	130
Синтез (-)-никотина	132
Синтез тетразамещённого пиррола 2.23	136
Синтез триазолов 2.34	144
Синтез тетразолов 2.38	150
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В современной органической химии широко востребованы реагенты, молекулы которых содержат несколько реакционных центров, способных легко и селективно активироваться в заданных условиях. Разнообразие путей трансформации таких реагентов открывает широкие перспективы для разработки синтетических стратегий, основанных на *one pot*, каскадных, тандемных процессах и позволяющих осуществлять сборку целевых молекул за минимальное число стадий. Особую актуальность стратегии, основанные на использовании мультицентровых реагентов, приобретают в синтезе структурно сложных молекул, к которым зачастую относятся природные и синтетические физиологически активные соединения.

Предметом исследования в данной работе стала реакция стереоспецифического нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов азид-ионом как простой путь к новым мультицентровым реагентам – полифункционализированным алкилазидам. Исходные ДА циклопропаны, в молекулах которых напряжённый трёхчленный цикл дополнительно активирован расположенными в вицинальных положениях акцепторными и донорными заместителями, уже зарекомендовали себя как реагенты с широким спектром синтетического применения. На основе реакций с участием ДА циклопропанов разработаны методы получения десятков классов органических соединений [1–13]. Синтетически простая трансформация ДА циклопропанов в полифункционализированные алкилазиды как в рацемической, так и в оптически активной форме открывает возможности для получения разнообразных *N*-содержащих ациклических и циклических структур, включая физиологически активные соединения [14, 15]. При этом особую значимость имеет разработка синтетических подходов к *N*-гетероциклическим соединениям различных типов, поскольку согласно данным управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA US) 59% лекарственных препаратов, действующими веществами в которых являются низкомолекулярные соединения, относятся к *N*-гетероциклам [16].

Целью работы являлось создание метода синтеза новых мультицентровых реагентов – полифункционализированных алкилазидов – на основе нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом и разработка стратегий трансформации синтезированных соединений в различные *N*-гетероциклы.

Научная новизна. В работе на основе нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом разработан новый метод синтеза полифункционализированных алкилазидов. Показано, что разработанный метод эффективен для широкого спектра ДА циклопропанов,

содержащих арильные, гетарильные, алкенильные заместители в качестве донора и сложноэфирные, карбонильные, нитрильные, нитро-группы в качестве акцептора. Синтезирована представительная серия ранее неописанных полифункционализированных алкилазидов.

Предложен новый синтетический *one pot* подход к γ -азидобутиратам, предшественникам производных γ -аминомасляной кислоты, основанный на сочетании разработанной реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом с деалкоксихарбонилированием по Крапчо.

Впервые проведены расчёты в рамках теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, найдены переходные состояния, и установлен S_N2 -подобный характер данного взаимодействия. Показано, что результаты расчётов находятся в хорошей качественной корреляции с экспериментальными данными, связанными с изменением реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к азид-иону в зависимости от заместителей в трёхчленном цикле.

Разработаны новые стратегии трансформации полифункционализированных алкилазидов в разнообразные *N*-гетероциклические соединения. На основе этих стратегий, сочетающих в себе реакции Штаудингера, аза-Виттига, Михаэля, γ -лактамизации, нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, предложены простые и эффективные методы синтеза производных пиррола, пиридина, триазоло- и тетразолопиридина и азепина, более сложных поликонденсированных гетероциклических систем. Методы использованы для получения известных физиологически активных соединений – алкалоида (*S*)-никотина и предшественника гипополипидемического лекарственного препарата аторвастатина.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанный метод нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом открывает широкие перспективы для простого и эффективного создания мультицентровых реагентов, содержащих азидную группу в сочетании с другими функциональностями и прекрасно подходящих для синтеза широкого спектра пяти-, шести-, семичленных *N*-гетероциклических соединений, которые широко востребованы при получении лекарственных препаратов. Полученные теоретические представления об S_N2 -характере нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом позволяют на основе этого процесса планировать и разрабатывать синтетические подходы к оптически активным соединениям. Кроме того, установленные механистические аспекты

предоставляют возможность прогнозировать условия проведения данной реакции для ранее неизучавшихся ДА циклопропанов.

Личный вклад автора состоял в подборе и анализе литературы, постановке локальных задач, проведении синтетических и аналитических (регистрация спектров ЯМР) экспериментов, а также квантовохимических расчётов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

Положения, выносимые на защиту.

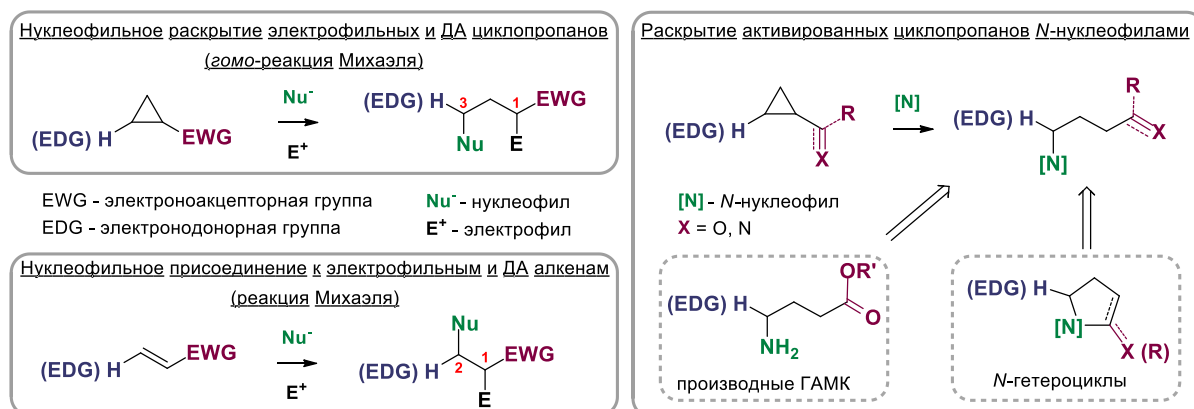
- Синтез исходных ДА циклопропанов.
- Разработка метода стереоспецифического нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, включая оптимизацию условий реакции на модельном субстрате, изучение реакции на широкой серии ДА циклопропанов при варьировании донорных и акцепторных заместителей, синтез полифункционализированных алкилазидов, разработку синтетического подхода к эфирам γ -азидомасляной кислоты, установление механистических особенностей реакции с привлечением данных квантовохимических расчётов и экспериментов с участием оптически активных ДА циклопропанов.
- Разработка методов трансформации синтезированных полифункционализированных алкилазидов в *N*-гетероциклические соединения: производные пиррола, пиридина, спирооксиндол-3,3'-пирролидина, триазоло- и тетразолопиридинов и азепина, алкалоида (-)-никотина, основного структурного фрагмента гипополидеммического препарата аторвастатина.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: 20-ой международной конференции по органическому синтезу «ISOC-20» (Budapest, Hungary, **2014**), международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, Россия, **2014**), международной конференции «Drug Discovery Conference» (Riga, Latvia, **2015**), международной конференции «European Symposium on Organic Reactivity» (Kiel, Germany, **2015**), международной конференции «KOST-2015. Heterocyclic Congress» (Москва, Россия, **2015**).

ГЛАВА 1. Раскрытие активированных циклопропанов *N*-нуклеофилами (Обзор литературы)

Нуклеофильное раскрытие активированных циклопропанов – как индивидуальный процесс или как стадия в составе каскадных реакций – представляет собой один из самых простых и эффективных синтетических подходов к 1,3-функционализированным соединениям (Схема 1-1). В литературе зачастую проводят аналогию между данным процессом и нуклеофильным присоединением по Михаэлю, при этом нуклеофильное раскрытие активированных циклопропанов рассматривают как гомолог реакции Михаэля. В то же время стереохимический результат нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, которое в большинстве случаев сопровождается инверсией конфигурации реакционного центра трёхчленного цикла, позволяет сравнивать эту реакцию с бимолекулярным нуклеофильным замещением (S_N2).

Схема 1-1



Первые примеры реакций раскрытия активированных циклопропанов *C*-, *O*- и *Hal*-нуклеофилами описали Боун и Перкин в конце позапрошлого века [17]. Систематическое изучение реакций активированных циклопропанов с *N*-нуклеофилами началось с работ Стюарта лишь в середине 60-х годов прошлого века [18, 19]. Однако к настоящему времени это направление стало наиболее изученным и представительным по числу публикаций среди реакций нуклеофильного раскрытия активированных циклопропанов. Интерес, проявляемый к этим реакциям, связан, прежде всего, с возможностью их использования в синтезе ациклических и циклических производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а также для получения разнообразных *N*-гетероциклических соединений (Схема 1-1). Высокая стереоселективность раскрытия трёхчленного цикла *N*-нуклеофилами позволяет применять эти реакции для сборки структур в энантиомерно чистом виде, в том числе синтетических и природных биологически активных соединений.

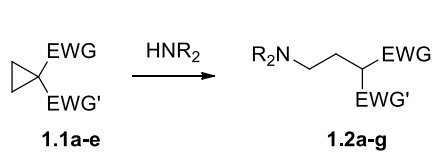
Ключевое место среди реакций раскрытия электрофильных и ДА циклопропанов *N*-нуклеофилами занимают реакции с аминами, приводящие к ациклическим функционализированным аминам как конечным продуктам или как интермедиатам, претерпевающим дальнейшие превращения в различные *N*-гетероциклические соединения. Поэтому рассмотрение таких реакций составляет основную часть настоящего обзора. Кроме того, в обзоре рассмотрены реакции активированных циклопропанов с такими *N*-нуклеофилами, как нитрилы, азиды, *N*-гетероароматические соединения.

1-1. Раскрытие аминами

Нуклеофильное раскрытие активированных циклопропанов аминами как отдельное направление в химии трёхчленных карбоциклов получило своё развитие благодаря появившимся в середине прошлого века работам Стюарта и Данишефского с сотрудниками [18–21]. В этих работах были описаны результаты исследований реакций циклопропанов, 1,1-диактивированных акцепторными заместителями (сложноэфирные, нитрильные, амидные группы), с первичными и вторичными аминами в условиях термической активации.

В частности, Стюарт и Вестберг показали, что при действии вторичных аминов на производные циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **1.1a-e** происходит раскрытие трёхчленного цикла в **1.1** с образованием β -(амино)этилмалонатов **1.2a-g** (Таблица 1-1) [18]. При этом для раскрытия диэфира **1.1a** требуется его длительное нагревание с избытком амина, тогда как аналогичная реакция динитрила **1.1b** проходит при охлаждении. Реакции менее нуклеофильных первичных аминов с эфирами **1.1a,c** приводят к амидированию исходных соединений с сохранением трёхчленного цикла.

Таблица 1-1

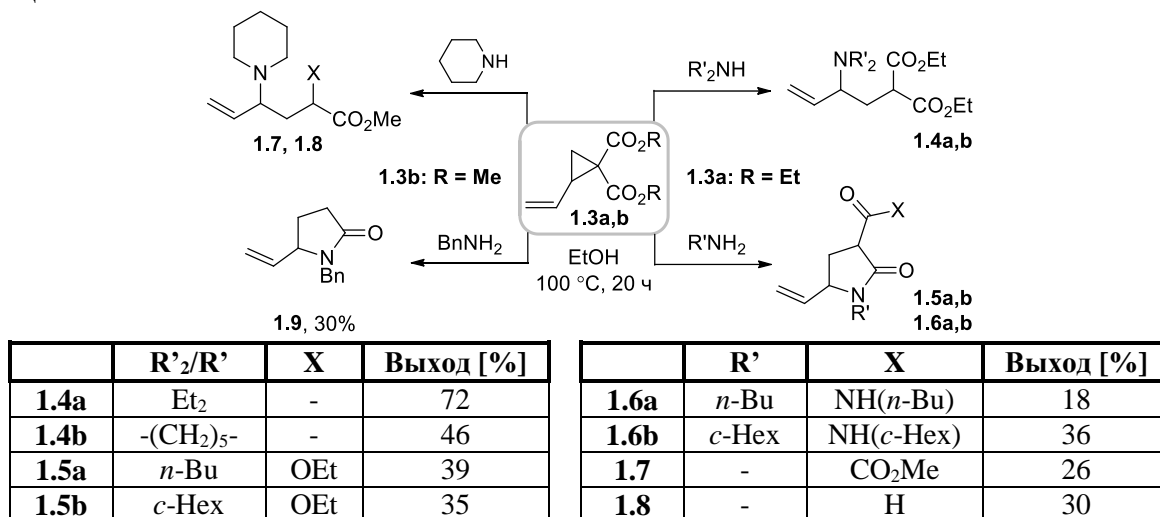


1.1	1.2	EWG	EWG'	R ₂	Выход [%]
a	a	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Et ₂	40
a	b	CO ₂ Et	CO ₂ Et	-(CH ₂) ₅ -	73
b	c	CN	CN	Et ₂	30
b	d	CN	CN	-(CH ₂) ₅ -	36
c	e	CN	CO ₂ Et	-(CH ₂) ₅ -	43
d	f	CN	CONH ₂	-(CH ₂) ₅ -	49
e	g	CONH ₂	CONH ₂	-(CH ₂) ₅ -	45

Винилциклопропан **1.3a** в реакциях со вторичными аминами ведёт себя аналогичным образом, давая продукты раскрытия **1.4a,b** (Таблица 1-2) [19]. При этом образования продуктов сопряжённого 1,5-присоединения амина к винилциклопропану зафиксировано не было. В качестве побочного процесса происходит моноамидирование продуктов **1.4a,b**. Реакции **1.3a** с первичными аминами также сопровождаются нуклеофильным раскрытием трёхчленного цикла с последующим внутри- и межмолекулярным амидированием сложноэфирных групп и

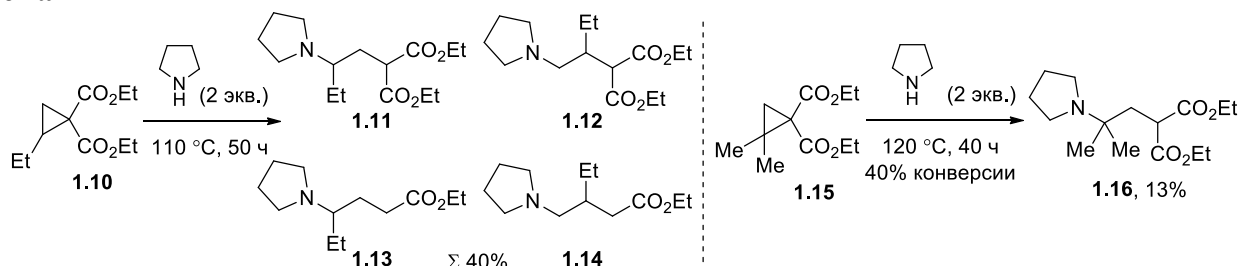
образованием γ -лактамов **1.5a,b** и **1.6a,b**, соответственно. Продукты нуклеофильного раскрытия диметилового эфира **1.3b** первичными и вторичными аминами в значительной степени подвергаются декарбоксилированию в изученных условиях. В результате в реакции **1.3b** с пиперидином была получена смесь моно- и диэфиров **1.7** и **1.8**, а единственным продуктом в реакции с бензиламином стал γ -лактам **1.9**.

Таблица 1-2



Влияние алкильных заместителей в трёхчленном цикле на реакционную способность циклопропандиэфиров было изучено Данишефским и Ровняком [20]. Для 2-алкилциклопропан-1,1-диэфиров отмечается низкая хемоселективность раскрытия аминами, которые атакуют как по C2, так и по C3 положению малого цикла. В частности, в реакции ДА циклопропана **1.10** с пирролидином образуется смесь четырёх продуктов **1.11-1.14** (14.5:10:1.5:1) с общим выходом 40% (Схема 1-2). При введении второго алкильного заместителя в положение C2 ДА циклопропана, как в случае **1.15**, атака амина происходит исключительно по этому центру, однако скорость реакции резко падает, и полной конверсии **1.15** в продукт **1.16** не достигается. Диэфир тетраметилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты оказался инертным в изученных условиях.

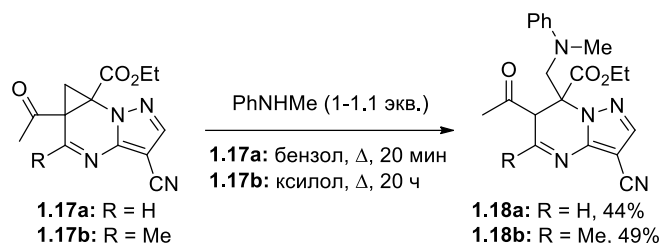
Схема 1-2



Результаты изучения хемоселективности раскрытия трёхчленного цикла в циклопропапиразолопиримидинах **1.17** опубликованы Курихара в серии работ [22–25]. Было

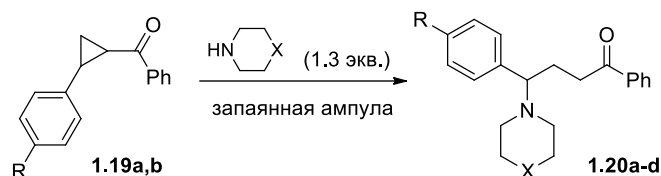
показано, что основным направлением реакции **1.17a,b** с *N*-метиланилином является нуклеофильная атака амина на углеродный центр метиленовой группы циклопропана с разрывом связи H₂C–C=O и образованием продуктов **1.18a,b** (Схема 1-3). Однако в целом реакция протекает с низкой хемоселективностью и приводит к смеси продуктов, в том числе, образовавшихся в результате нуклеофильной атаки на четвертичный атом C(CO₂Et).

Схема 1-3



Сато и Ючимару показали, что активация циклопропана только одним более сильным в сравнении со сложноэфирной группой акцептором и одним донором также позволяет проводить раскрытие трёхчленного цикла аминами [26]. Так, полная конверсия ДА циклопропанов **1.19a,b** в реакции со вторичными циклическими аминами наблюдается в условиях длительной термической активации, приводящей к γ -аминокетонам **1.20a-d** с умеренными выходами (Таблица 1-3).

Таблица 1-3



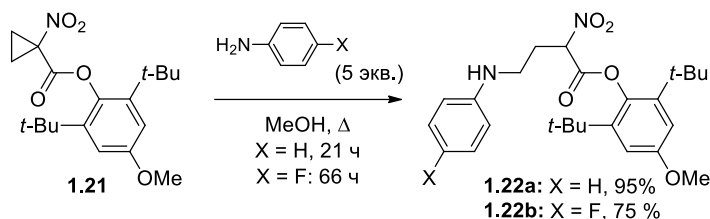
1.19	1.20	R	HN-X	T [°C]	t [ч]	Выход [%]
a	a	H		110	48	18
b	b	OMe		160	40	49
b	c	OMe		160	20	41
b	d	OMe		160	50	42

Активация трёхчленного цикла сильным электроноакцептором, таким как нитро-группа, позволяет проводить нуклеофильное раскрытие электрофильных и ДА циклопропанов более слабыми *N*-нуклеофилами, в частности, производными анилина.

Зеебах с сотрудниками при разработке подходов к производным α -аминокислот показал, что длительное кипячение нитроэфира **1.21** с избытком анилина в метаноле приводит к ациклическим аминопроизводным **1.22a,b** с высокими выходами (Схема 1-4) [27]. Снижение

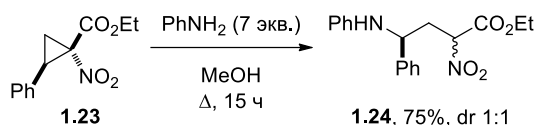
нуклеофильности анилина при введении акцепторного заместителя в ароматическое кольцо приводит к существенному увеличению времени реакции с 21 до 66 часов и снижению выхода целевого продукта **1.22b**.

Схема 1-4



О'Беннон и Дейли изучили аналогичную реакцию для ДА циклопропана **1.23** [28], который оказался более реакционноспособным по отношению к анилину в сравнении с **1.21**. Полная конверсия **1.23** в ациклический продукт **1.24** происходит за 15 часов в идентичных условиях (Схема 1-5).

Схема 1-5



Включение фрагментов электрофильных и ДА циклопропанов в молекулы, которые содержат структурные элементы, создающие дополнительное напряжение, увеличивает тенденцию трёхчленного цикла к раскрытию.

Частный пример структурной активации электрофильных циклопропанов описан в работах Кука [29, 30], который исследовал реакции трицикло[2.2.1.0^{2,6}]гептан-3-она **1.25** со вторичными циклическими аминами (Таблица 1-4). Полная конверсия **1.25** в аминокетоны **1.26a-d** наблюдается уже через 2 часа, хотя и в условиях дополнительной термической и каталитической активации.

Таблица 1-4

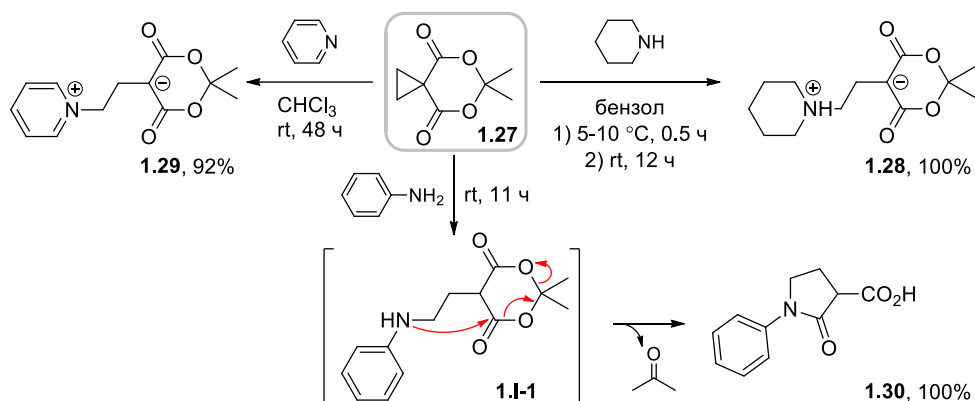
1.26	R₂N-	Выход [%]
a		62
b		71

1.26	R₂N-	Выход [%]
c		58
d		74

Более универсальным способом дополнительной структурной активации циклопропанов стала их спиро-активация. Данный термин был введён в середине 70-х годов прошлого века Данишефским, который использовал в своих исследованиях электрофильный циклопропан **1.27**, синтезированный на основе кислоты Мельдрума и впоследствии получивший название циклопропана Данишефского [31]. В частности, было показано, что циклопропан **1.27** вступает в реакции с первичными, вторичными и третичными аминами в мягких условиях при

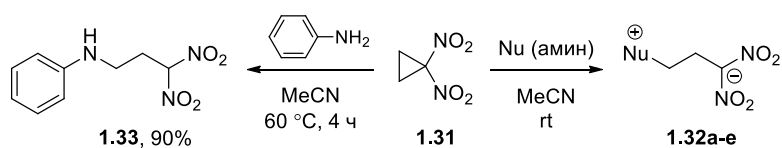
комнатной температуре, давая продукты раскрытия **1.28-1.30** (Схема 1-6). В тех случаях, когда амины представляют собой достаточно сильные основания (пиперидин), продуктами реакции являются бетаины, например, **1.28**. При использовании анилина, проявляющего более слабые основные свойства, продуктом реакции стал лактам **1.30**, который образуется в результате нуклеофильного раскрытия **1.27** в ациклический амин **1.1-1** с последующей нуклеофильной атакой амино-группы по карбонильной группе, сопровождающейся элиминированием молекулы ацетона.

Схема 1-6



Аналогичную реакционную способность по отношению к аминам различного строения проявляет динитроциклопропан **1.31** [32]. Его реакции с первичными, вторичными и третичными аминами протекают в очень мягких условиях и приводят главным образом к бетаинам **1.32** (Таблица 1-5). Исключение составляет реакция **1.31** со слабоосновным анилином, который образует амин **1.33**.

Таблица 1-5



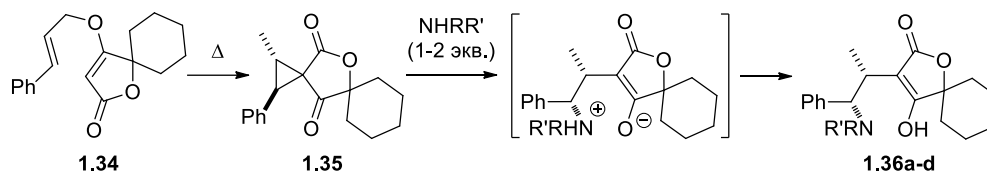
1.32	Nu	t [ч]	Выход [%]
a		1	67
b	NH ₂ NH ₂	72	48
c	Et ₃ N	48	79

1.32	Nu	t [ч]	Выход [%]
d		24	80
e		24	88

Реакционная способность необычных спироактивированных ДА циклопропанов типа **1.35** по отношению к первичным и вторичным аминам была исследована Шобертом с сотрудниками (Таблица 1-6) [33]. Источниками **1.35** служат аллиловые эфиры тетроловых кислот (тетронаты) **1.34**, которые при нагревании претерпевают последовательно перегруппировку Кляйзена и циклизацию по Кониа, приводящие к **1.35**. Раскрытие **1.35** под действием первичных и вторичных аминов протекает в мягких условиях при комнатной

температуре или кипячении в хлористом метиле с образованием аминов **1.36**. Относительная конфигурация стереоцентров в продуктах **1.36** позволяет предположить, что раскрытие трёхчленного цикла в **1.35** протекает по S_N2 -подобному механизму с инверсией конфигурации реакционного центра циклопропана.

Таблица 1-6

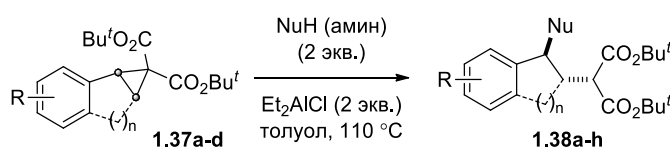


1.36	R	R'	Растворитель	T [°C]	t [ч]	Выход [%]
a	Et	Et	CHCl ₃	rt	16	64
b	H	Et	CHCl ₃	rt	16	78
c	H	Bn	CH ₂ Cl ₂	42	18	80
d	H	Bu	CHCl ₃	rt	16	67

Внешняя активация электрофильных и ДА циклопропанов кислотами Льюиса зачастую позволяет проводить раскрытие малого цикла аминами в более мягких условиях и повысить эффективность процесса.

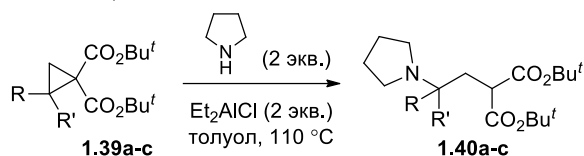
В работе Шнейдера [34] для активации алкил-, аллил- и арилзамещенных циклопропандиэфиров **1.37** и **1.39**, содержащих *tert*-бутильные заместители (для снижения вероятности амидирования), был использован диэтилалюминийхлорид (Таблицы 1-7 и 1-8). Разработанный метод эффективен для первичных и вторичных аминов, а также аммиака. В случае тетразамещенных циклопропанов **1.37b-d** наблюдается исключительно *транс*-диастереоселективность процесса.

Таблица 1-7



1.38	n	NuH	t [ч]	Выход [%]	1.37	1.38	n	NuH	t [ч]	Выход [%]
1.37a: R = 4-MeO					R = H					
a	-		3.5	91	b	f	1		22	47
b	-	Et ₂ NH	2	89	c	g	1		3	30 ^b
c	-	EtNH ₂	1.5	72	d	h	2		20	37
d	-		0.3	83	^a 10 экв. NH ₃ -Et ₂ AlCl, CHCl ₃ , кипячение.					
e	-	NH ₃ ^a	3.5	55	^b Образуется 16% изомерного ди- <i>tert</i> -бутил-2-(1 <i>H</i> -инден-2-ил)малоната.					

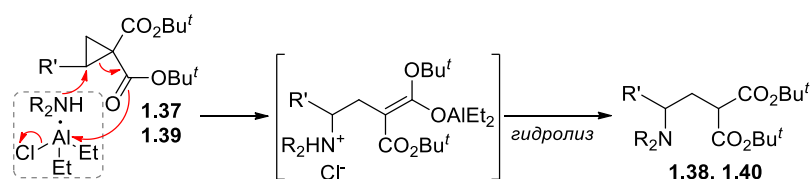
Таблица 1-8



1.40	R	R'	t [ч]	Выход [%]
a	Vinyl	H	12	71
b	Et	H	12	30
c	Me	Me	4	34

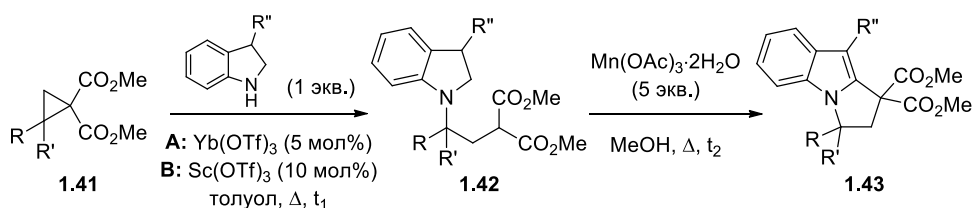
Авторы [34] предполагают, что реагирующей частицей в этой реакции является амбифильный комплекс амин- Et_2AlCl (Схема 1-7). Амин как нуклеофил атакует электрофильный центр трёхчленного цикла, тогда как алюминий как электрофил способствует раскрытию циклопропана благодаря координации по сложноэфирной группе.

Схема 1-7



В группе Керра был разработан каталитический вариант нуклеофильного раскрытия циклопропан-1,1-диэфиров **1.41** бициклическими производными анилина – индолинами (Таблица 1-9) [35, 36]. В реакцию вступают циклопропаны **1.41** как с третичным, так и с четвертичным реакционным центром. Образующиеся аминомалонаты **1.42a-p** могут быть конвертированы в пирролиноиндолы **1.43a-p** под действием ацетата марганца(III) в результате домино-процесса, включающего окисление и радикальную 1,5-циклизацию. Продукт **1.43o** был использован в синтезе **1.45**, содержащего основной структурный фрагмент бис-индольного алкалоида флиндерола С, для которого обнаружена антималярийная активность (Схема 1-8).

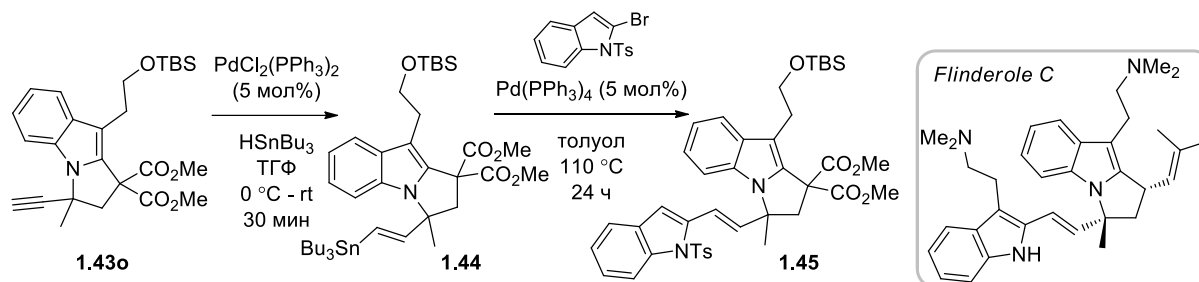
Таблица 1-9



1.42 1.43	R	R'	R''	t ₁ [ч]	Выход 1.42 [%] (метод) {dr [%]}	t ₂ [ч]	Выход 1.43 [%]
a	H	H	H	16	80 (A)	16	82
b	Ph	H	H	16	74 (A)	16	86
c	4-BrC ₆ H ₄	H	H	16	71 (A)	16	84
d	4-ClC ₆ H ₄	H	H	3	73 (A)	16	63
e	2-Naph	H	H	16	63 (A)	16	61
f	2-Fu	H	H	4	63 (A)	16	75
g	Vinyl	H	H	16	72 (A)	16	91
h	<i>i</i> -Pr	H	H	24	24 (A)	6	60
i	Ph	H	PhthN(CH ₂) ₂	0.3	72 (A) {1:1}	0.5	92
j	CH≡C	Me	H	2	77 (A) 88 (B)	1	65
k	EtC≡C	Me	H	2	80 (A)	1.5	65

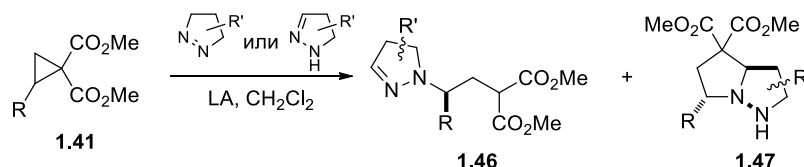
					72 (B)		
l	PhC≡C	Me	H	3	79 (A) 79 (B)	1.5	61
m	Ph	Me	H	2.5	85 (A) 76 (B)	2	83
n	Vinyl	Me	H	3	50 (A) 44 (B)	1	40
o	CH≡C	Me	TBSO(CH ₂) ₂	1.5	80 (B) {1:1}	3	80
p	CH≡C	Me	NCCH ₂	3	63 (B) {1:1}	3	63

Схема 1-8

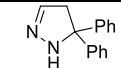
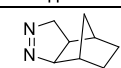
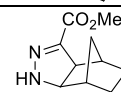
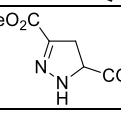
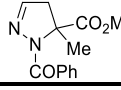
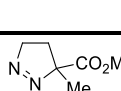
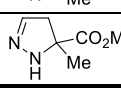
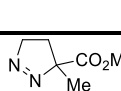


Томилов с сотрудниками показали, что 1- и 2-пирозолины с успехом могут быть вовлечены во взаимодействие с циклопропан-1,1-диэфирами **1.41a,b,n** в присутствии кислот Льюиса (Таблица 1-10) [37]. При этом реакции как 1-, так и 2-пирозолинов протекают в мягких условиях и могут приводить к образованию продуктов нуклеофильного раскрытия **1.46** и (3+2)-циклоприсоединения **1.47**. Была найдено, что эффективность и хемоселективность процесса может управляться с помощью кислоты Льюиса. Лучшие результаты были получены при использовании Sc(OTf)₃ и GaCl₃, причём последний направляет реакцию исключительно по пути нуклеофильного раскрытия, приводящего к **1.46**. Возможность образования продуктов нуклеофильного раскрытия **1.46** и (3+2)-циклоприсоединения **1.47** в реакциях как с 1-, так и с 2-пирозолинами объясняется авторами [37] инициируемой кислотой Льюиса изомеризацией 1-пирозолина в 2-пирозолин, который и является реагентом в обоих процессах.

Таблица 1-10



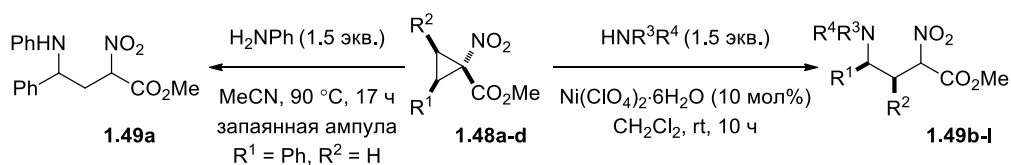
1.46 1.47	Пирозолин	LA (мол%)	T [°C]	t	Выход [%] (dr)	
					1.46	1.47
1.41b: R = Ph						
a		Sc(OTf) ₃ (5) GaCl ₃ (100)	20 0-5	12 ч 5 мин	61 (1:1) 72 (1:1)	29 (1:1) -
b		Sc(OTf) ₃ (5)	20	12 ч	31 (1:1)	61 (1:1)
c		Sc(OTf) ₃ (5)	20	160 ч	5	63

d		Sc(OTf) ₃ (5)	20	24 ч	-	83
e		GaCl ₃ (100)	10	5 мин	60 (1.5:1)	-
f		Sc(OTf) ₃ (5)	20	12 ч	85 (2:1)	-
		GaCl ₃ (100)	10	5 мин	95 (2:1)	-
g		Sc(OTf) ₃ (5)	20	3 ч	96 (1.8:1)	-
h		Sc(OTf) ₃ (10)	80 ^a	12 ч	-	22 (1:1)
1.41n: R = 2-Th						
i		Sc(OTf) ₃ (5)	20	9 ч	66 (1:1)	18 (1:1)
		GaCl ₃ (100)	5	15 мин	72 (1:1)	-
j		Sc(OTf) ₃ (5)	20	3 ч	28 (1:1)	57 (1:1)
1.41a: R = H						
k		GaCl ₃ (100)	20	3 ч	79	-

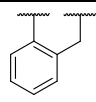
^a Реакцию проводили в 1,2-дихлорэтане.

Лифшиц и Шаретт показали [38], что дополнительная каталитическая активация циклопропаннитроэфиров **1.48** позволяет существенно смягчить условия раскрытия их аминами по сравнению с методами, предложенными Зеебахом и Дейли [27, 28]. В частности, было установлено, что фенилциклопропан-1,1-нитроэфир **1.48a** раскрывается анилином при продолжительном нагревании при 90 °С, тогда как применение гексагидрата перхлората никеля(II) в качестве катализатора позволяет проводить эту реакцию при комнатной температуре за меньшее время (Таблица 1-11).

Таблица 1-11



1.49	R ³	R ⁴	Выход [%]
R ¹ = Ph, R ² = H			
b	2-BrC ₆ H ₄	H	83
c	4-ClC ₆ H ₄	H	86
d	3-(BocHN)C ₆ H ₄	H	66
e	Ph	Me	80
f	PMP	H	71
g	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	92 ^a
h	-(CH ₂) ₄ -		90 ^{a,b}
i	-(CH ₂) ₅ -		63 ^a

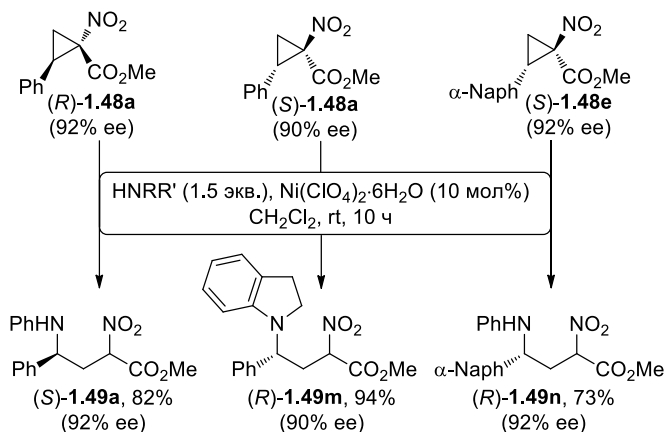
1.49	R ¹	R ²	R ³	Выход [%]
R ⁴ = H				
j	4-ClC ₆ H ₄	H	Ph	74
k			4-ClC ₆ H ₄	78
l	Vinyl	H	Ph	76

^a Время реакции 48 ч.
^b Использовали 2.1 экв. амина.

Эффективность предложенного метода была продемонстрирована с использованием серии 2-арил- и винилциклопропаннитроэфиров **1.48a-d** и производных анилина и вторичных

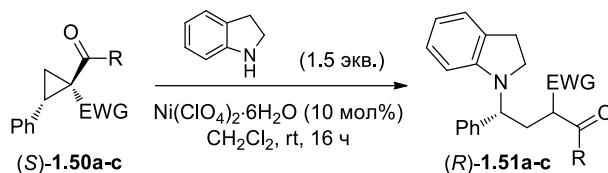
циклических аминов в качестве нуклеофилов; в результате были синтезированы эфиры α -нитро- γ -аминобутановой кислоты **1.49** с хорошими выходами. Кроме того, при введении в реакцию оптически активных циклопропанов (*R*)- и (*S*)-**1.48a** и (*S*)-**1.48e** было найдено, что процесс является энантиоселективным и протекает с полным обращением конфигурации при атоме C2 исходного циклопропана (Схема 1-9).

Схема 1-9



Данная реакция была впоследствии распространена Шареттом на аналогичные циано- и кетозэфиры **1.50** [39]. При использовании оптически активных ДА циклопропанов (*S*)-**1.50a-c** был получен такой же стереохимический результат: полное сохранение стереоинформации с инверсией конфигурации стереоцентра при атоме C2 исходного циклопропана (Таблица 1-12).

Таблица 1-12



(<i>S</i>)- 1.50	ee [%]	R	EWG	(<i>R</i>)- 1.51	Выход [%]	ee [%]
a	>99	OPMP	NO ₂	a	93	>99
b	98	OPMP	CN	b	96	98
c	>99	PMP	CO ₂ Me	c	98	>99

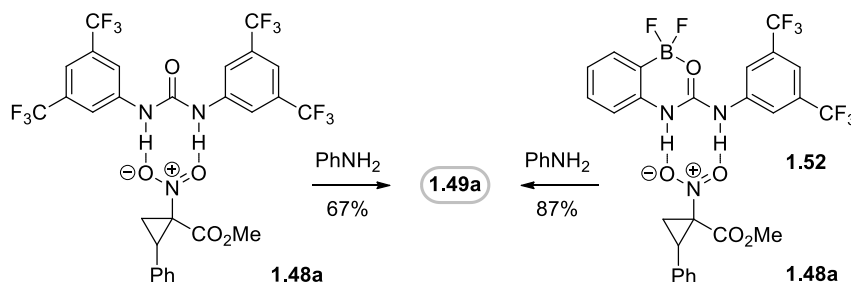
Мэттсон с сотрудниками предложили использовать дифторборилфенилмочевину **1.52** для активации циклопропаннитроэфиров **1.48** в реакциях с аминами (Таблица 1-13) [40, 41]. Механизм активации циклопропанов **1.48** заключается в координации мочевины **1.52** по нитрогруппе циклопропана (Схема 1-10). Наличие дифторборильного заместителя в *орто*-положении арила увеличивает эффективность реакции на 20%, что связывают с увеличением кислотности амидных протонов за счёт координации бора по кислороду карбонильной группы в **1.52**.

Таблица 1-13

1.48	1.49	R	Выход [%]
R'R''NH = PhNH₂			
a	a		87
d	l		76
e	n		99
f	o		77
g	p		59

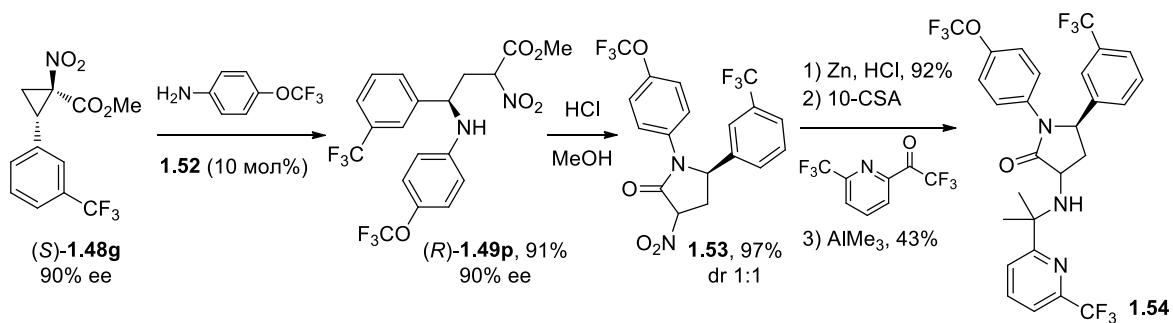
1.49	R'R''NH	Выход [%]
1.48a: R = Ph		
f		90
q		58
r		85
i		78
m		99
s		99

Схема 1-10



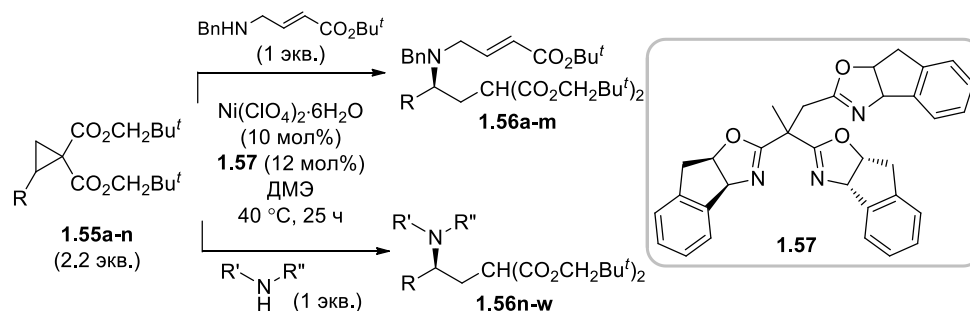
Нуклеофильное раскрытие оптически активного ДА циклопропана (*S*)-**1.48g** *n*-трифторметоксианилином проходит с полным сохранением стереоинформации и инверсией конфигурации стереоцентра при атоме С2 исходного циклопропана (Схема 1-11). Полученный эфир α -нитро- γ -аминобутановой кислоты (*R*)-**1.49p** был далее использован для синтеза лактама **1.54**, проявляющего свойства обратного агониста СВ-1 рецептора.

Схема 1-11



Асимметрический каталитический вариант нуклеофильного раскрытия активированных циклопропанов аминами был недавно разработан группой Танга [42–44]. Для раскрытия циклопропан-1,1-диэфиров **1.55a-n** вторичными аминами в продукты **1.56a-w** использовались условия, аналогичные предложенным в методе Шаретта [38]. При этом лучшего сочетания выход-энантиомерный избыток для продуктов **1.56** удалось достичь при использовании в качестве лиганда для асимметрической индукции *trans*-инданоксазолина **1.57** (Таблица 1-14). Авторы [42–44] считают, что именно наличие третьего инданоксазолинового фрагмента в **1.57** оказывает существенное влияние на регулирование скорости реакции и асимметрическую индукцию.

Таблица 1-14

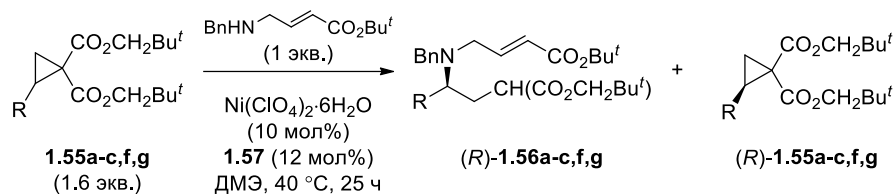


1.56	R	Выход [%] (ee [%])
a	Ph	90 (90)
b	4-ClC ₆ H ₄	88 (94)
c	4-BrC ₆ H ₄	86 (94)
d	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	80 (95)
e	4-O ₂ NC ₆ H ₄	75 (98)
f	4-Tol	88 (95)
g	3-Tol	93 (91)
h	4-MeOC ₆ H ₄	97 (94)
i	2-MeOC ₆ H ₄	59 (96)
j	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	97 (92)
k	2-Th	95 (94)
l	Styr	97 (84)
m	Vinyl	93 (80)

1.56	R	R'	R''	Выход [%] (ee [%])
n	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	Bn	98 (94)
o	2-Fu	Bn	Bn	95 (90)
p	Ph	Bn	Bn	71 (87)
q	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	(CH ₂) ₂ OTBS	94 (91)
r	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Bn	(CH ₂) ₂ OTBS	99 (90)
s	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Bn	CH ₂ CH(OMe) ₂	99 (90)
t	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	CH ₂ CO ₂ Et	82 (88)
u	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	Allyl	85 (91)
v	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Allyl	95 (91)
w	4-MeOC ₆ H ₄	PMB	Allyl	88 (90)

Предложенный метод позволяет одновременно проводить асимметрическое нуклеофильное раскрытие активированных циклопропанов, приводящее к аминоэфирам **1.56** с ee 90-97%, и кинетическое разделение исходного рацемического циклопропана **1.55** с выделением одного из изомеров с ee 88-95% (Таблица 1-15).

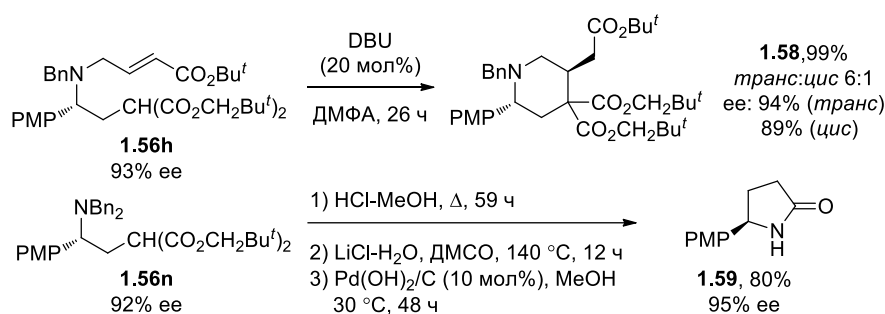
Таблица 1-15



1.55 1.56	R	Конверсия 1.55 [%]	Выход (R)-1.56 [%] (ee [%])	Выход (R)-1.55 [%] (ee [%])
a	Ph	57	39 (90)	42 (93)
b	4-ClC ₆ H ₄	55	40 (94)	43 (95)
c	4-BrC ₆ H ₄	55	40 (97)	46 (93)
f	4-Tol	50	46 (92)	49 (88)
g	3-Tol	57	42 (96)	41 (93)

Синтезированные аминоэфиры **1.56** могут быть далее легко трансформированы в оптически активные *N*-гетероциклические соединения, например, функционализированные пиперидины **1.58** или γ -лактамы **1.59** (Схема 1.12).

Схема 1-12



1-2. Раскрытие аминами, сопровождающееся вторичными процессами

1-2.1. Реакции циклопропан-1,1-диэфиров с первичными аминами. Синтез γ -лактамов

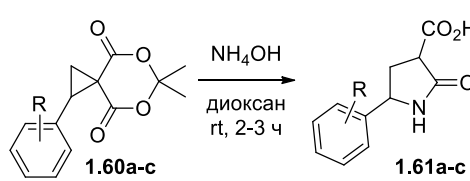
Протекание вторичных процессов в реакциях активированных циклопропанов с аминами обеспечивается наличием, как минимум, ещё одного электрофильного центра, локализованного в активирующем акцепторном заместителе исходного циклопропана. Так, реакции нуклеофильного раскрытия циклопропанов, активированных сложноэфирными группами, первичными аминами могут сопровождаться γ -лактамизацией промежуточно образующихся γ -аминоэфиров в производные 2-пирролидона.

Первый пример такой домино-реакции с участием винилциклопропан-1,1-диэфиров **1.3a,b** и алифатических аминов (Таблица 1-2 и комментарии к ней) был описан Стюартом и Пагенкопфом в 1969 году [19]. В дальнейшем большинство подобных процессов было проведено для спироактивированных циклопропанов, синтезированных на основе кислоты

Мельдрума. В частности, Данишефский описал образование лактама **1.30** с количественным выходом в реакции циклопропана **1.27** с анилином (Схема 1-6 и комментарии к ней) [31].

Группой Бернабе предложен метод синтеза 2-оксопирролидинкарбоновых кислот **1.61** реакцией спироактивированных циклопропанов **1.60** с NH_4OH в диоксане (Таблица 1-16) [45]. Показано, что электронные свойства заместителя R в фенильном кольце влияют на направление этой реакции: лактамы **1.61** образуются только в случае донорных R, тогда как при наличии электронейтральных или акцепторных арильных групп в **1.60** раскрытия циклопропана не происходит, а продуктами реакции являются соответствующие 1-карбамоил-2-арилциклопропанкарбоновые кислоты.

Таблица 1-16

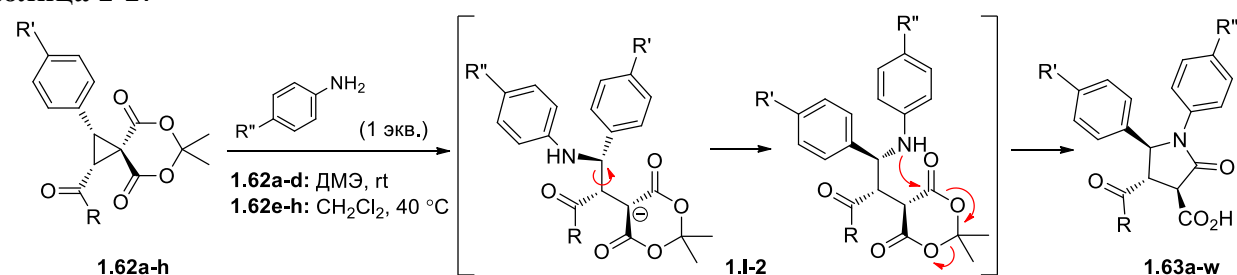


1.61	R	Выход [%]
a	2-Me	52 ^a
b	4-Me	35 ^a
c	4-MeO	90

^a Лактам **1.61** образуется вместе с соответствующей 1-карбамоил-2-арилциклопропанкарбоновой кислотой.

Чен с коллегами разработал стереоселективный подход к замещённым γ -бутиролактамам **1.63** на основе нуклеофильного раскрытия тетразамещённых ДА циклопропанов **1.64** анилинами (Таблица 1-17) [46, 47]. Авторы предполагают механизм образования **1.63**, аналогичный предложенному Данишефским [31], когда промежуточно образующийся амин **1.1-2** циклизуется в лактам **1.63** с выбросом молекулы ацетона. Стереорезультат реакции согласуется с $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобным механизмом нуклеофильного раскрытия циклопропана **1.62** амином.

Таблица 1-17



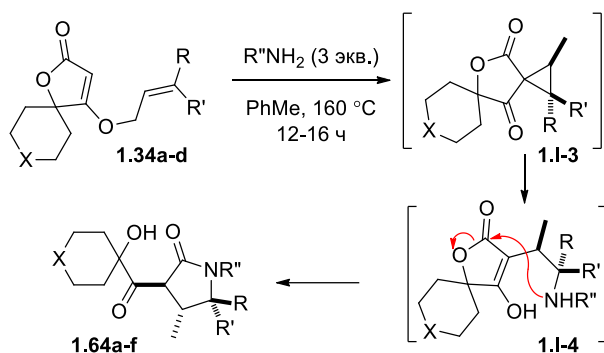
1.63	R'	R''	Выход [%]
1.62a-d: R = OMe			
a	Me	Me	92
b	H		97
c	Cl		96
d	NO_2		74
e	Me	H	97
f	H		98
g	Cl		97
h	NO_2		70

1.63	R'	R''	Выход [%]
1.62e-h: R = Ph			
i	Me	Me	94
j	H		98
k	Cl		98
l	NO_2		76
m	Me	H	97
n	H		97
o	Cl		98
p	NO_2		77

1.63	R'	R''	Выход [%]
1.62e-h: R = Ph			
q	Me	Cl	96
r	H		98
s	Cl		97
t	NO_2		68
u	Me	NO_2	68
v	H		71
w	Cl		70
x	NO_2		-

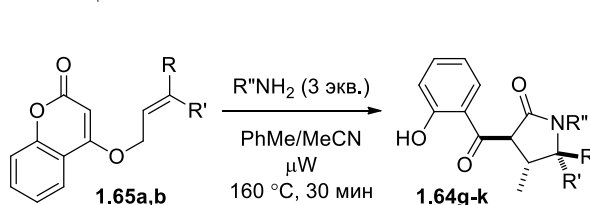
Группой Шоберта была описана интересная реакция аллиловых эфиров тетроловых кислот **1.34a-d** с первичными аминами в жёстких условиях (Таблица 1-18) [48]. Продукты реакции – лактамы **1.64a-f** – являются результатом сложного домино-процесса, на первой стадии которого эфиры **1.34** претерпевают перегруппировку Кляйзена и циклизацию по Конию в спироциклопропаны **1.1-3**. Нуклеофильное раскрытие трёхчленного цикла в **1.1-3** аминами приводит к промежуточному образованию **1.1-4**, последующая лактамизация которых инициирует раскрытие фрагмента фуранона и приводит к конечным структурам **1.64a-f**. Аналогичная реакционная способность по отношению к аминам характерна для аллилоксикумаринов **1.65a,b**, которые в условиях микроволновой активации дают лактамы **1.64g-k** (Таблица 1-19).

Таблица 1-18



1.64	R	R'	X	R''	Выход [%]
a	Ph	H	CH ₂	Allyl	94
b	Ph	H	CH ₂	<i>i</i> -Bu	72
c	Ph	H	CH ₂	<i>n</i> -Bu	84
d	Ph	H	O	Allyl	71
e	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂	<i>n</i> -Bu	65
f	Me	Me	CH ₂	EtO(CH ₂) ₃	89

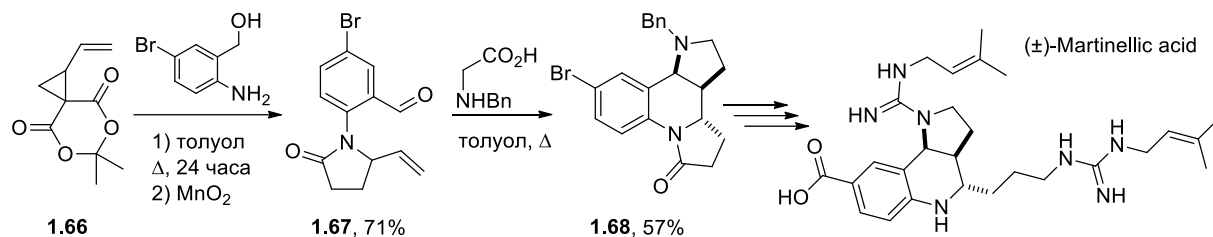
Таблица 1-19



1.64	R	R'	R''	Выход [%]
g	Me	Me	Allyl	58
h	Ph	H	Allyl	53
i	Me	Me	Bn	51
j	Me	Me	<i>n</i> -Bu	62
k	Ph	H	<i>n</i> -Bu	60

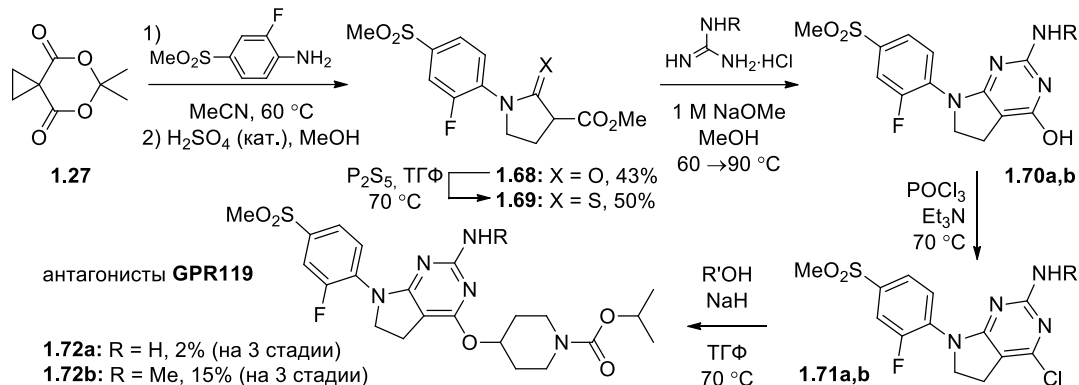
Каскад нуклеофильного раскрытия спиро-активированных циклопропанов аминами и γ -лактамизации успешно применяется в синтезе физиологически активных соединений. Так, группой Шнайдера был разработан полный синтез (\pm)-мартинеллиновой кислоты, производные которой являются антагонистами брадикининовых (B_1 , B_2) рецепторов [49, 50]. В основу синтеза (Схема 1-13) положено раскрытие винилциклопропана **1.66** анилином с последующей лактамизацией и окислением в винилпирролидон **1.67**, взаимодействие которого с *N*-бензилглицином и дальнейшее внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение приводит к тетрациклическому диамину **1.68** – предшественнику (\pm)-мартинеллиновой кислоты.

Схема 1-13



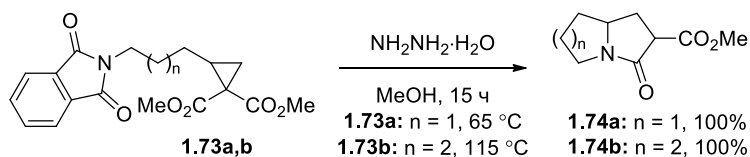
Катамредди и Карпентер предложили синтетический подход к потенциальным антагонистам GPR119, которые могут использоваться для лечения диабета 2 типа (Схема 1-14) [51]. На первой стадии циклопропан Данишефского **1.27** под действием замещённого анилина трансформируют в лактам **1.68**, из которого далее в 4 стадии получают целевые пирролинопиримидины **1.72a,b**.

Схема 1-14



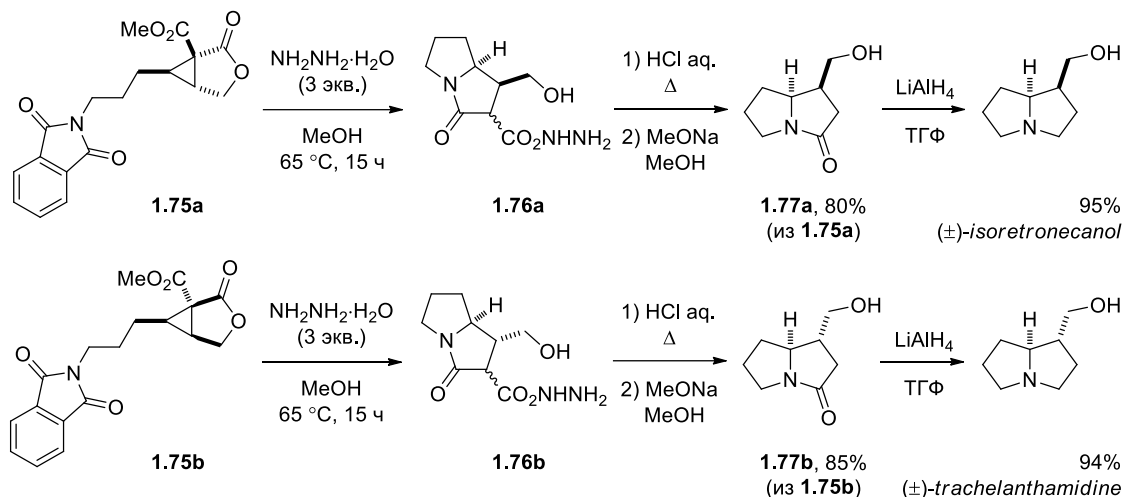
Стратегия формирования бициклических γ -лактамов – производных пирролизина и индолизина – описана в работах Данишефского с сотрудниками [52–54]. Стратегия основана на внутримолекулярном варианте нуклеофильного раскрытия циклопропан-1,1-диэфиров аминами в условиях реакции Габриэля с последующей γ -лактамизацией. Сначала была изучена реакция с участием циклопропанов **1.73a,b**, длина боковой алифатической цепи в которых позволила сформировать пяти- и шестичленные циклические амины (Схема 1-15) [52, 53]. Процесс в целом приводит к формированию бициклического центрального фрагмента в структурах пирролизина **1.74a** и индолизина **1.74b**.

Схема 1-15



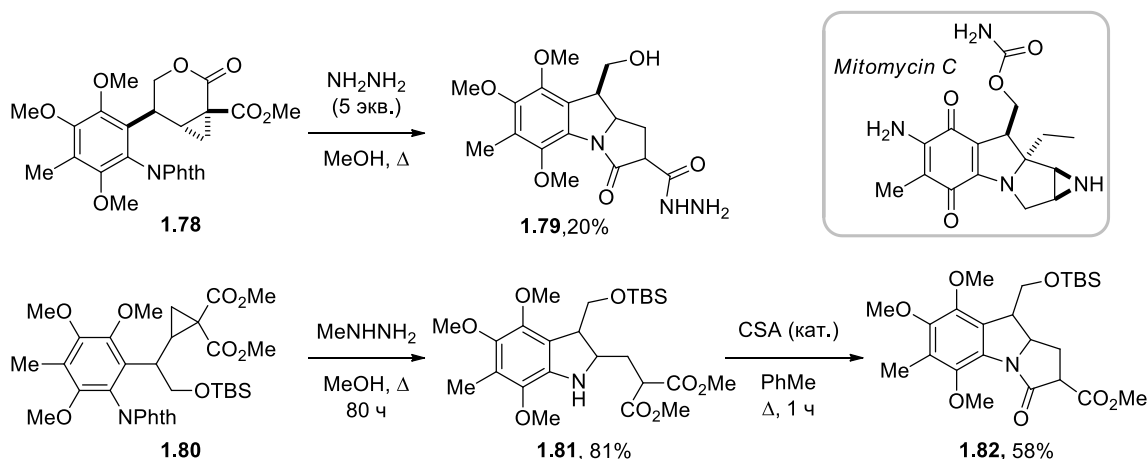
Разработанный метод был использован в рацемических синтезах пирролизиновых алкалоидов изоретронеколола и трахелантамидина (Схема 1-16) [53].

Схема 1-16



Аналогичный подход был использован Данишефским в синтезе пирролоиндолов **1.79** и **1.82** – структурных аналогов митомицина С (Схема 1-17) [54].

Схема 1-17



1-2.2. Реакции кетогидроциклопропанов с первичными аминами. Синтез производных пиррола

Аналогично циклопропан-1,1-диэфирам кетогидроциклопропаны могут участвовать в домино-реакции с первичными аминами, приводящей к формированию пирролинового фрагмента.

Первые систематические исследования в этой области были проведены группой французских химиков под руководством Ломме, которые разработали эффективные синтетические подходы к пирролинам исходя из циклопропан-1,1-кетогидроциклопропанов и кетоамидов [55–57]. На начальном этапе данных исследований было установлено, что электрофильные циклопропаны **1.83** в жёстких условиях вступают в реакцию с первичными алифатическими и ароматическими аминами, давая пирролины **1.84a-k** с хорошими выходами (Таблица 1-20) [55]. Эксперименты, проведённые для выяснения механизма этой реакции, показали, что имин **1.85**, полученный из циклопропана **1.83a** и бензиламина, не даёт пирролина **1.84g** при нагревании, однако аналогичный эксперимент в присутствии метиламина приводит к смеси пирролинов

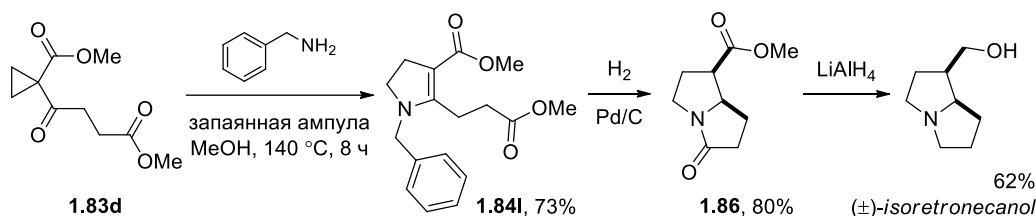
1.84a и **1.84g**. Этот результат указывает на то, что реакция протекает через межмолекулярное нуклеофильное раскрытие циклопропана амином с последующей 1,5-циклизацией, а не через перегруппировку Клоука.

Таблица 1-20

1.84	R	R'	R''	Выход [%]
a	OMe	Me	Me	80
b			n-Bu	75
c			Ph	70
d			Allyl	68
e			<i>i</i> -Pr	68
f			(CH ₂) ₂ OH	60
g			Bn	70
h	OEt	Ph	Bn	69
i			Me	95
j	NHMe	Me	Me	65
k			Bn	63

Разработанный метод синтеза пирролинов был положен в основу подхода к пирролизидиновому алкалоиду изоретронеканолу в рацемическом виде (Схема 1-18) [55]. В дальнейшем на основе трансформации кетциклопропанов в пирролины Ломме разработал энантиоселективные подходы к алкалоидам (+)-лабурнину, (+)-таширомину, (-)-изоретронеканолу [56].

Схема 1-18



Аналогичный метод был предложен для синтеза пирролиноэфиров **1.88a-s** исходя из ДА циклопропанов **1.87**, содержащих в качестве донора алкильные, арильные, алкенильные заместители (Таблица 1-21) [57].

Таблица 1-21

1.88	R ⁴	t [ч]	Выход [%]
R¹, R² = Me, R³ = Vinyl			
a	Bn	8	60
b	Me	8	50
c	<i>c</i> -Pr	8	45
d	Ph	20	58
e	4-FC ₆ H ₄	20	41

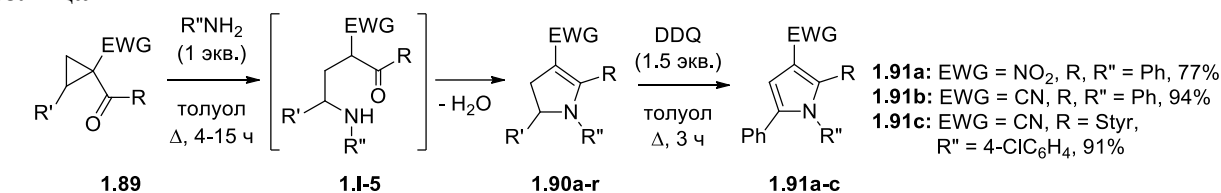
1.88	R ³	t [ч]	Выход [%]
R¹ = Et, R² = Ph, R⁴ = Me			
k	Ph	8	72
R¹, R², R⁴ = Me			
l	Ph	8	69
m	Et	24	58
n	<i>n</i> -Hept	16	35

R¹ = Et, R² = Ph, R³ = Vinyl			
f	Bn	8	72
g	Me	8	70
h	<i>c</i> -Pr	8	57
i	Ph	20	60
j	4-FC ₆ H ₄	20	44

o	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	20	45
p	(CH ₂) ₉ CH=CH ₂	24	50
q	(CH ₂)CH=CMe ₂	15	25
r	CH ₂ CH(Me)(CH ₂) ₂ CH=CMe ₂	20	45
s	(CH ₂) ₄ Ph	15	40

Шаретт с коллегами распространили эту реакцию на кетонитро- и кеточианоциклопропаны **1.89**, которые реагируют с первичными аминами в более мягких условиях, давая нитропирролины **1.90a-n** или цианопирролины **1.90o-s** (Таблица 1-22) [58]. При этом производные анилина образуют пирролины **1.90** с заметно более высокими выходами, чем алифатические амины. Авторы предполагают, что реакция начинается с нуклеофильного раскрытия малого цикла в **1.89** амином с промежуточным образованием аминокетона **1.1-5**, который циклизуется в **1.90** в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки амино-группы на карбонильный центр. Пирролины **1.90** могут быть легко окислены в пирролы **1.91a-c** с помощью 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ).

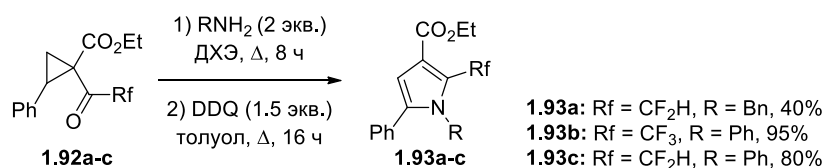
Таблица 1-22



1.90	R	R'	R''	Выход [%]	1.90	R	R'	R''	Выход [%]
EWG = NO₂									
a	Me	Ph	Ph	91	h	Me	Ph	(<i>R</i>)- α -MeBn	84 ^a
b	<i>n</i> -Pr		Ph	78	i	Me		<i>t</i> -Bu	47
c	Ph		Ph	91	j	Me		4-ClC ₆ H ₄	95
d	<i>c</i> -Pr		Ph	79	k	Ph		PMP	96
e	<i>c</i> -Pr		PMP	97	l	Me	4-FC ₆ H ₄	Ph	99
f	Me		Allyl	48	m	Me	α -Naph	Ph	84
g	Me		Bn	35	n	Me	Ph(CH ₂) ₂	Ph	18
EWG = CN									
o	Styr	Ph	4-ClC ₆ H ₄	82	r	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	99
p	Bn		4-ClC ₆ H ₄	91	s	PMP		Ph	77
q	Ph		Ph	97	^a 1.90h получен в виде смеси изомеров (dr 55:45)				

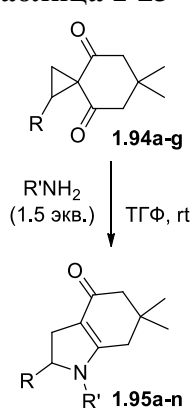
Аналогичный двухстадийный подход к 2-фторметилзамещённым 3-пирролкарбоксилатам **1.93** был предложен Цао с коллегами (Схема 1-19) [59].

Схема 1-19



Намбу с соавторами показал, что спироактивированные циклопропан-1,1-дикетоны **1.94** при взаимодействии с алифатическими и ароматическими первичными аминами, а также аммиаком уже при комнатной температуре образуют бициклические пирролины – тетрагидроиндолыны **1.95** (Таблица 1-23) [60]. Авторы ссылаются на два возможных описанных в литературе механизма протекания подобных реакций: 1) нуклеофильное раскрытие циклопропана амином с последующей нуклеофильной атакой образовавшегося амина по карбонильной группе и 2) образование имина с последующей перегруппировкой Клоука. Однако отмечается, что образования имина в ходе реакции зафиксировано не было даже при использовании каталитических количеств трифторуксусной кислоты, поэтому более вероятным является механизм, включающий нуклеофильное раскрытие циклопропанов **1.94** аминами.

Таблица 1-23



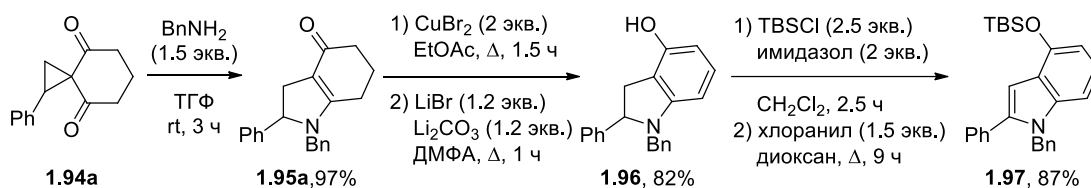
1.95	R'	t [ч]	Выход [%]
1.94a: R = Ph			
a	Bn	3	97
b	PMB	3	92
c	Allyl	5	98
d	<i>n</i> -Bu	2.5	95
e	<i>t</i> -Bu	60	85
f	Ph	2	76
g	PMP	1	86
h	H	2	31

1.94	1.95	R	t [ч]	Выход [%]
R' = Bn				
b	i	4-Tol	2.5	86
c	j	4-ClC ₆ H ₄	4.5	97
d	k	2-ClC ₆ H ₄	20	97
e	l	F ₃ C ₆	48	90
f	m	<i>n</i> -Bu	8 ^a	96
g	n	H	36	92

^a Реакцию проводили в ТГФ при кипячении.

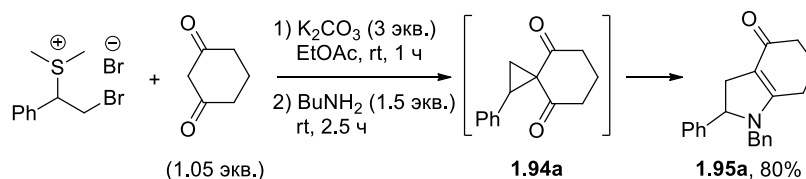
На примере циклопропана **1.94a** была показана возможность применения разработанной реакции в синтезе производных индола типа **1.97** (Схема 1-20).

Схема 1-20



Кроме того, был разработан *one pot* вариант получения пирролинов **1.95** исходя из 1,3-циклогександиона (Схема 1-21) [61].

Схема 1-21



Группой Франса был предложен каталитический вариант реакции циклопропанкетозэфиров и дикетонов **1.98** с первичными аминами (Таблицы 1-24, 1-25) [62].

Наиболее оптимальным оказалось использование $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора аналогично методу Шаретта для раскрытия циклопропаннитроэфиров **1.48** (Таблица 1-11) [38]. Благодаря использованию катализатора в большинстве случаев удалось значительно смягчить температурный режим и сократить время проведения реакции, приводящей к пирролиноэфирам **1.99a-n,q-s** и кетонам **1.99o,p** с хорошими выходами.

Таблица 1-24

1.99	R ⁴	Выход [%]
R¹ = Ph, R² = MeO, R³ = PMP		
a	Et	63 ^a
b	<i>i</i> -Pr	81 ^a
c	MeO(CH ₂) ₂	83 ^b
d	(EtO) ₃ Si(CH ₂) ₃	42 ^a
e	3-Ind(CH ₂) ₂	84 ^a
f	CH ₂ =CHCH ₂	96 ^b
g	CH≡CCH ₂	30 ^a
h	Ph	74 ^c
i	(<i>S</i>)-Ph(Me)CH	90 ^b

1.99	R ¹	R ³	Выход [%]
R² = MeO, R⁴ = Bn			
j	Ph	Ph	85 ^c
k	Ph	4-FC ₆ H ₄	88 ^b
l	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	31 ^c
m	Et	PMP	85 ^b
n	2-Th	PMP	83 ^b
R² = Me, R⁴ = Bn			
o	Me	Ph	78 ^b
p	Ph	Ph	51 ^b

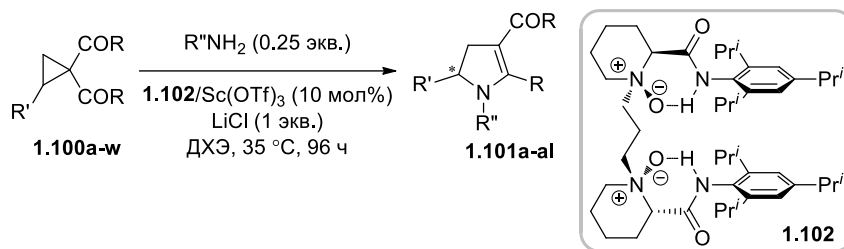
Реакцию проводили при кипячении в:
^a 1,2-дихлорэтане, ^b хлористом метиле, ^c толуоле

Таблица 1-25

1.99	R ¹	R ²	R ³	Выход [%]
q	Ph	Me	H	79
r	Ph	H	Me	44
s	H			37

Асимметрический каталитический метод синтеза пирролинов **1.101** на основе кинетического разделения в реакции циклопропан-1,1-дикетонв **1.100** с первичными аминами разработан группой Лиу и Фенга (Таблица 1.26) [63]. В ходе оптимизации условий было установлено, что наиболее эффективным с точки зрения соотношения выход-энантиоселективность является использование каталитической системы $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -**1.102**. Общность метода была продемонстрирована на представительной серии 2-арил-, алкил-, алкенилциклопропан-1,1-дикетонв **1.100a-w**, взаимодействие которых с первичными арил- и алкиламинами в оптимизированных условиях привело к пирролинам **1.101a-al** с хорошими выходами и энантиоселективностью вплоть до 97% ee. Авторы исключают возможность протекания данного процесса через перегруппировку Клоука, поскольку образования имида в ходе реакции зафиксировано не было.

Таблица 1-26

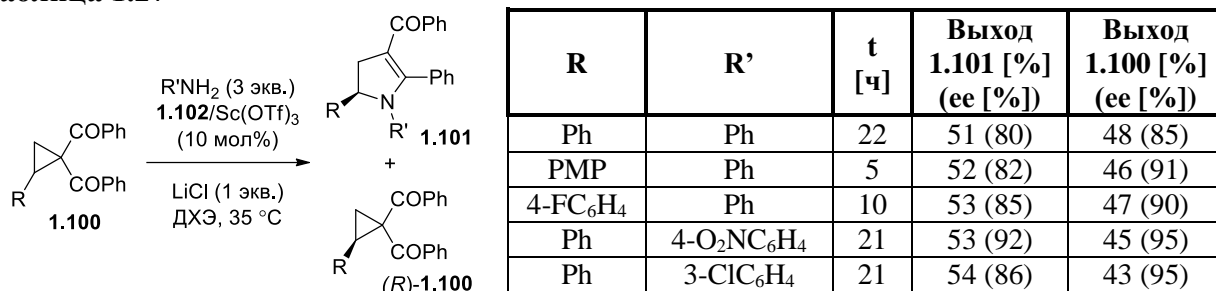


1.100 1.101	R'	Выход [%] (ee [%])
R = Ph, R'' = Ph		
a	Ph	82 (91)
b	4-Tol	95 (91)
c	PMP	96 (92)
d	4-FC ₆ H ₄	94 (95)
e	4-ClC ₆ H ₄	86 (92)
f	4-BrC ₆ H ₄	88 (95)
g	3-Tol	96 (92)
h	3-MeOC ₆ H ₄	81 (94)
i	3-ClC ₆ H ₄	67 (95)
j	3-BrC ₆ H ₄	71 (95)
k	2-Tol	92 (94)
l	2-MeOC ₆ H ₄	95 (92)
m	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	55 (90)
n	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	66 (96)
o	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	76 (90)
p	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	98 (92)
q	1-Naph	98 (96)
r	2-Naph	97 (94)
s	Vinyl	43 (91)
t	Me	16 (66)

1.101	R''	Выход [%] (ee [%])
1.100u: R = 4-Tol, R' = Ph		
u	Ph	63 (96)
1.100v: R = 4-FC₆H₄, R' = Ph		
v	Ph	93 (94)
1.100w: R = Me, R' = Ph		
w	Ph	59 (73)
1.100a: R = Ph, R' = Ph		
x	4-Tol	86 (92)
y	PMP	89 (85)
z	4-FC ₆ H ₄	95 (90)
aa	4-ClC ₆ H ₄	89 (91)
ab	4-BrC ₆ H ₄	85 (96)
ac	4-O ₂ NC ₆ H ₄	96 (95)
ad	3-Tol	89 (87)
ae	3-FC ₆ H ₄	98 (90)
af	3-ClC ₆ H ₄	96 (96)
ag	3-BrC ₆ H ₄	85 (94)
ah	3-F ₃ CC ₆ H ₄	96 (95)
ai	2-MeOC ₆ H ₄	70 (90)
aj	2-ClC ₆ H ₄	46 (97)
ak	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	81 (92)
al	<i>c</i> -Pr	41 (87)

Как и описанный ранее метод Танга (Таблица 1-15) [42–44], предложенная реакция [63] позволяет одновременно получать оптически активные продукты **1.101** и проводить кинетическое разделение исходного рацемического циклопропана **1.100** с выделением одного из изомеров с энантиомерным избытком 85–95% (Таблица 1.27).

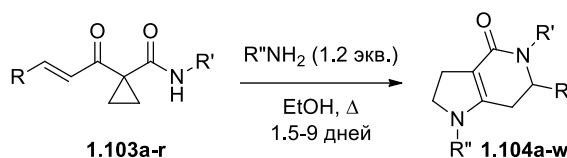
Таблица 1.27



Взаимодействие кетопропанов с первичными аминами может включать более сложную последовательность, чем двухстадийный процесс: нуклеофильное раскрытие малого цикла – 1,5-циклизация. Это зависит от функциональных групп в молекулах исходных соединений и условий проведения реакции.

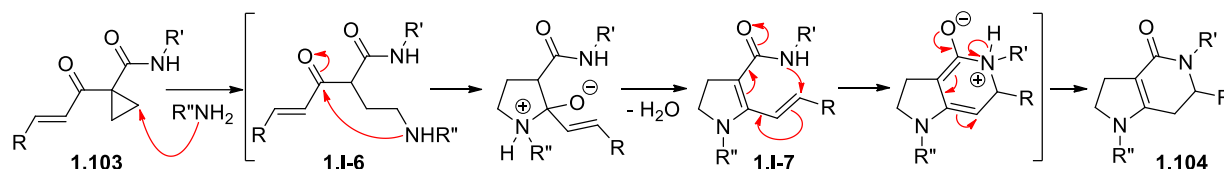
Группой Жанга был описан синтез пирролопиридинов **1.104** исходя из электрофильных циклопропанов **1.103**, содержащих в своих структурах амидную группу и фрагмент α,β -непредельного кетона (Таблица 1.28) [64]. Такая функционализация малого цикла обеспечивает протекание его раскрытия под действием первичных аминов в γ -аминокетамиды **1.1-6**, которые 1,5-циклизуются в амидопирролидины **1.1-7**, претерпевающие внутримолекулярное сопряжённое *aza*-присоединение с образованием пирролопиридинов **1.104** (Схема 1-22).

Таблица 1.28



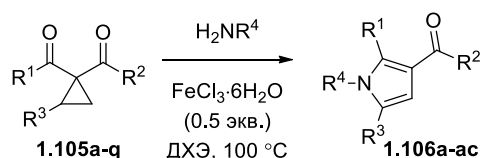
1.104	X	Выход [%]	1.104	X	Выход [%]
R, R'' = Ph, R' = X			R = X, R' = 2-MeOC₆H₄, R'' = Ph		
a	2-MeOC ₆ H ₄	89	j	2-MeOC ₆ H ₄	84
b	3-MeOC ₆ H ₄	83	k	3-MeOC ₆ H ₄	90
c	4-MeOC ₆ H ₄	94	l	4-MeOC ₆ H ₄	87
d	Ph	91	m	2-ClC ₆ H ₄	84
e	2-ClC ₆ H ₄	90	n	3-ClC ₆ H ₄	81
f	3-ClC ₆ H ₄	80	o	4-ClC ₆ H ₄	75
g	4-ClC ₆ H ₄	91	p	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	85
h	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	93	q	2-Pyrr	64
i	Bn	60	r	Styr	89
R = Ph, R' = 2-MeOC₆H₄, R'' = X					
s	4-MeOC ₆ H ₄	70	v	<i>t</i> -Bu	17
t	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	70	w	<i>c</i> -Hex	34
u	Bn	80			

Схема 1-22



Теми же исследователями был предложен подход к функционализированным пирролам **1.106**, основанный на каскаде: 1) нуклеофильное раскрытие циклопропан-1,1-кетамидов **1.105a-o** и кетоэфиров **1.105p,q** первичными аминами, 2) циклизация промежуточно образующегося кетамина **1.1-8** в пирролин **1.1-9**, 3) окисление **1.1-9** в пиррол **1.106** (Таблица 1-29, Схема 1-23) [65]. При этом используемый в реакции в каталитических количествах хлорид железа(III) выполняет двойную функцию: как кислота Льюиса, дополнительно активирующая циклопропан к раскрытию, и как одноэлектронный окислитель, который регенерируется в условиях реакции.

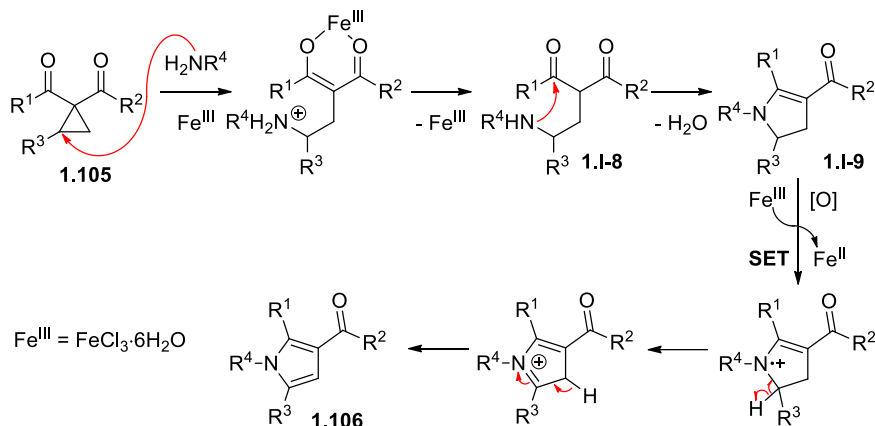
Таблица 1-29



1.105 1.106	n-X	R ³	R ⁴	Выход [%]	
R¹ = Me, R² = NH-n-XC₆H₄					
a	4-Me	H	4-ClC ₆ H ₄	68	
b	2-Cl		2-ClC ₆ H ₄	61	
c	3-Cl		3-ClC ₆ H ₄	66	
d	4-Cl		4-ClC ₆ H ₄	68	
e	4-Me		4-Tol	63	
f	4-MeO		4-MeOC ₆ H ₄	65	
g	4-Cl		Bn	61	
h	4-Me		4-MeBn	64	
i	4-Me		<i>c</i> -Hex	21	
j	4-Me		<i>n</i> -Bu	31	
k	4-Cl		Me	4-ClC ₆ H ₄	70
R¹ = Ph, R² = NH-n-XC₆H₄					
l	4-Cl		H	4-ClC ₆ H ₄	85
m	4-MeO	4-MeOC ₆ H ₄		80	
n	4-Cl	Bn		81	
o	4-Cl	Me		4-ClC ₆ H ₄	78

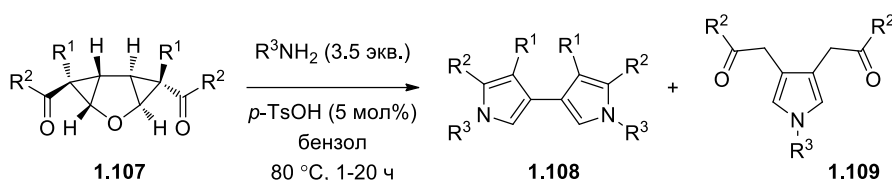
1.106	R ⁴	Выход [%]
1.105p: R¹ = Me, R² = OEt, R³ = H		
p	4-ClC ₆ H ₄	72
q	3-ClC ₆ H ₄	68
r	2-ClC ₆ H ₄	56
s	4-Tol	72
t	3-Tol	77
u	2-Tol	62
v	Ph	73
1.105q: R¹ = PMP, R² = OEt, R³ = H		
w	4-ClC ₆ H ₄	71
x	3-ClC ₆ H ₄	68
y	2-ClC ₆ H ₄	51
z	4-Tol	78
aa	3-Tol	67
ab	2-Tol	58
ac	Ph	74

Схема 1-23



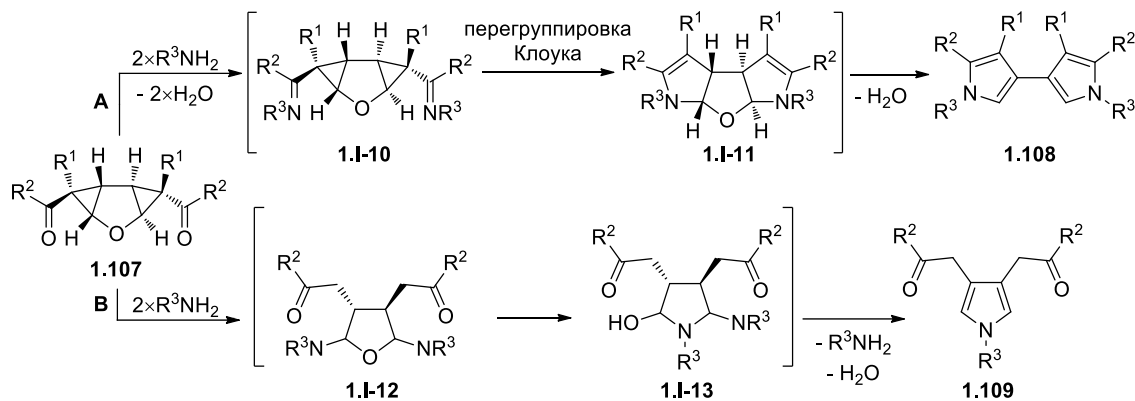
Оригинальный метод синтеза 3,3'-бипирролов **1.108** предложил Верц с коллегами [66]. В основе метода – реакция трициклических соединений **1.107**, объединяющих в своей структуре фрагменты двух кетодиклопропанов и тетрагидрофурана, с первичными аминами (Таблица 1-30). В качестве вторых продуктов реакции в ряде случаев были выделены дикетопирролы **1.109**. Для образования бипирролов **1.108** авторы [66] предлагают механизм, включающий генерацию дииминов **1.1-10** с последующей перегруппировкой Клоука (А, Схема 1-24). Однако данный процесс не объясняет образования пирролов **1.109**, для которого авторами был предложен альтернативный механизм, включающий нуклеофильное раскрытие малого цикла амином, перегруппировку тетрагидрофурана **1.1-12** в пирролидин **1.1-13** и его трансформацию в пиррол **1.109** (В, Схема 1-24).

Таблица 1-30



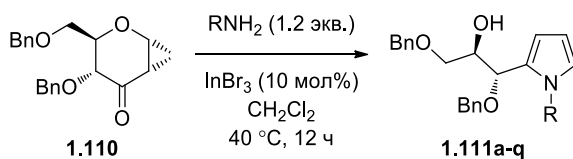
1.108 1.109	R ²	R ³	Выход [%]		1.108 1.109	R ²	R ³	Выход [%]	
			1.108	1.109				1.108	1.109
R¹ = H									
a	Me	Ph	81	-	g	<i>n</i> -Pr	4-F ₃ CC ₆ H ₄	33	60
b	Me	4-F ₃ CC ₆ H ₄	45	-	h	<i>n</i> -Pr	Ts	23	59
c	Me	Ts	26	35	i	<i>i</i> -Pr	Ph	41	48
d	Me	4-NCC ₆ H ₄	-	36	j	<i>i</i> -Pr	Ts	8	69
e	<i>n</i> -Pr	Ph	70	23	k	Ph	Ph	33	53
f	<i>n</i> -Pr	4-HOC ₆ H ₄	79	-	l	Ph	4-F ₃ CC ₆ H ₄	21	69
R¹ = Me									
m	2-Fu	PMP	76	-	p	2-(<i>N</i> -Me)Pyrr	PMP	41	-
n	2-Fu	Ph	76	-	q	Me	PMP	28	-
o	2-Th	PMP	61	-	r	Me	Ts	35	-

Схема 1-24



Эффективный синтетический подход к оптически активным 2-(полиоксиалкил)пирролам **1.111**, содержащим два стереогенных центра, был разработан Янгом и Жангом с коллегами [67]. Синтез **1.111** основан на реакции циклопропапиранонов **1.110** с первичными ароматическими и алифатическими аминами в присутствии каталитических количеств InBr_3 (Таблица 1-31). Авторы [67] предполагают, что реакция протекает через стадию образования имина **1.1-14**, который перегруппировывается в пиррол **1.111** (Схема 1-25).

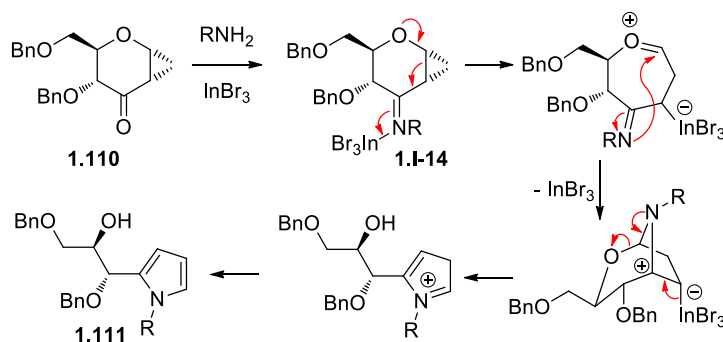
Таблица 1-31



1.111	R	Выход [%]
a	4-ClC ₆ H ₄	80
b	Ph	64
c	4-MeC ₆ H ₄	84
d	4-FC ₆ H ₄	77
e	4-F ₃ CC ₆ H ₄	55
f	4-MeOC ₆ H ₄	89
g	4-PhC ₆ H ₄	70
h	4-Ph ₃ CC ₆ H ₄	87
i	4-(N-морфолино)C ₆ H ₄	92

1.111	R	Выход [%]
j	2-Naph	54
k	2-MeOC ₆ H ₄	60
l	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	90
m	Bn	93
n	(R)- α -MeBn	86
o	4-MeOC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	73
p	c-Hex	84
q	n-Pr	89

Схема 1-25

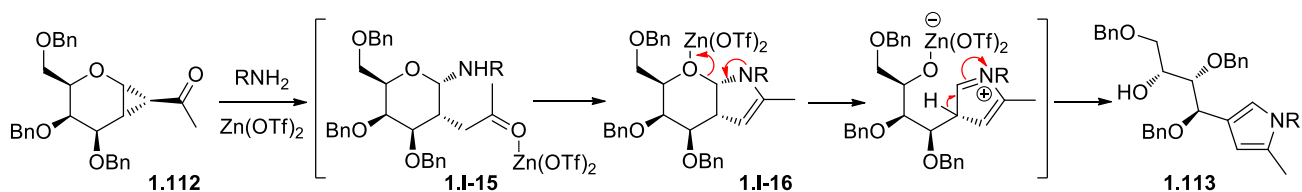


Метод синтеза 3-(полиоксиалкил)пирролов **1.113** с тремя оптическими центрами из кетоспиропанов **1.112** – производных галактозы – и первичных аминов был предложен Шао с коллегами [68]. Реакцию проводят при кипячении в хлористом метиле в присутствии трифлата цинка в качестве катализатора (Таблица 1-32). В отличие от предыдущего механизма, в котором предполагается образование имида **1.I-14** в качестве интермедиата (Схема 1-24), механизм трансформации **1.112** в **1.113** включает образование амина **1.I-15** и его замыкание в бициклический пирролин **1.I-16**, раскрытие пиранового цикла в котором приводит к пирролу **1.113** (Схема 1-26).

Таблица 1-32

1.113	RNH ₂	t [ч]	Выход [%]	1.113	RNH ₂	t [ч]	Выход [%]
a		4	82	i		4	81
b		4	76	j		4	48
c		8	88	k		4	83
d		15	83	l		24	85
e		4	77	m		12	73
f		4	82	n		12	78
g		4	84	o		12	72
h		18	80				

Схема 1-26

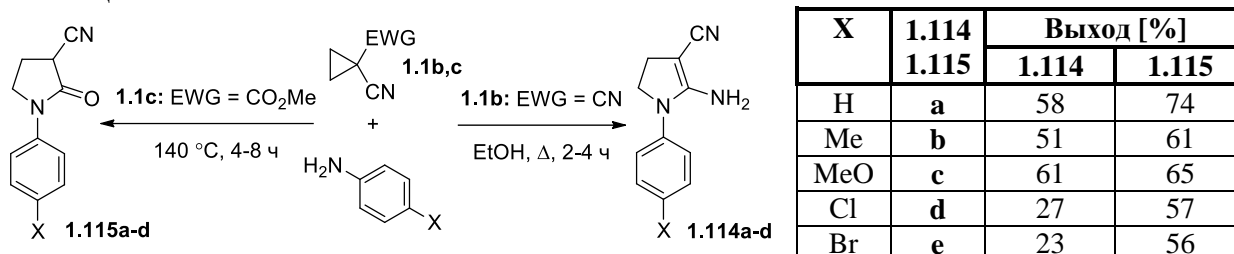


1-2.3. Циклопропан-1,1-динитрилы в синтезе пятичленных N-гетероциклов

Ямагата с коллегами провёл сравнение реакционной способности циклопропандинитрила **1.1b** и цианоэфира **1.1c** по отношению к производным анилина

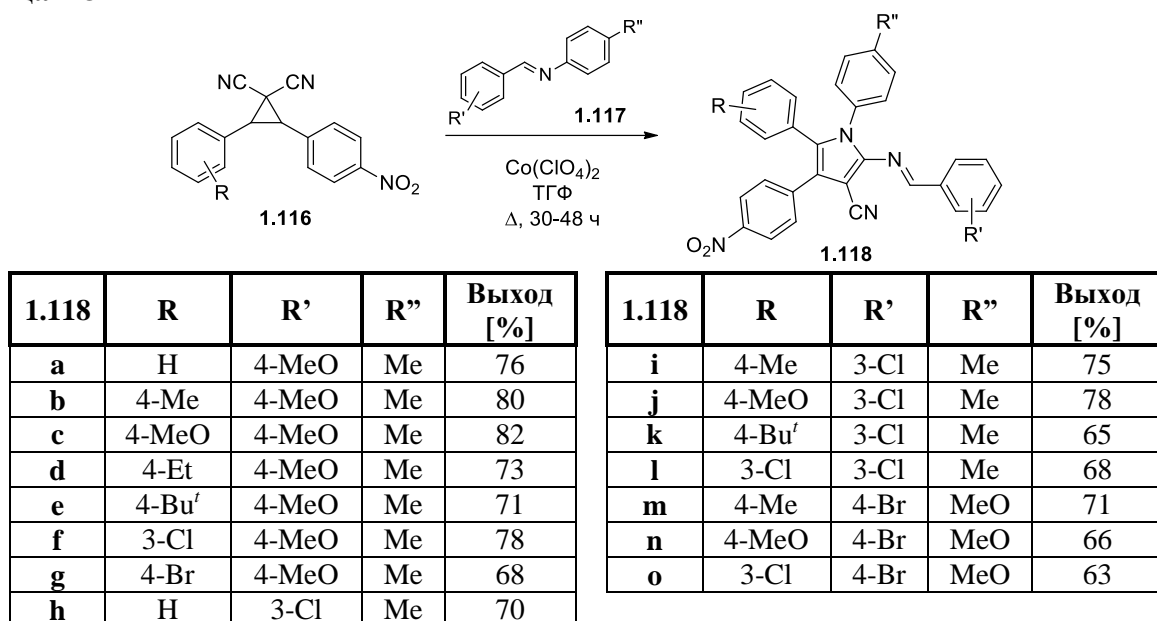
(Таблица 1-33) [69]. Было показано, что **1.1b** раскрывается под действием анилинов в более мягких условиях в сравнении с **1.1c**, давая 2-амино-3-цианопирролины **1.114a-d** через последовательное нуклеофильное раскрытие малого цикла и 1,5-циклизацию. Низконуклеофильные нитроанилины инертны по отношению к **1.1b,c** в изученных условиях.

Таблица 1-33



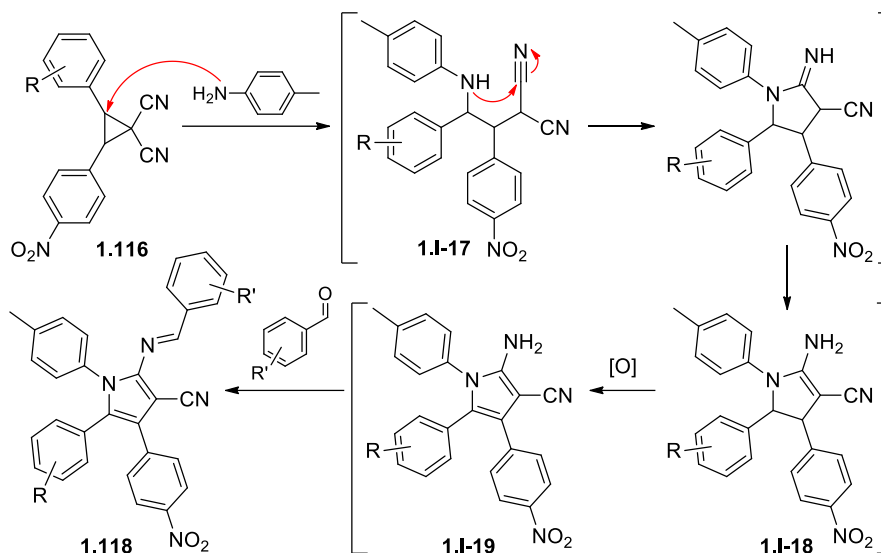
Необычный результат был получен Фу и Яном в реакции 1,1-дициано-2,3-диарилциклопропанов **1.116** с имидами **1.117**: вместо ожидаемых продуктов (3+2)-циклоприсоединения **1.116** к **1.117** образуются пирролы **1.118** (Таблица 1-34) [70].

Таблица 1-34



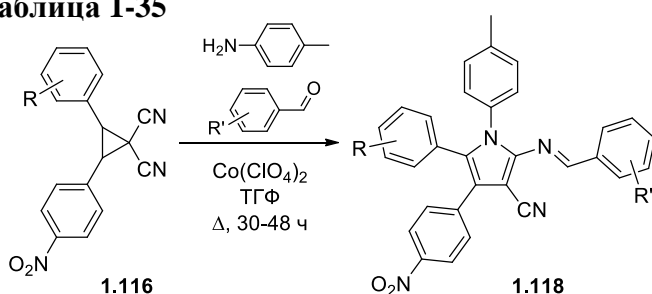
Для объяснения образования иминопирролов **1.118** авторами был предложен механизм (Схема 1-27), включающий нуклеофильное раскрытие циклопропана **1.116** анилином, который образуется в результате гидролиза имина **1.117**, 1,5-циклизацию **1.1-17** в пирролин **1.1-18** в результате нуклеофильного присоединения амина к циано-группе, окислительную ароматизацию в пиррол **1.1-19** и образование имина **1.118** при взаимодействии **1.1-19** с альдегидом.

Схема 1-27



Трёхкомпонентная реакция циклопропанов **1.116** с аминами и альдегидами также приводит к образованию пирролов **1.118** (Таблица 1-35), что косвенно подтверждает предложенный механизм.

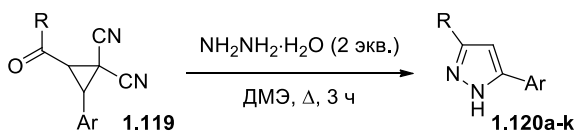
Таблица 1-35



1.118	R	R'	Выход [%]
b	4-MeO	4-MeO	85
i	4-Me	3-Cl	80
p	4-Me	4-Br	84
q	4-Bu ^t	4-Cl	76
r	4-MeO	3-NO ₂	80

Цао с коллегами описал синтез пиразолов **1.120** на основе взаимодействия циклопропанов **1.119** с гидразином в кипящем диметоксиэтаноле (Таблица 1-36) [71, 72]. Авторы предполагают, что на первой стадии образуется циклопропилгидразон **1.1-20**, который претерпевает внутримолекулярное нуклеофильное раскрытие в условиях реакции с образованием дигидропиразола **1.1-21** (Схема 1-28). Элиминирование молекулы малондинитрила из **1.1-21** приводит к конечному пиразолу **1.120**.

Таблица 1-36

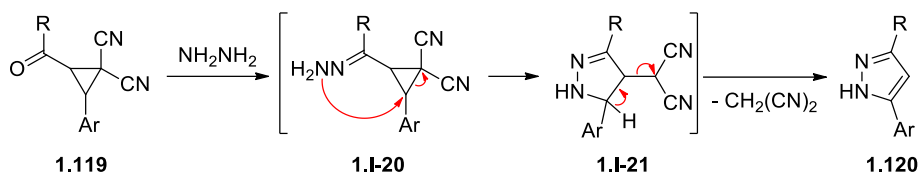


1.120	Ar	Выход [%]
R = Ph		
a	Ph	58
b	4-FC ₆ H ₄	74
c	4-BrC ₆ H ₄	69
d	4-ClC ₆ H ₄	70

1.120	Ar	Выход [%]
R = Ph		
e	2-ClC ₆ H ₄	75
f	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	70
g	4-MeC ₆ H ₄	69
h	4-MeOC ₆ H ₄	55

1.120	R	Выход [%]
Ar = 4-F₃CC₆H₄		
i	Ph	90
j	2-Fu	80
k	2-Th	78

Схема 1-28

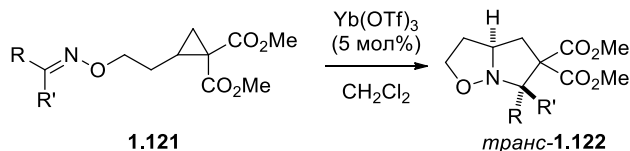


1-2.4. Синтез пирролоизоксазолидинов и -пиразолидинов

Стратегия формирования гетеробифидов – производных пирролоизоксазолидинов **1.122** и -пиразолидинов **1.129** – была разработана в группе Керра [73, 74]. Стратегия основана на использовании во внутримолекулярном нуклеофильном раскрытии ДА циклопропанов, в которых *N*-нуклеофил – эфир оксима, гидросиламина или гидразон – находится в 1,3-расположении с атакуемым углеродным центром трёхчленного цикла.

В частности, было показано, что ДА циклопропаны **1.121** в присутствии каталитических количеств трифлата иттербия(III) изомеризуются в пирролоизоксазолидины **1.122**, **1.124**, **1.126** (Таблицы 1-37, 1-38, Схема 1-29) [73]. При использовании оптически активных циклопропанов (*S*)-**1.121** (*ee*>99%) были получены оптически активные продукты **1.122b,f,j,k** с *ee*>99%, при этом реакция сопровождается инверсией конфигурации атакуемого нуклеофилом стереоцентра циклопропана. Кроме того, было установлено, что конфигурация двойной связи в исходном эфире оксима определяет относительную конфигурацию стереоцентров в продукте реакции: *транс*-оксим даёт *транс*-**1.122**, *цис*-оксим – *цис*-**1.122**. Поскольку оксимы **1.121** существуют в основном в виде *транс*-изомеров, их изомеризация приводит к *транс*-**1.122** с высокими выходами (Таблица 1-37). Проблема синтеза *цис*-**1.122** была решена благодаря изменению последовательности добавления реагентов: в изомеризацию под действием Yb(OTf)₃ вводили предшественники оксимов **1.121** – алкоксиамины **1.127**, после чего к промежуточно образующемуся изоксазолидину **1.1-22** добавляли альдегид (Таблица 1-38).

Таблица 1-37



<i>транс</i> - 1.122	R	R'	Выход [%]
a	Ph	H	98
b	4-BrC ₆ H ₄		99 ^a
c	4-MeOC ₆ H ₄		99
d	4-O ₂ NC ₆ H ₄		99
e	2-Py		97
f	2-(6-Br)-Naph		99 ^a

<i>транс</i> - 1.122	R	R'	Выход [%]
g	Styr	H	81
h	2-Me-Styr		85
i	<i>i</i> -Pr		82
j	<i>t</i> -Bu		75 ^a
k	Ph		CO ₂ Me

^a Был использован (*S*)-**1.121**.

Схема 1-29

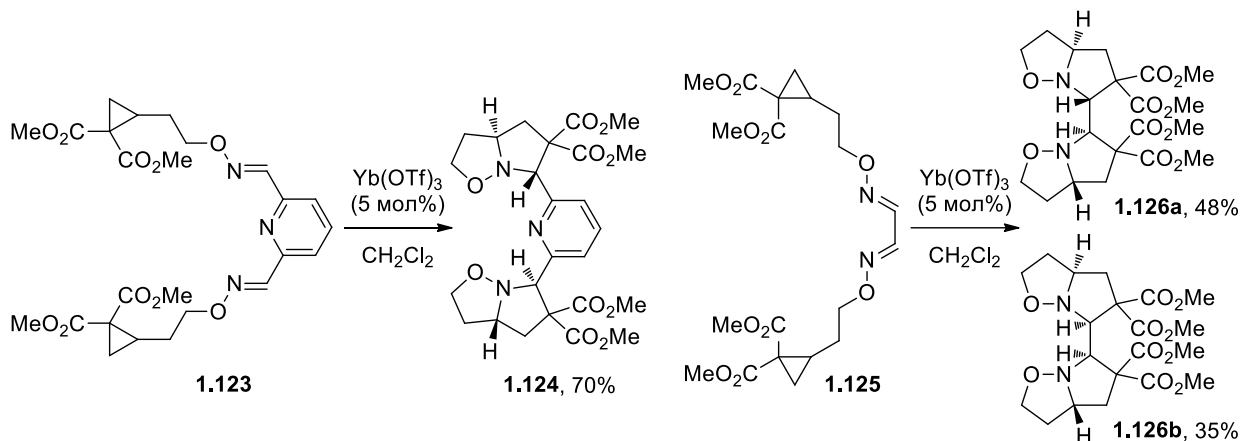
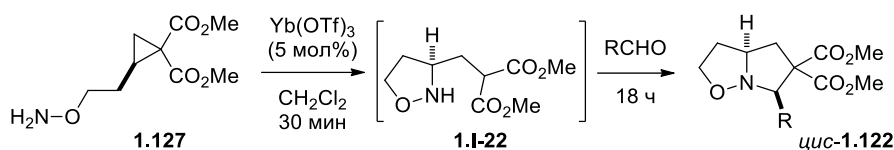


Таблица 1-38



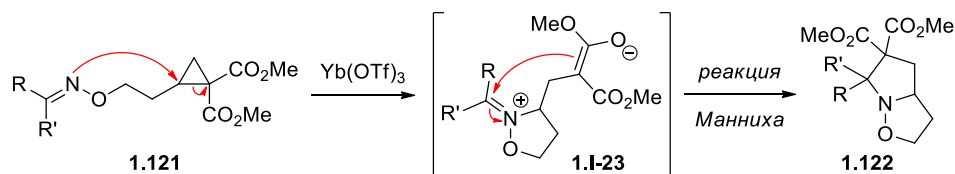
цис-1.122	R	Выход [%]
a	Ph	98
b	4-BrC ₆ H ₄	88
c	4-MeOC ₆ H ₄	99
d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	91
l	2-Fu	85
m	3-Fu	81
f	2-(6-Br)-Naph	100 ^a

цис-1.122	R	Выход [%]
h	2-Me-Styr	50
n	Et	70
o	<i>n</i> -Pr	73
i	<i>i</i> -Pr	60
j	<i>t</i> -Bu	82 ^a
p	<i>n</i> -Hept	70

^a Был использован (*S*)-**1.127**.

Механистически трансформация **1.121** в **1.122** может быть описана двухстадийной последовательностью: 1) внутримолекулярным нуклеофильным раскрытием циклопропана в результате атаки азотного центра оксима с образованием моноциклического интермедиата **1.I-23** и 2) внутримолекулярной реакцией Манниха, приводящей к формированию бициклического продукта **1.122** (Схема 1-30).

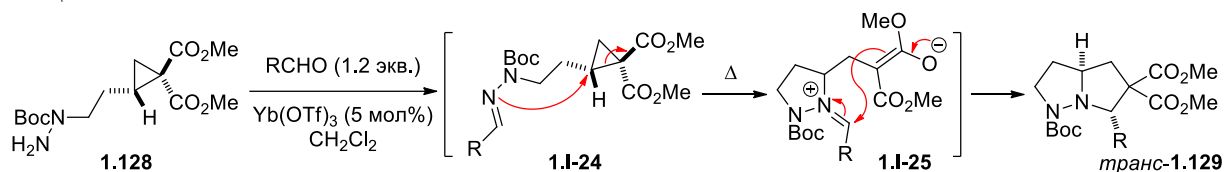
Схема 1-30



Аналогичный процесс был осуществлён для *E*-гидразонов **1.I-24**, которые генерируются *in situ* из гидразинов **1.128** и альдегидов в присутствии каталитических количеств трифлата иттербия при комнатной температуре и изомеризуются в *транс*-пирролопиразолидины **1.129** при 40 °C (Таблица 1-39) [74]. Процесс включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку циклопропана гидразоном с образованием моноциклического интермедиата **1.I-25**, который замыкается в бициклический продукт *транс*-**1.129** по реакции Манниха. Изомеры *цис*-**1.129**

могут быть получены в качестве основных продуктов при изменении порядка стадий в данном домино-процессе: сначала проводится изомеризация гидразинов **1.128** в пиразолидины **1.1-26**, которые с альдегидами образуют *цис*-**1.129** (Таблица 1-40).

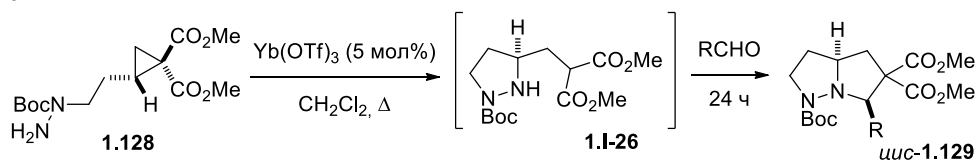
Таблица 1-39



1.129	R	Выход [%]	
		<i>транс</i>	<i>цис</i>
a	Ph	85	-
b	4-MeOC ₆ H ₄	83	-
c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	90 (>99% ee)	-
d	2-Naph	80	17
e	Styr	83	-

1.129	R	Выход [%]	
		<i>транс</i>	<i>цис</i>
f	3-(<i>N</i> -Ts)Ind	60	22
g	2-Fu	89	-
h	<i>i</i> -Pr	85	-
i	<i>t</i> -Bu	70	-
j	<i>n</i> -Hept	48	14

Таблица 1-40



1.129	R	Выход [%]	
		<i>цис</i>	<i>транс</i>
a	Ph	61	20
b	4-MeOC ₆ H ₄	48	24
c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	66 ^a	18
d	2-Naph	58	17
e	Styr	56	27

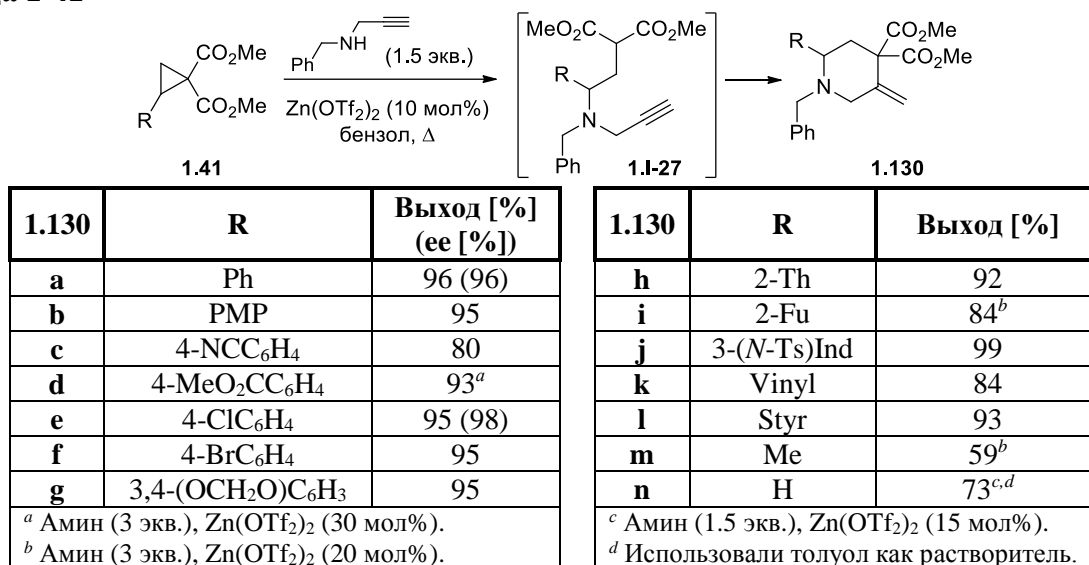
1.129	R	Выход [%]	
		<i>цис</i>	<i>транс</i>
f	3-(<i>N</i> -Ts)Ind	72	11
g	2-Fu	75	22
h	<i>i</i> -Pr	16	49
j	<i>n</i> -Hept	53	16

^a >99% ee.

1-2.5. Синтез пиперидинов

Группа Керра разработала новый подход к синтезу замещенных пиперидинов **1.130** на основе реакции циклопропанов **1.41** с *N*-бензилпропаргиламином в присутствии Zn(NTf₂)₂ в качестве катализатора [75]. Процесс представляет собой каскад нуклеофильного раскрытия амином малого цикла в интермедиат **1.1-27** и последующей циклизации по Конию, приводящей к продуктам **1.130** (Таблица 1-41). Подтверждением этому служит тот факт, что авторам удалось в процессе оптимизации – при использовании в качестве кислоты Льюиса трифлата скандия(III) – выделить промежуточный ациклический продукт **1.1-27**. Примечательно, что использование в реакции оптически активных циклопропанов приводит к пиперидинам **1.130** с полностью обращенной конфигурацией при соответствующем атоме углерода.

Таблица 1-41

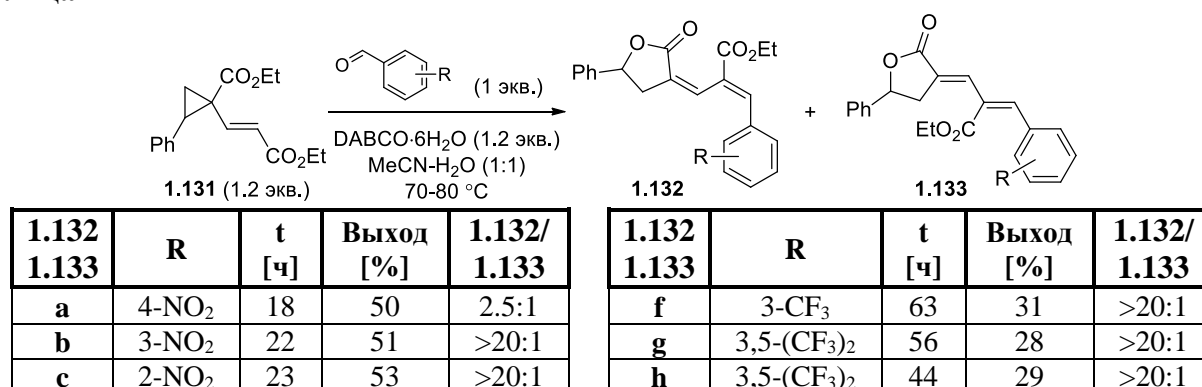


1-3. Раскрытие третичными алифатическими аминами

Спецификой реакций активированных циклопропанов с третичными алифатическими аминами является то, что амин в них выступает в роли инициатора раскрытия трёхчленного цикла в нуклеофильный интермедиат, который способен реагировать с подходящим электрофилом. Последующее замещение амина другим нуклеофилом возвращает амин в реакционную среду, что позволяет использовать его как катализатор.

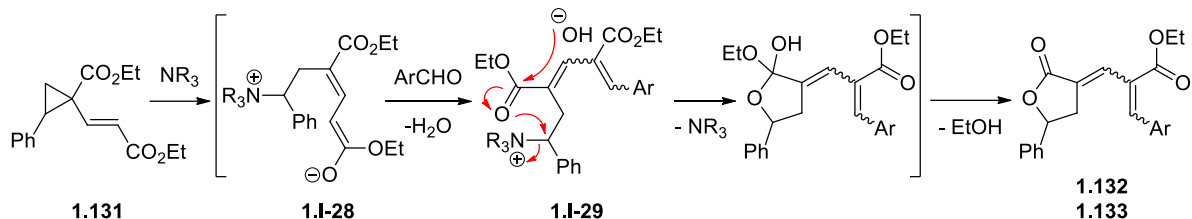
Ду и Ванг описали интересный пример взаимодействия ДА циклопропана **1.131**, содержащего в качестве одной из акцепторных групп фрагмент акрилата, с бензальдегидами в присутствии диазабициклооктана (DABCO) с образованием изомерных лактонов **1.132** и **1.133** (Таблица 1-42) [76]. Авторы предполагают, что на начальном этапе реакции третичный амин раскрывает циклопропан с образованием енолята **1.1-28**, который конденсируется с альдегидом, давая **1.1-29** (Схема 1-31). В интермедиате **1.1-29** происходит нуклеофильное замещение амина карбоксильным атомом кислорода с последующим элиминированием молекулы спирта и образование лактонов **1.132** и **1.133**.

Таблица 1-42



d	4-CN	53	42	>20:1	i	4-Cl	72	20	>20:1
e	3-CN	64	41	>20:1	j	4-I	48	23	>20:1

Схема 1-31



Группой Лианга было показано, что циклопропанкетамиды **1.134** также вступают в реакцию с DABCO [77]. При этом в отсутствие электрофила реакция приводит к стабильным бетаинам **1.135**, в которых дополнительная стабилизация анионного центра обеспечивается образованием водородной связи между атомом водорода амидной группы и кислородным центром енолята (Схема 1-32). При добавлении электрофильных реагентов – алкилгалогенидов E-Hal – происходит C-алкилирование енолятов **1.135** с промежуточным образованием солей **1.1-30**, обработка которых NaOH в течение получаса даёт кетолактамы **1.136**, в течение 12 ч – лактамы **1.137** (Таблица 1-43).

Схема 1-32

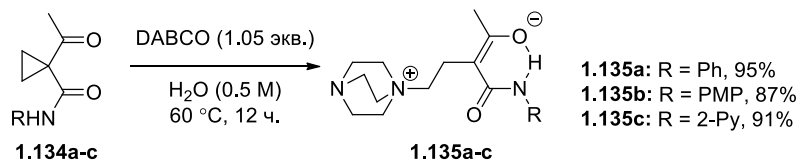
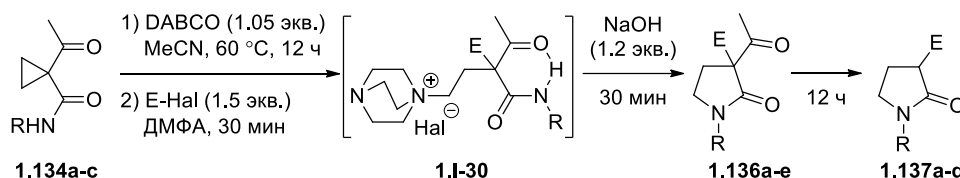


Таблица 1-43



1.136	R	E	Hal	Выход [%]
a	Ph	Me	I	87
b	4-Tol	Me	I	89
c	Ph	Bn	Br	86
d	Ph	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	88
e	Ph	CH≡C-CH ₂	Br	90

1.137	R	E	Hal	Выход [%]
a	2-Py	Me	I	85
b	Ph	Bn	Br	84
c	Ph	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	85
d	Ph	CH≡C-CH ₂	Br	89

Эта реакция была распространена Лиангом на электрофильные алкены, причём показано, что использование третичного амина в каталитических количествах не снижает эффективности процесса (Таблица 1-44) [78].

Таблица 1-44

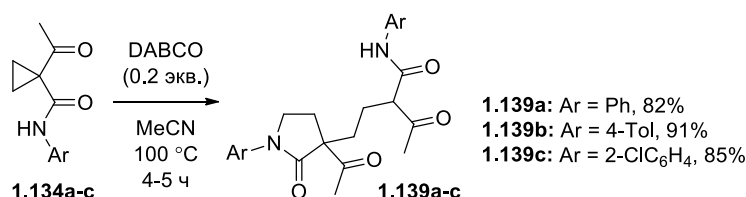
1.138	R	t [h]	Выход [%]
EWG = COMe, EWG' = CN			
a	Ph	7	93
b	4-Tol	12	90
c	PMP	10	89
d	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	10	82
e	4-ClC ₆ H ₄	12	81
f	2-ClC ₆ H ₄	12	65
g	2-Cl-5-MeOC ₆ H ₃	9	61
h	2-O ₂ NC ₆ H ₄	12	79
i	1-Naph	7	87
j	2-Py	7	95

1.138	EWG'	t [h]	Выход [%]
R = Ph, EWG = CN			
k	CN	10 ^a	93
R = Ph, EWG = COMe			
l	CO ₂ Et	6	95
m	CO ₂ Bu ⁿ	5	97
n	CO ₂ Bu ⁱ	5	94
o	SO ₂ Ph	6	98
p	CONMe ₂	12	35

^a Реакцию проводили при 80 °С.

Дополнительно было найдено, что в отсутствие других электрофилов сами циклопропаны **1.134** могут выступать в этой роли. Таким образом, сразу две молекулы циклопропана **1.134a-c** участвуют в формировании конечных лактамов **1.139a-c** (Схема 1-33).

Схема 1-33

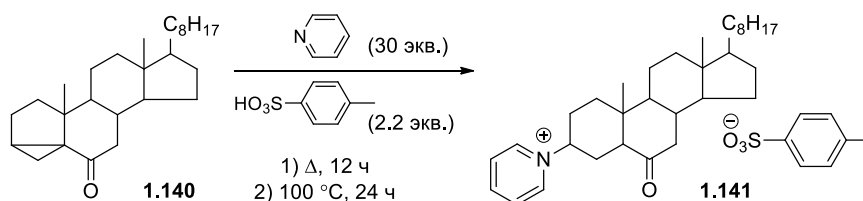


1-4. Раскрытие *N*-гетероароматическими соединениями

1-4.1. Раскрытие пиридинами

Первый пример раскрытия активированных циклопропанов пиридинами был опубликован в середине прошлого века Кингом [79]. В реакцию с пиридином в присутствии *пара*-толуолсульфокислоты вводили *i*-холестен-6-он **1.140**, который после длительного нагревания давал соль **1.141** (Схема 1-34).

Схема 1-34



В отсутствие источника протонов активированные циклопропаны раскрываются пиридином с образованием бетаинов. Как было показано выше, циклопропан Данишефского

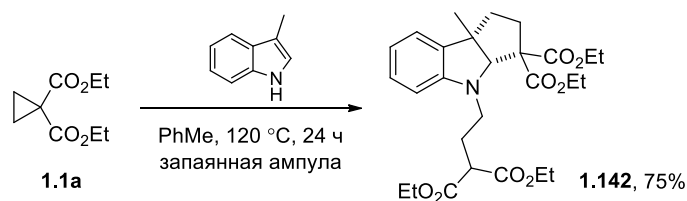
1.27 и динитроциклопропан **1.31** реагируют с пиридинами при комнатной температуре, образуя соответствующие бетаины **1.29** и **1.32d,e** (Схема 1-6, Таблица 1-5).

(3+2)-Аннелирование ДА циклопропанов по связи N-C пиридинов, хинолинов и изохинолинов описано в работах Пагенкопфа и Ванга с сотрудниками [80, 81].

1-4.2. Раскрытие индолами

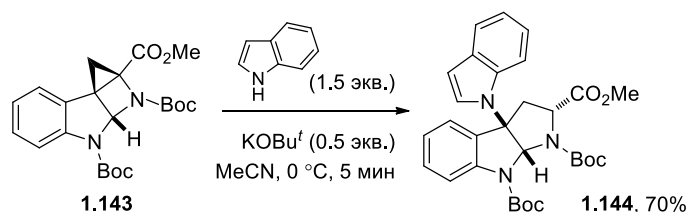
Типичными реакциями ДА циклопропанов с производными индола являются C2 и C3 алкилирование индолов циклопропанами, а также (3+2)-циклоприсоединение циклопропанов по связи C2-C3 индолов [82–89]. При этом хемоселективность процесса в основном зависит от положения заместителей в индоле. В то же время при введении в реакцию с циклопропандиэфиром **1.1a** *N*-незамещённого скатола в жёстких условиях наряду с (3+2)-циклоприсоединением протекает *N*-алкилирование, приводящее к продукту **1.142** (Схема 1-35) [84].

Схема 1-35



В группе Ренье разработали синтез высоко напряженного ДА циклопропана **1.143**, который способен раскрываться целым рядом нуклеофилов в очень мягких условиях [90]. В частности, было показано, что раскрытие **1.143** индолом при катализе основанием в продукт **1.144** протекает при 0 °C за 5 мин (Схема 1-36).

Схема 1-36



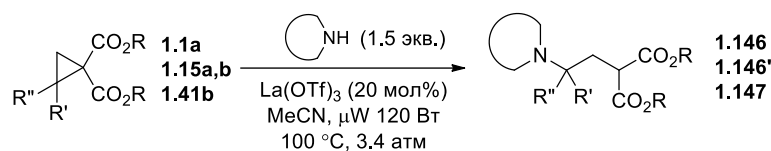
Нуклеофильное раскрытие тетрафторбората циклопропилтрифенилфосфония **1.145** индолом в основных условиях описано в работе Чанга [91] (см. следующий раздел, Таблица 1-47).

1-4.3. Раскрытие ди- и триазолами

Пятичленные гетероциклы с несколькими атомами азота – ди- и триазолы – также с успехом могут выступать в качестве нуклеофилов в реакциях раскрытия активированных

циклопропанов. Так, группой Катсуки был предложен метод раскрытия циклопропан-1,1-диэфиров **1.1a**, **1.15a,b**, **1.41b** ди- и триазолами в условиях катализа кислотой Льюиса и микроволновой активации [92]. Основными продуктами реакции являются моноаддукты **1.146**, однако в большинстве случаев в соизмеримых количествах образуются диаддукты **1.147** (Таблица 1-45). Кроме того, в реакциях 1,2,4-триазола и пурина происходит образование региоизомерных моноаддуктов **1.146'**.

Таблица 1-45

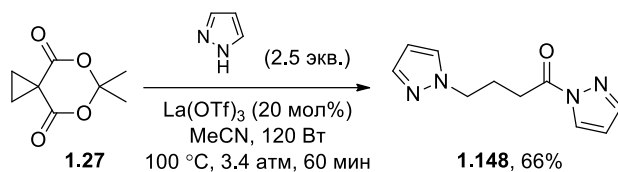


	R	R'	R''	t [мин]	1.146 (1.146')	1.147
	Et	H	H	10	 76%	 14%
	Et	Me	Me	10	 83%	-
	Me	Ph	H	10	 89%	-
	Et	-(CH ₂) ₅		40	 37%	-
	Et	H	H	10	 40%	 36%
	Et	Me	Me	10	 41%	 28%
	Et	H	H	10	 48%	 26%
	Et	H	H	40	 37%	 21%
					 33%	
	Et	Me	Me	10	 37%	 19%
					 20%	

	Et	H	H	10		
	Et	H	H	10		
	Et	H	H	5		-

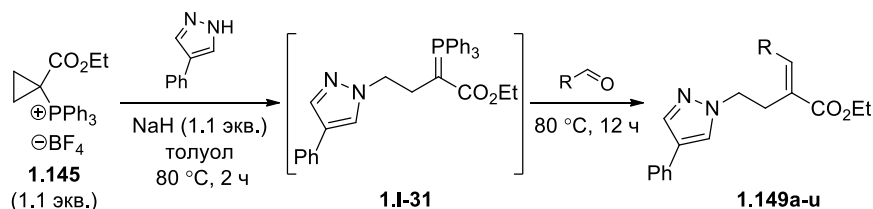
Цилопропан Данишефского **1.27** в реакции с избытком пиразола в аналогичных условиях претерпевает нуклеофильное раскрытие и амидирование вторым эквивалентом пиразола, давая продукт **1.148** (Схема 1-37).

Схема 1-37



Чанг с коллегами описал процесс, в основу которого положено раскрытие тетрафторбората циклопропилтрифенилфосфония **1.145** пиразолами в основных условиях и последующее взаимодействие промежуточно образующегося иллада фосфора **1.I-31** с алифатическими и ароматическими альдегидами по Виттигу [91]. Данный метод позволяет синтезировать пиразолзамещённые алкилиден- и бензилиденбутираты **1.149** исключительно в виде *E*-изомеров (Таблица 1-46).

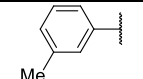
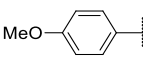
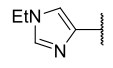
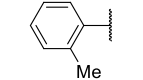
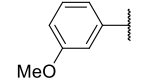
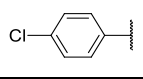
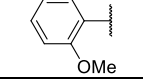
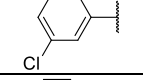
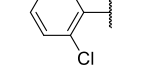
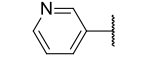
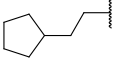
Таблица 1-46



1.149	R	Выход [%]
a		91
b		80

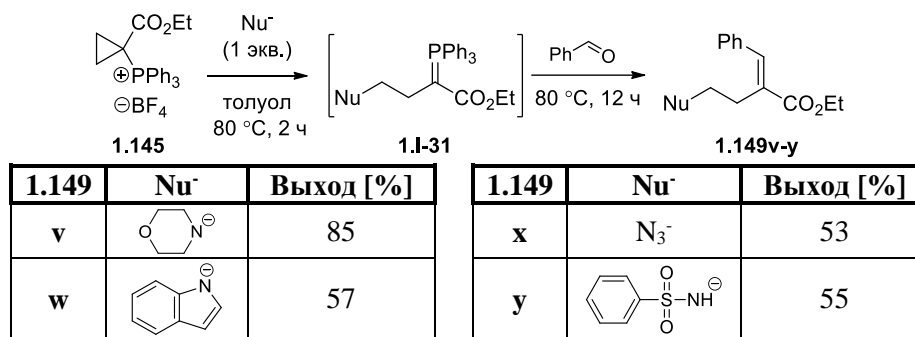
1.149	R	Выход [%]
h		90
i		83

1.149	R	Выход [%]
o		50
p		27

c		75	j		43	q		36
d		56	k		43	r	<i>i</i> -Bu	53
e		82	l		32	s	<i>c</i> -Pent	10
f		83	m	H	85	t	<i>c</i> -Pr	55
g		86	n		50	u		90

Аналогичные реакции были проведены с целым рядом *N*-нуклеофилов, генерируемых в основных условиях из морфолина, индола, сульфонида, а также с азид-ионом (Таблица 1-47).

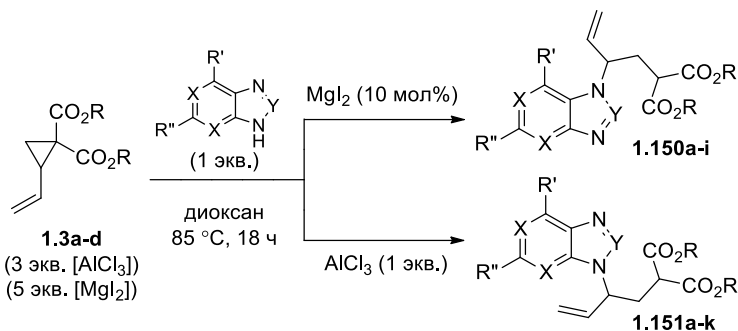
Таблица 1-47



Ниу и Гуо с сотрудниками разработали метод синтеза ациклических производных нуклеозидов на основе нуклеофильного раскрытия винилциклопропан-1,1-диэфиров **1.3a-e** пуринами [93]. Было найдено, что региоселективность процесса определяется используемым инициатором. Активация кислотами Льюиса направляет реакцию по пути 1,3-присоединения, причём катализ MgI₂ даёт N7-аддукты **1.150a-i**, тогда как использование AlCl₃ приводит к N9-аддуктам **1.151a-k** (Таблица 1-48). В присутствии каталитических количеств Pd₂(dba)₃-CHCl₃ реакция протекает по пути сопряжённого 1,5-присоединения с образованием N9-аддуктов **1.52a-k** (Таблица 1-49).

Восстановление продуктов **1.151** и **1.152** позволяет получать структурные аналоги ациклических нуклеозидов **1.153** и **1.154**, например, пенцикловира и фамцидовира, проявляющих анти-ВИЧ активность (Схема 1-38).

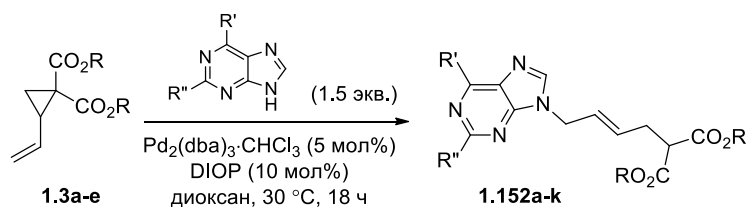
Таблица 1-48



1.150	R	R'	R''	Выход [%]
X = N, Y = CH				
a	Et	Cl	H	72
b	Me	Cl	H	84
c	<i>i</i> -Pr	Cl	H	64
d	<i>t</i> -Bu	Cl	H	41
e	Me	I	H	31
f	Me	Cl	Cl	33
X = CH, Y = N				
g	Et	H	H	82
X = CH, Y = CH				
h	Et	H	H	88
X = CH, Y = CMe				
i	Et	H	H	71

1.151	R	R'	R''	Выход [%]
X = N, Y = CH				
a	Et	Cl	H	79
b	Me	Cl	H	87
c	<i>i</i> -Pr	Cl	H	67
d	<i>t</i> -Bu	Cl	H	63
e	Me	I	H	44
f	Et	OEt	H	48
g	Et	<i>N</i> -Pip	Cl	89
h	Et	<i>c</i> -Pent	H	62
i	Et	9-Phen	H	82
X = CH, Y = CH				
j	Et	H	H	61
X = CH, Y = N				
k	Et	H	H	87

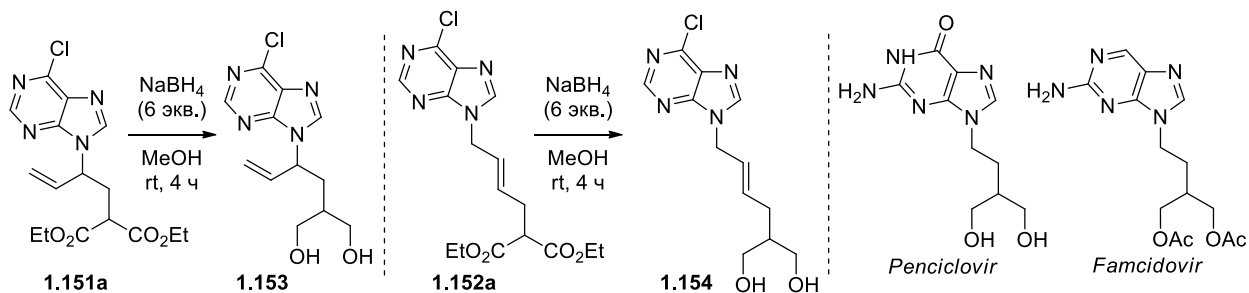
Таблица 1-49



1.152	R	Выход [%]
R' = Cl, R'' = H		
a	Et	82
b	Me	82
c	<i>i</i> -Pr	75
d	<i>t</i> -Bu	56
e	CF ₃ CH ₂	37
R' = 9-Phen, R'' = H		
f	Et	69

1.152	R	R'	R''	Выход [%]
g	Me	I	H	63
h	Et	<i>n</i> -PrS	H	92
i	Et		Cl	67
j	Et		Cl	89
k	Et		Cl	51

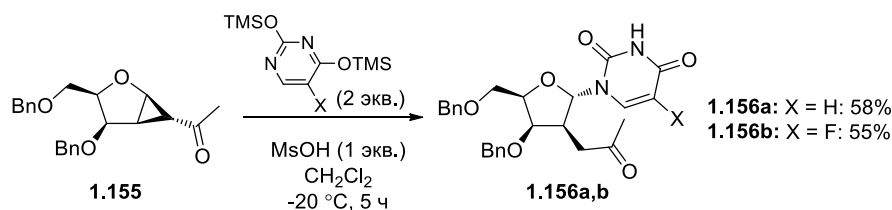
Схема 1-38



1-4.4. Раскрытие пиридинами

Ещё один подход к структурным аналогам нуклеозидов был разработан Шао с сотрудниками [94]. Метод основан на взаимодействии циклопропанной ликсозы **1.155** с пиридинами, приводящем к нуклеозидам **1.156a,b** (Схема 1-39). Описанная реакция протекает в мягких условиях при дополнительной кислотной активации циклопропана **1.155**.

Схема 1-39

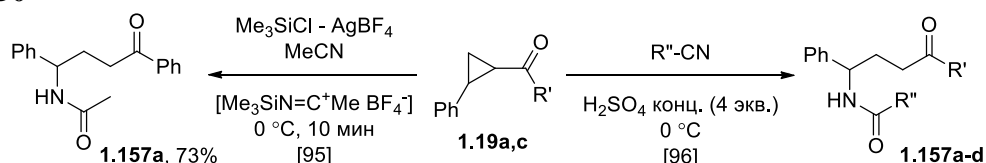


1-5. Раскрытие нитрилами (реакция Риттера)

Активированные циклопропаны способны выступать в качестве алкилирующих агентов в реакции Риттера с нитрилами, давая функционализированные амиды. В качестве инициаторов данной реакции могут быть использованы как сильные, так и слабые кислоты Льюиса в зависимости от активности исходного циклопропана.

Палумбо с сотрудниками разработали реагент на основе триметилсиллхлорида, борфторида серебра и ацетонитрила для проведения раскрытия ДА циклопропанов в мягких условиях [95]. Эффективность реагента была продемонстрирована на примере раскрытия кетциклопропана **1.19a** в ациклический амид **1.157a** (Таблица 1-50).

Таблица 1-50



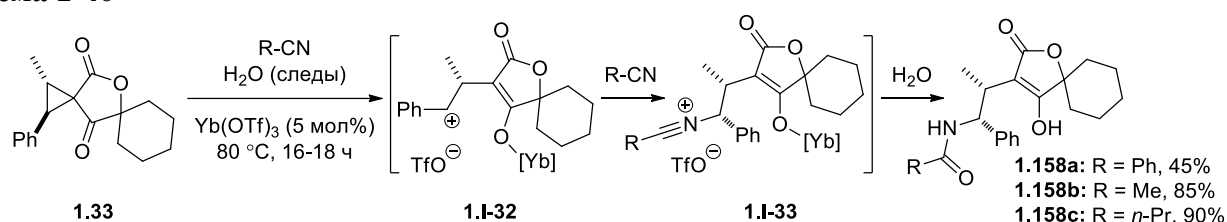
1.157	R''	t [ч]	Выход [%]
1.19a: R' = Ph			
a	Me	6	64
b	Vinyl	5	55

1.157	R''	t [ч]	Выход [%]
1.19c: R' = Me			
c	Me	6	55
d	Vinyl	5	45

Группой Ванкара было найдено, что аналогичное раскрытие кетоциклопропанов **1.19a,c**, приводящее к амидам **1.157a-d**, может быть проведено в присутствии концентрированной серной кислоты [96].

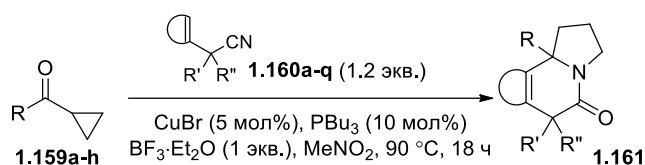
Шоберт с сотрудниками показали [33], что спироактивированные ДА циклопропаны **1.33** вступают в реакцию с нитрилами при катализе трифлатом иттербия(III) – кислоты Льюиса средней силы (Схема 1-40). Предполагаемый механизм включает координацию кислоты Льюиса по акцепторной группе **1.33** и раскрытие трёхчленного цикла с образованием интермедиата **1.I-32**. Последующая атака нитрилом плоского карбокатионного центра в **1.I-32** со стерически менее загруженной стороны приводит к (*R*,R**)-ацетидамам **1.158a-c**.

Схема 1-40



Недавно в группе Джанга был разработан эффективный синтетический подход к производным индолизина **1.161**, который основан на домино-реакции между кетоциклопропанами **1.159a-h** и бензонитрилами **1.160a-q**, содержащими электронодонорные (гетеро)ароматические заместители (Таблица 1-51) [97]. Было показано, что реакция протекает через промежуточное образование амида **1.I-34** по Риттеру с последующей γ -лактамизацией в **1.I-35** и электрофильным ароматическим замещением (Схема 1-41).

Таблица 1-51



	R', R'' = H, X = H				R = Ph, X = H		
	R	Выход [%]	R	Выход [%]	R'	R''	Выход [%]
	Ph	80	3-CF ₃ C ₆ H ₄	85			
	4-FC ₆ H ₄	85	3-FC ₆ H ₄	70			
	4-ClC ₆ H ₄	84	3-ClC ₆ H ₄	66			
	4-MeC ₆ H ₄	72	1-Naph	55			
	R', R'' = H, X = Br						
	Ph	69	4-FC ₆ H ₄	70			
	R', R'' = H, X = H				R = Ph, X = H		
	R	Выход [%]		R'	R''	Выход [%]	
	Ph	84		Me	H	76	

	4-FC ₆ H ₄	90	Me	Me	71
	4-ClC ₆ H ₄	84	Allyl	Allyl	60

	R', R'' = H, X = H			
	R	Выход [%]	R	Выход [%]
	Ph	72	4-ClC ₆ H ₄	60

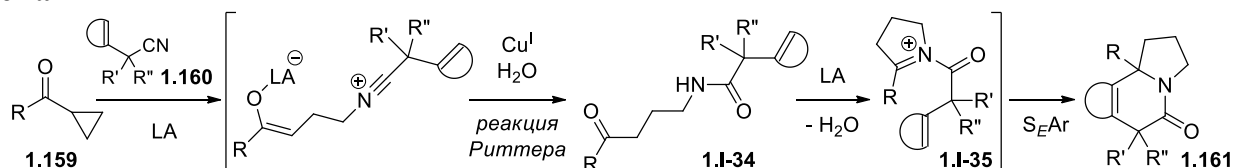
R', R'' = H, X = Cl	
R	Выход [%]
Ph	55

	Выход [%]
	57

	Выход [%]
	40

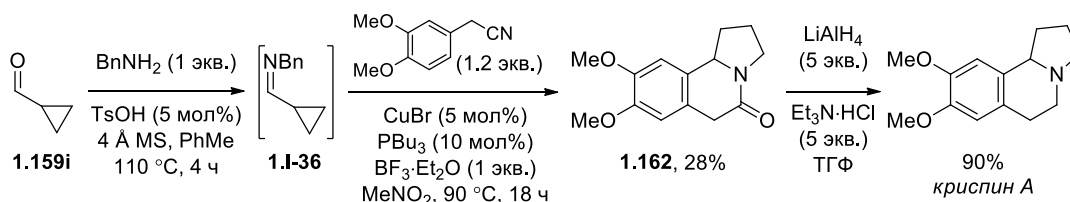
	Выход [%]
	66

Схема 1-41



Разработанный метод был положен в основу трёхстадийного синтеза алкалоида криспина А, проявляющего противораковые свойства (Схема 1-42).

Схема 1-42

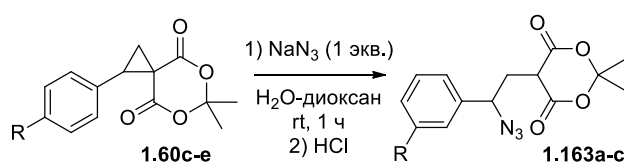


1-6. Раскрытие азид-ионом

Раскрытие активированных циклопропанов азид-ионом представляет собой удобный синтетический подход к органическим азидам с 1,3-расположением азидной функции и акцепторной группы.

Первый пример такой реакции был описан Бернабе с сотрудниками в середине 80-ых годов прошлого века [45]. Было показано, что спироактивированные ДА циклопропаны **1.60с-е** под действием азидата натрия в водно-диоксановой среде легко дают продукты нуклеофильного раскрытия трёхчленного цикла азид-ионом **1.163а-с** (Таблица 1-52).

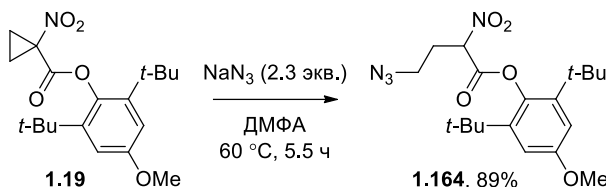
Таблица 1-52



1.60	1.163	R	Выход [%]
d	a	H	87
c	b	MeO	78
e	c	O ₂ N	80

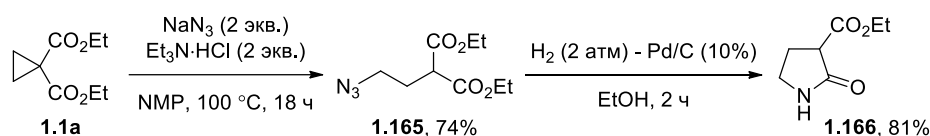
Зеебах с сотрудниками провели аналогичную реакцию с участием циклопропаннитроэфира **1.19** [27]. В этом случае полная конверсия **1.19** в ациклический азид **1.164** достигается в более жёстких условиях при нагревании реакционной смеси в ДМФА в течение 5.5 ч (Схема 1-43).

Схема 1-43



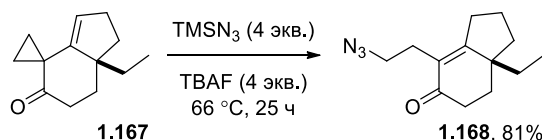
Линдстром и Крукс предложили условия, позволяющие проводить раскрытие менее реакционноспособного диэфира **1.1a** в ациклический азидомалонат **1.165** [98]. Реакцию **1.1a** с азидом натрия проводили при длительном нагревании реакционной смеси в *N*-метилпирролидоне (NMP) с присутствием гидрохлорида триэтиламина в качестве источника протонов для смещения равновесия в сторону образования продукта **1.165** (Схема 1-44). В отсутствие Et₃N·HCl конверсии **1.1a** в **1.165** не происходит. Восстановление азида **1.165** сопровождается γ -лактамизацией с образованием пирролидона **1.166**.

Схема 1-44



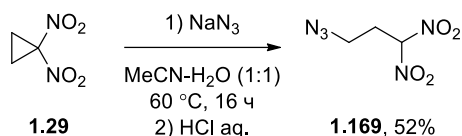
Аубе с коллегами показали, что источником азид-иона для раскрытия активированных циклопропанов может служить триметилсилилазид [99]. Так, при разработке тотального синтеза алкалоида (+)-аспидоспермидина было показано, что кетоциклопропан **1.167** легко раскрывается под действием эквимольной смеси триметилсилилазида и фторида тетрабутиламмония, давая азид **1.168** (Схема 1-45). Лёгкость нуклеофильного раскрытия **1.167** авторы [99] связывают с высокой устойчивостью промежуточно образующегося енолят-иона.

Схема 1-45



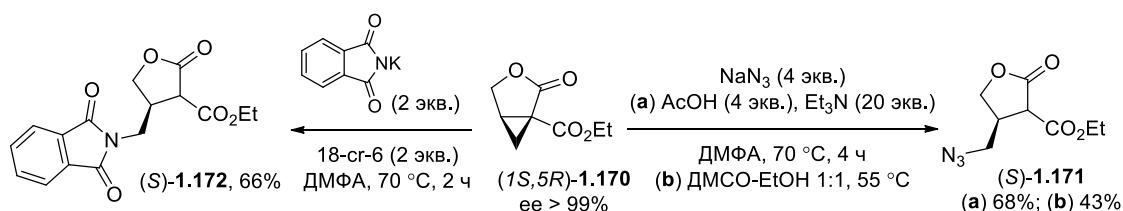
Реакция динитроциклопропана **1.29** с азидом натрия приводит к стабильной соли γ -азидодинитропропана, которая только после подкисления даёт соответствующий динитроазидпропан **1.169** (Схема 1-46) [32].

Схема 1-46



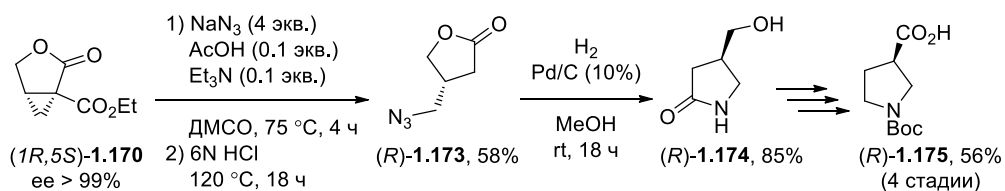
Группой Ли был разработан подход к оптически активным β -замещённым γ -бутиролактонам, которые образуются в результате нуклеофильного раскрытия энантиомерно чистого циклопропана **1.170** [100]. Было показано, что раскрытие **1.170** азид-ионом в отсутствие источника протонов приводит к азидометилзамещённому γ -бутиролактону **1.171** с более низким выходом (условия **b**), чем при добавлении кислоты (условия **a**) (Схема 1-47). Аналогично протекает раскрытие **1.170** при использовании фталимида калия в качестве источника *N*-нуклеофила.

Схема 1-47



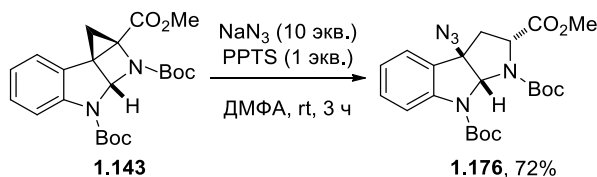
На основании разработанной реакции Ли предложил метод синтеза оптически чистого *N*-Вос- β -пролина **1.175** (Схема 1-48) [101].

Схема 1-48



Нуклеофильное раскрытие высоко напряженного ДА циклопропана **1.143** азид-ионом в азидопирролоиндолин **1.176** проходит в очень мягких условиях при комнатной температуре (Схема 1-49) [90]. В качестве источника протонов в данной реакции был использован *para*-толуолсульфонат пиридиния (PPTS).

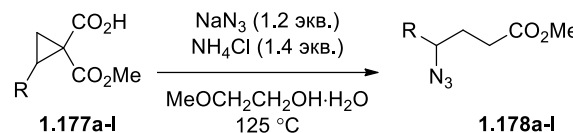
Схема 1-49




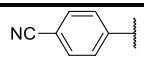

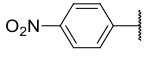
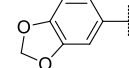
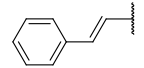
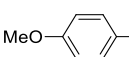
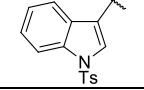
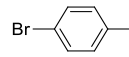

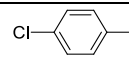

Керр с коллегами разработали удобный синтетический подход к γ -азидобутиратам **1.178a-l** – предшественникам производных γ -аминомасляной кислоты [102]. Метод основан на

домино-реакции, включающей нуклеофильное раскрытие циклопропанкарбоновых кислот **1.177a-l** азид-ионом с последующим декарбоксилированием (Таблица 1-53). Было найдено, что аналогичные циклопропан-1,1-диэфиры не вступают в реакцию с азидом натрия в изученных условиях.

Таблица 1-53

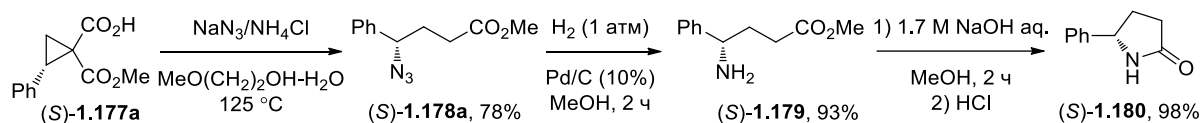


1.177a-l $\xrightarrow[\text{MeO(CH}_2)_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O, 125 }^\circ\text{C}]{\text{NaN}_3 (1.2 \text{ экв.}), \text{NH}_4\text{Cl} (1.4 \text{ экв.})}$ **1.178a-l**

1.178	R	t [ч]	Выход [%]	1.178	R	t [ч]	Выход [%]
a		2	78	g		2	56
b		2	76	h		2	46
c		0.5	87	i		2	78
d		0.5	95	j		2	58
e		2	62	k		2	79
f		2	60	l		2	63

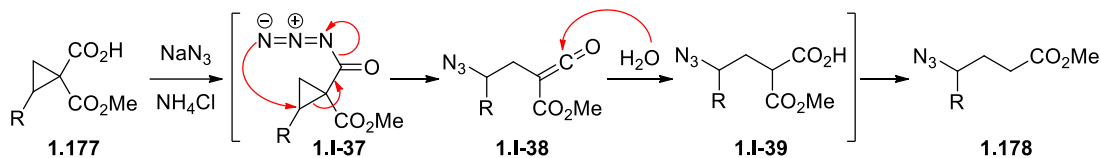
Было показано, что при использовании оптически активного циклопропана (*S*)-**1.177a** реакция протекает с полным сохранением оптической информации, при этом конфигурация стереоцентра не изменяется. Для определения абсолютной конфигурации стереоцентра в **1.178a** был синтезирован описанный ранее оптически активный лактам **1.180** и проведено сопоставление углов вращения $[\alpha]_D$ (Схема 1-50).

Схема 1-50



Для объяснения полученных результатов авторами [102] был предложен механизм (Схема 1-51), включающий промежуточное образование ацилазида **1.I-37**, который претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку в кетен **1.I-38**. Гидролиз **1.I-38** и последующее декарбоксилирование **1.I-39** даёт азидомоноэфир **1.178**. Данный механизм согласуется с полученным стереохимическим результатом и объясняет инертность в этой реакции циклопропан-1,1-диэфиров.

Схема 1-51



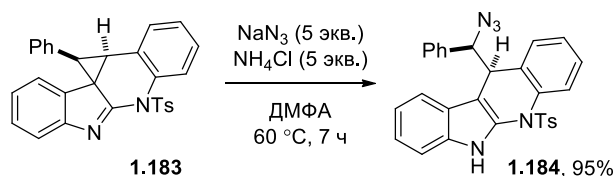
При введении в эту реакцию ДА циклопропанов **1.181**, которые содержат в *орто*-положении арильного заместителя алкинильный фрагмент, промежуточно образующиеся γ -азидобутираты **1.1-40** претерпевают внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение азидо-группы к тройной связи С-С, приводящее к трициклическим триазолам **1.182** (Таблица 1-54) [103].

Таблица 1-54

1.182	R	Выход [%]	1.182	R	Выход [%]
a	H	80	e		61
b		77	f		30
c		72	g		39
d		73	h		53

Активированный циклопропан **1.183**, в котором в качестве акцепторного заместителя выступает амидиновый фрагмент индолохинолиновой системы, претерпевает диастереоселективное раскрытие при действии эквимольной смеси $\text{NaN}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$ в азид **1.184** (Схема 1-52) [104]. В отличие от аналогичной реакции с участием циклопропанкарбоновых кислот **1.177** (Схемы 1-50, 1-51) раскрытие **1.183** происходит с обращением конфигурации стереоцентра исходного циклопропана, что указывает на S_N2 подобный механизм этой реакции.

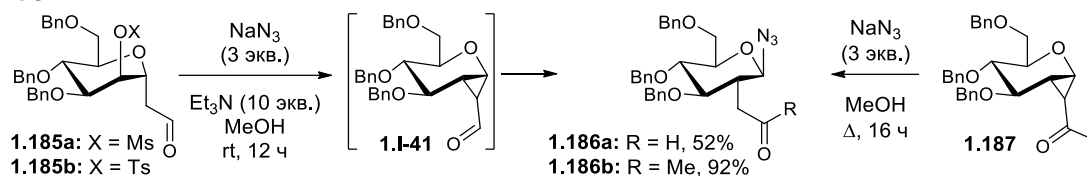
Схема 1-52



Нуклеофильное раскрытие активированных циклопропанов, аннелированных к глюкопиранозидному остатку, описано в работах Зоу [105, 106]. Раскрытие азид-ионом нестабильного циклопропанкарбальдегида **1.1-41**, который генерируется *in situ* из гликозидов **1.185a,b** в присутствии основания, происходит в мягких условиях при комнатной температуре и приводит к азиду **1.186a** (Схема 1-53). Аналогичный кетциклопропан **1.187** реагирует с азидом

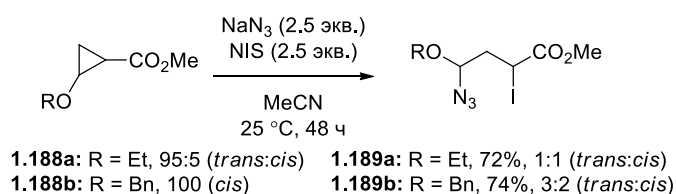
натрия только при длительном кипячении в метаноле, давая продукт **1.186b**. В обоих случаях раскрытие происходит стереоселективно с обращением конфигурации реагирующего стереоцентра.

Схема 1-53



Чандрасекаран с коллегами показали [107, 108], что алкоксициклопропанкарбоксилаты **1.188a-c** легко раскрываются под действием системы азид натрия-иодсукцинимид, давая γ -азидоидиды **1.189a-c** (Схема 1-54, Таблица 1-55). При этом только одновременная активация трёхчленного цикла сложноэфирной и алкокси-группами позволяет провести эту реакцию, в то время как замена донора или акцептора в **1.188** другими активирующими группами не приводит к положительным результатам. В частности, было найдено, что 2-алкил- и 2-арилциклопропан-1,1-диэфиры, а также алкоксизамещённые *гем*-дихлорциклопропаны инертны в изученных условиях.

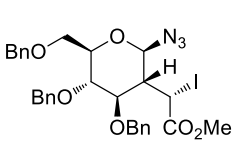
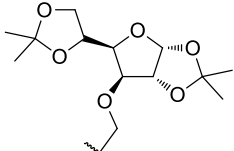
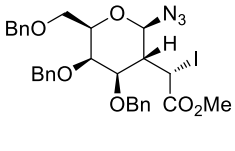
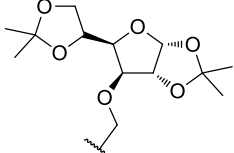
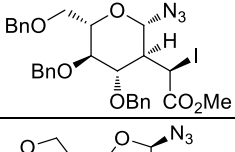
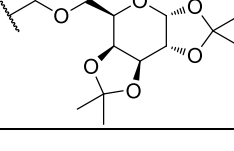
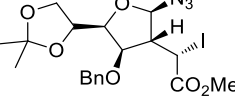
Схема 1-54



Для разработки синтетических подходов к псевдодисахаридам найденная реакция была распространена на ДА циклопропаны **1.188d-g**, содержащие углеводные фрагменты (Таблица 1-55). Сшивка со вторым углеводным остатком происходит в результате (3+2)-циклоприсоединения N_3 -группы в образующихся азидоидидах **1.189** к терминальным ацетиленам, и приводит к триазолам **1.190**.

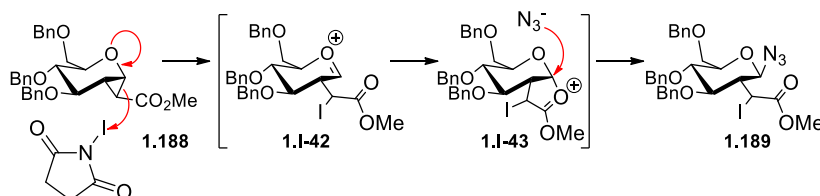
Таблица 1-55

1.188 1.189	<i>t</i> [ч]	1.189	Выход [%]	1.190	R'	Выход [%]
c	48		70	a		48

d	48		75	b		60 ^a
e	14		75	c		58 ^a
f	18		74	d		54 ^a
g	14		69	^a Выход 1.190 в двухстадийном синтезе исходя из циклопропана 1.188 .		

Авторы [107, 108] предполагают, что раскрытие циклопропанов **1.188** системой $\text{NaN}_3\text{-NIS}$ инициируется электрофильной атакой NIS, приводящей к интермедиату **1.1-42**, который трансформируется в более стабильный интермедиат **1.1-43** (Схема 1-55). Финальная стереоспецифичная атака азид-иона приводит к **1.189** с *транс*-расположением азидо-группы и иодацетатного заместителя.

Схема 1-55



Таким образом, на сегодняшний день наиболее изученными среди *N*-нуклеофилов в реакциях с активированными циклопропанами стали первичные, вторичные и третичные алифатические и ароматические амины. На основе этих реакций разработаны методы синтеза функционализированных алкиламинов как в рацемической, так и в оптически активной форме. В то же время примеры раскрытия циклопропанов другими *N*-нуклеофилами, среди которых и азид-ион, являются более редкими. Большинство таких процессов имеют ограничения по участвующим в реакции субстратам и описаны на единичных примерах.

ГЛАВА 2. Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом. Синтез *N*-гетероциклов (Обсуждение результатов)

Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день основными объектами исследования в реакциях с азид-ионом были электрофильные циклопропаны [27, 32, 91, 98]. Кроме того, опубликованы единичные примеры таких реакций с участием высоконапряжённых спироактивированных и каркасных циклопропанов [90, 99, 100, 104, 106]. При этом метода, основанного на S_N2 -подобном раскрытии ДА циклопропанов азид-ионом, до настоящего времени описано не было.

В синтетическом подходе к γ -азидоэфиром, недавно опубликованном Керром [102], циклопропанкарбоновые кислоты **1.177** реагируют с азид-ионом через промежуточное образование ацилазидов, которые претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку (Схема 1-51). Метод Чандрасекарана [107, 108] базируется на электрофильном раскрытии алкоксициклопропанкарбоксилатов **1.188** системой NIS/ NaN_3 (Схема 1-55). Оба метода имеют существенные ограничения, поскольку другие типы ДА циклопропанов, в том числе наиболее интенсивно изучаемые 2-замещённые 1,1-циклопропандикарбоксилаты, не реагируют с азид-ионом в этих условиях.

В то же время разработка общего метода нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом открывает синтетически простой путь к целому классу алифатических азидов, функционализированных карбонильными, карбоксильными, сложноэфирными, амидными, нитрильными, нитро-группами в качестве акцепторных заместителей и ароматическими, гетероароматическими, алкенильными, алкильными, алкоксильными группами в качестве доноров. Такая функционализация наделяет данные соединения широкими синтетическими возможностями реагентов для синтеза органических соединений разнообразных классов.

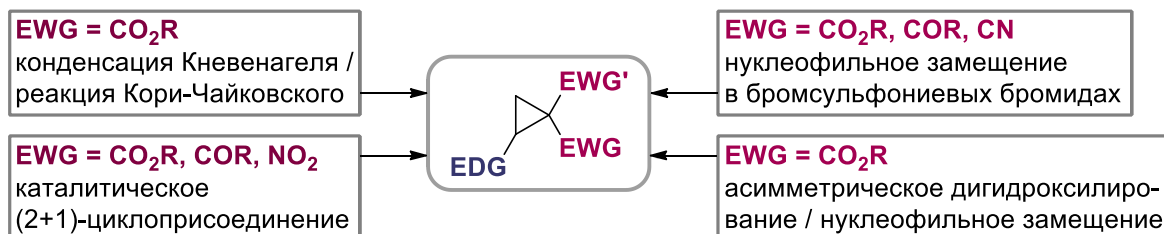
В связи с этим, в рамках настоящей работы было проведено обширное исследование нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, активированных различными донорными и акцепторными заместителями, азид-ионом, найдены оптимальные условия реакции, и разработан общий метод синтеза полифункционализированных алкилазидов как в рацемической, так и в оптически активной форме (Схема 2-1) [109]. Более того, был продемонстрирован высокий синтетический потенциал полученных соединений. С этой целью были разработаны подходы к разнообразным пяти-, шести-, семичленным *N*-гетероциклам и их полициклическим производным, в том числе природным и синтетическим физиологически активным соединениям. В основу разработанных подходов были положены реакции

Штаудингера, аза-Виттига, Михаэля, нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, (3+2)-циклоприсоединения.

Схема 2-1

Стратегия работы

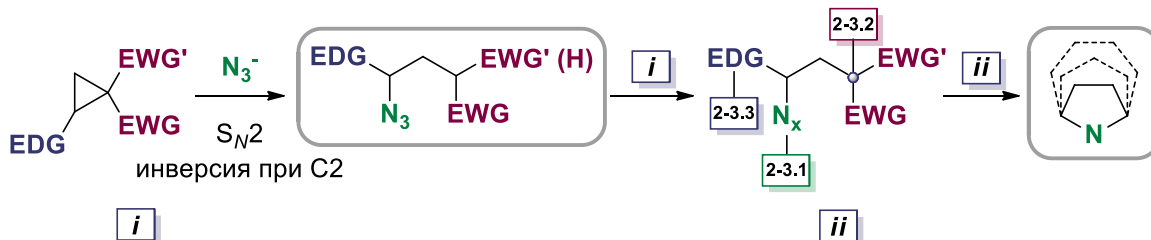
2-1) Синтез исходных ДА циклопропанов



EWG - электроноакцепторная группа
EDG - электронодонорная группа
 (арил, гетарил, алкенил)

2-2) Стереоспецифическое нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов азид-ионом

2-3) Полифункционализированные алкилазиды в синтезе *N*-гетероциклов



2-3.1) реакция Штаудингера

2-3.2) нуклеофильное замещение / присоединение

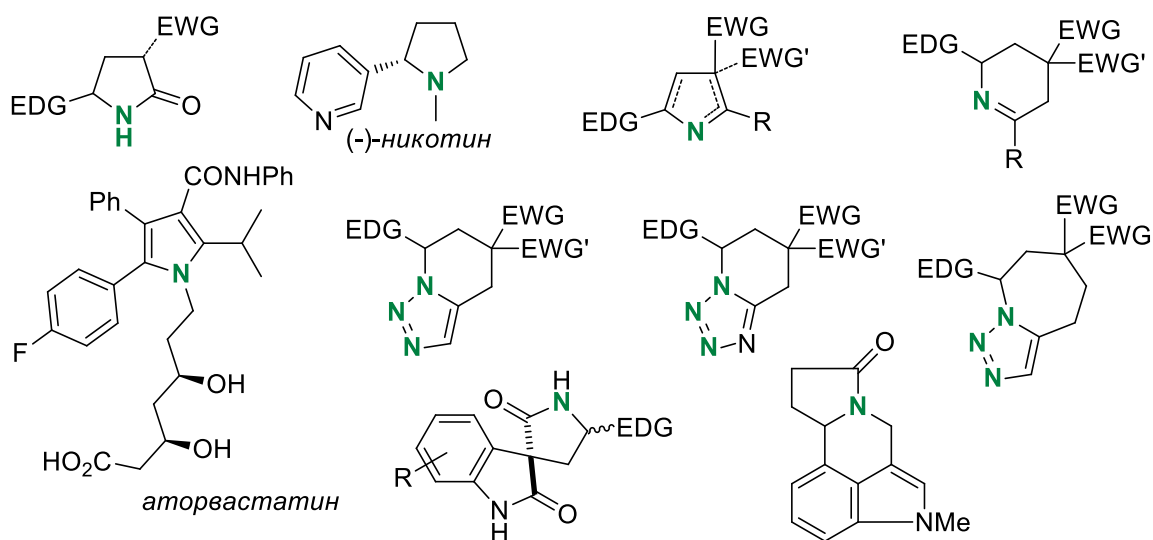
2-3.3) электрофильное ароматическое замещение

• γ -лактамизация

• реакции Штаудингера / аза-Виттига

• (3+2)-циклоприсоединение

Примеры синтезированных в работе *N*-гетероциклов



2-1. Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов

Основными объектами исследования в данной работе стали диэфиры 2-арил-, 2-(гетарил)- и 2-(алкенил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **2.4a-aa**, которые являются типичными представителями ДА циклопропанов, в последнее время активно используемых в органическом синтезе [1–3, 5]. Циклопропаны **2.4a-aa** были синтезированы нами по удобной двухстадийной схеме исходя из ароматических альдегидов **2.1a-z** и малонатов **2.2a,b** (Схема 2-2). На первой стадии синтеза альдегиды **2.1** вводились в реакцию Кнёвенагеля с малоновыми эфирами **2.2a,b**, приводящую к алкенам **2.3a-aa**, из которых в условиях реакции метиленового переноса с участием метилица диметилсульфония (реакция Кори-Чайковского) были получены целевые ДА циклопропаны **2.4a-aa** [110, 111]. Данный метод синтеза циклопропанов отличается простотой, эффективностью, масштабируемостью и не требует применения дорогостоящих реагентов и катализаторов. Кроме того, он позволяет широко варьировать (гетеро)ароматические и алкенильные заместители в конечных циклопропанах **2.4** благодаря возможности использования в реакции Кнёвенагеля разнообразных коммерчески доступных или легко синтезируемых альдегидов **2.1**.

N-Оксид **2.4q** был получен окислением (3-пиридил)циклопропана **2.4p** *meta*-хлорпербензойной кислотой в кипящем хлороформе (Схема 2-3). Стоит отметить, что малый цикл при этом не затрагивается и реакция идет с хорошим выходом. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C *N*-оксида **2.4q**, по сравнению со спектрами исходного 3-пиридилпроизводным **2.4p**, является смещение сигналов атомов углерода и водорода ароматического кольца в более сильное поле. В первую очередь, это касается сигналов СН-групп, находящихся в *ortho*-положениях к азоту пиридинового заместителя. Так, сигналы данных фрагментов проявляются в спектрах ЯМР ^1H соединения **2.4p** при δ_{H} 8.48 и 8.51 м.д., а соединения **2.4q** – при δ_{H} 8.04 и 8.07 м.д. Такая же тенденция наблюдается в спектре ЯМР ^{13}C : δ_{C} 148.7 и 150.4 м.д. для **2.4p**; δ_{C} 138.0 и 139.4 м.д. – для **2.4q**.

Схема 2-2

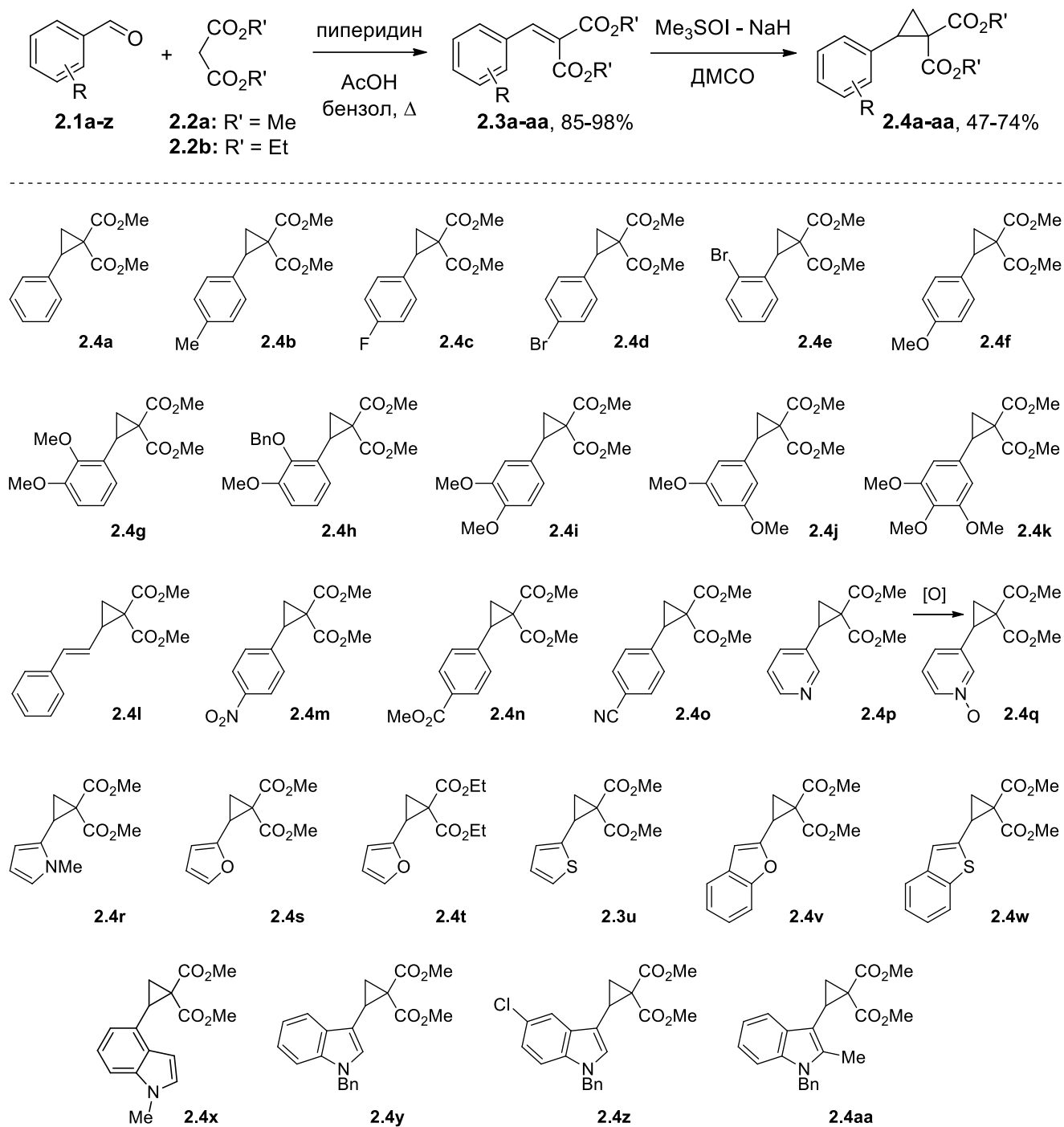
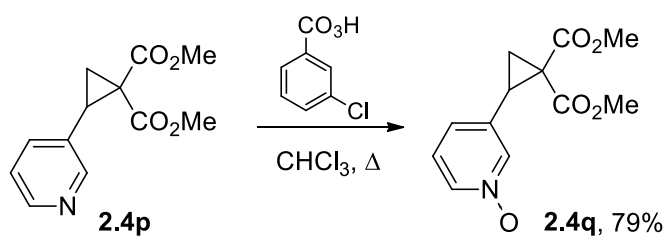


Схема 2-3



Кроме того, в работе были использованы представители других типов ДА циклопропанов, содержащих в качестве акцепторных заместителей карбонильные, нитрильные, нитро-группы. Дикетциклопропан **2.4ab** удалось синтезировать аналогичным описанному выше способом с использованием синтетической последовательности: конденсация Кнёвенагеля / реакция Кори-Чайковского (Схема 2-4). Однако использование того же метода для синтеза других карбонилсодержащих ДА циклопропанов оказалось невозможным, поскольку было установлено, что реакция электрофильных алкенов – эфиров 2-бензилиден-3-оксобутановой кислоты – с метилидом диметилсульфоксония приводит к соответствующим дигидрофуранам [112]. Поэтому кетциклопропаны **2.4ac,ad**, а также нитроэфир **2.4ae** и тетразамещенный циклопропан-1,1-дикарбоксилат **2.4af** были синтезированы нами по реакции Rh(II)-катализируемого (2+1)-циклоприсоединения с участием диазосоединений **2.5a-d** и нуклеофильных алкенов **2.6a,b** (Таблица 2-1) [113]. Диазопроизводные **2.5a-d** были получены из соответствующих эфиров **2.2a,d-f** по реакции диазопереноса с тозилазидом.

Схема 2-4

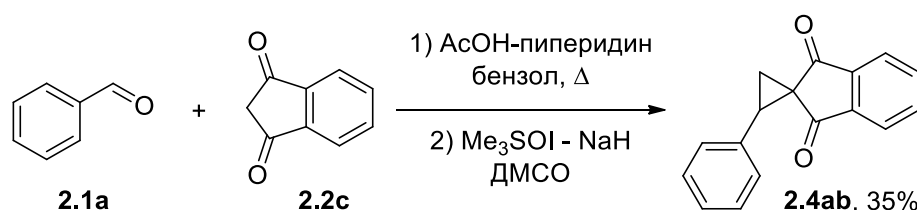
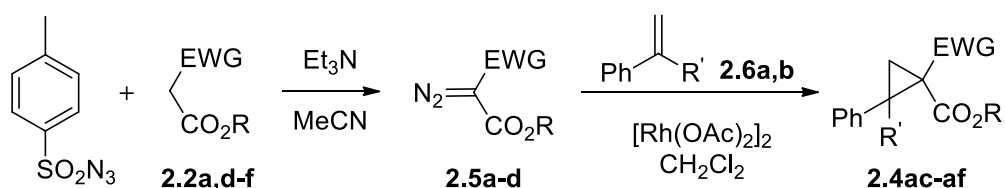


Таблица 2-1



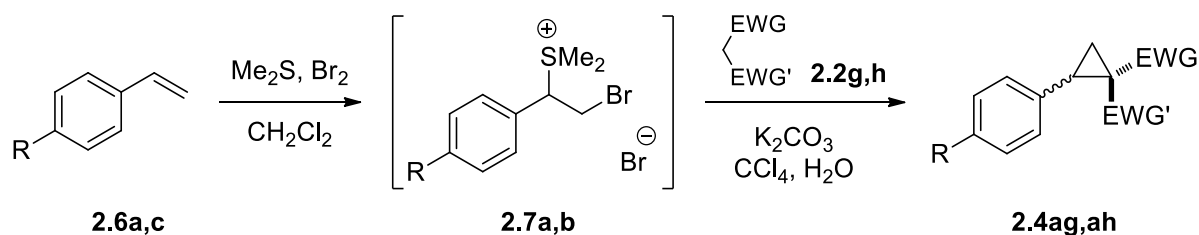
2.2	2.4	EWG	R	R'	Выход [%]
d	ac	C(O)Me	Me	H	65
e	ad	C(O)Me	Et	H	67

2.2	2.4	EWG	R	R'	Выход [%]
f	ae	NO ₂	Et	H	53
a	af	CO ₂ Me	Me	Ph	55

Альтернативный подход, основанный на взаимодействии бромсульфониевых бромидов **2.7a,b** с метиленовыми компонентами **2.2g,h**, был применен для синтеза ДА циклопропанов **2.4ag,ah** (Таблица 2-2). В случае кетопроизводного **2.4ah** стандартная методика [114] была модифицирована: использовался большой избыток изобутирилацетата, а реакция проводилась при нагревании. Это позволило получить целевой циклопропан **2.4ah** с умеренным выходом.

Однако использование других подходов к синтезу ДА циклопропанов оказалось в данном случае безуспешным.

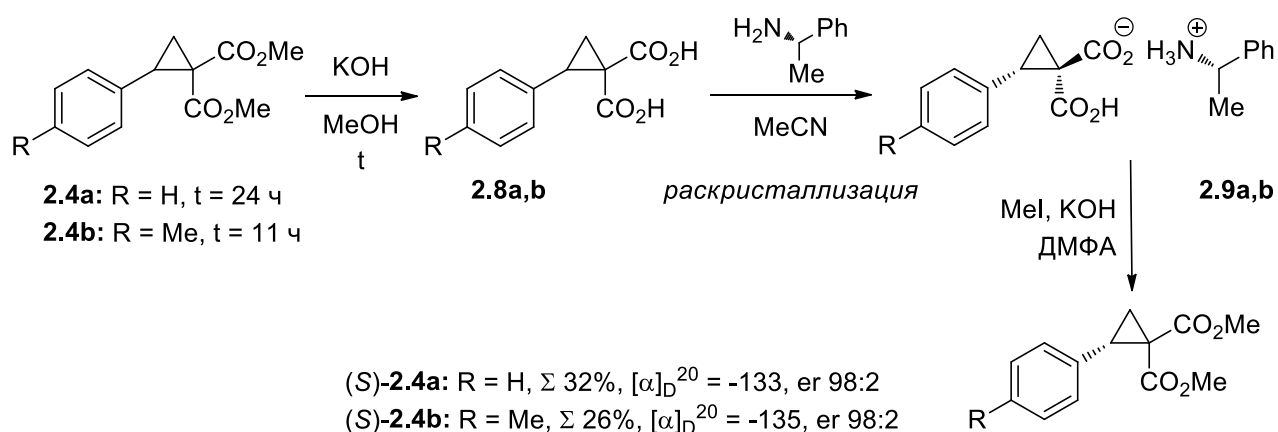
Таблица 2-2



2.2	2.4	EWG	EWG'	R	Выход [%] (две стадии)
g	ag	CN	CN	H	77
h	ah	C(O)Pr ⁱ	CO ₂ Et	F	36

Синтез оптически активных циклопропанов (*S*)-**2.4a,b** был проведён по методу, описанному Джонсоном [115], и включал гидролиз рацемических диэфиров (\pm)-**2.4a,b** до соответствующих дикарбоновых кислот **2.8a,b**, получение их диастереомерных солей **2.9a,b** в реакции с (*S*)-1-фенилэтиламин и раскристаллизацию последних (Схема 2-5). При этом методика, описанная для синтеза оптически активного 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (*S*)-**2.4a** [115], была модифицирована нами при получении *para*-толилпроизводного (*S*)-**2.4b** [116]. В частности, было уменьшено время гидролиза (\pm)-**2.4b**, что позволило избежать лактонизации. Циклопропан (*S*)-**2.4b** был получен с энантиомерным избытком 96% (Рис. 2-1).

Схема 2-5



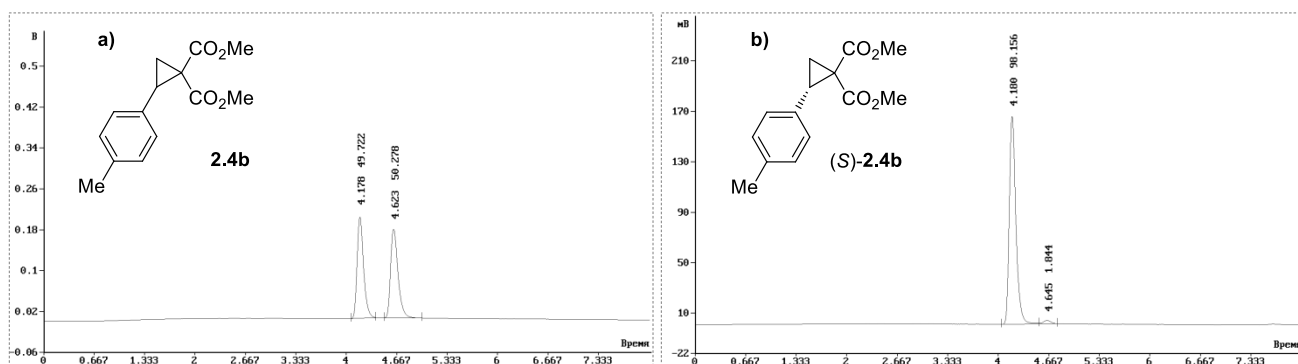


Рис. 2-1. ВЭЖХ-анализ образцов циклопропана **2.4b**: **a)** рацемического и **b)** энантимерно обогащённого [(*S*)/(*R*)-**2.4b** – 98:2].

Оптически активный ДА циклопропан (*S*)-**2.4p** был синтезирован с использованием метода каталитического асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу [117, 118]. Для этого 3-винилпиридин обрабатывали смесью AD-mix- β (Схема 2-6); образующийся в результате оптически активный диол (*R*)-**2.10** превращали в димезилат (*R*)-**2.11**, который в реакции с малонатом **2.2a** давал циклопропан (*R*)-**2.4p**. Определённое хроматографически соотношение энантимеров (*R*)/(*S*)-**2.4p** составило 73:27 (Рис. 2-2).

Схема 2-6

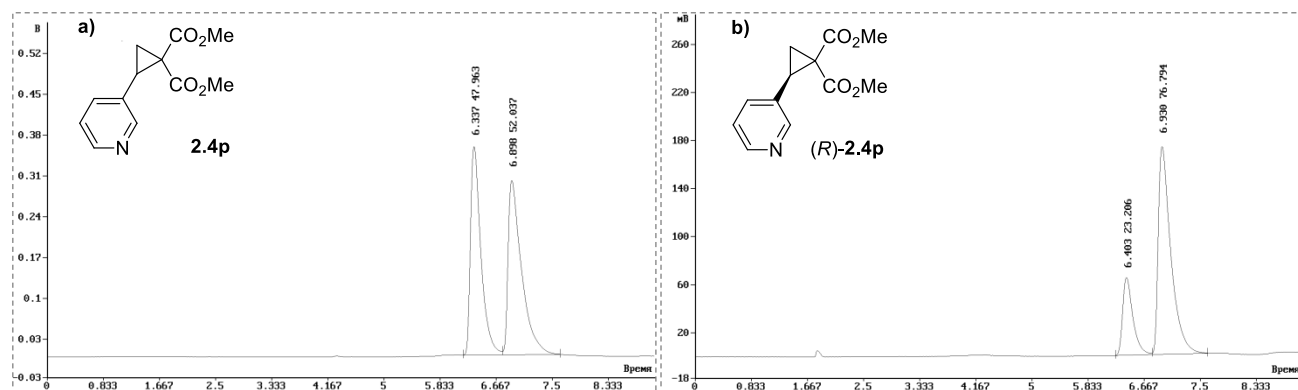
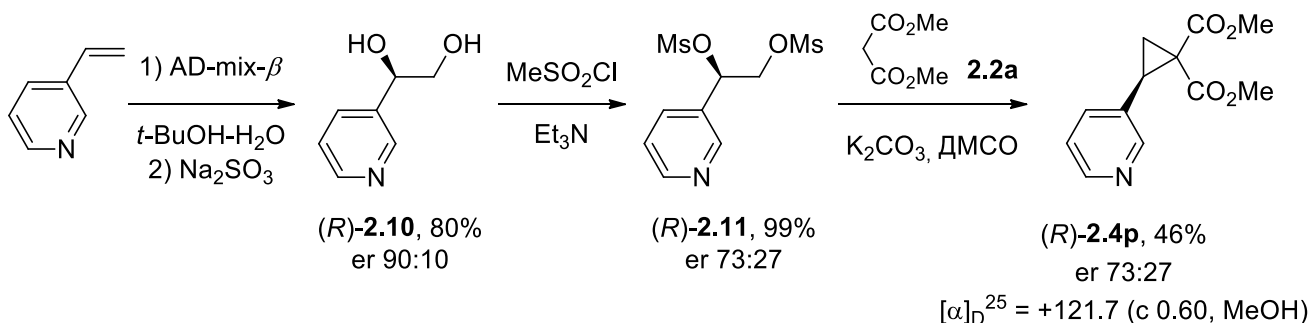


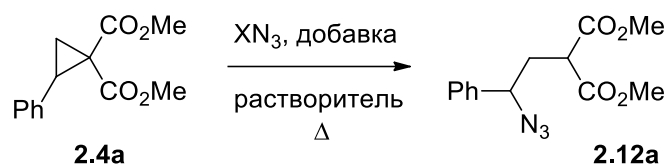
Рис. 2-2. ВЭЖХ-анализ образцов циклопропана **2.4p**: **a)** рацемического и **b)** энантимерно обогащённого [(*R*)/(*S*)-**2.4p** – 73:27].

2-2. Стереоспецифическое нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом

2-2.1. Разработка метода нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом

При поиске оптимальных условий проведения реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом мы опирались на известные принципиальные факторы, влияющие на успех реакций с участием ДА циклопропанов. С одной стороны, в большинстве превращений ДА циклопропанов требуется их активация кислотами Льюиса [1–5, 8, 9, 12, 13]. С другой стороны, раскрытие активированных циклопропанов нуклеофилами рассматривается как S_N2 -подобный процесс, где уходящая группа – это стабилизированный электроноакцепторными заместителями карбанион. В связи с этим, мы изучили возможность раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом на модельном субстрате **2.4a** как в условиях активации кислотами Льюиса, так и в условиях, типичных для S_N2 -реакций (Таблица 2-3).

Таблица 2-3



Опыт	XN ₃ (экв.)	Добавка (экв.)	Растворитель	T [°C]	t [ч]	Выход ^a [%]
1	TMSN ₃	-	PhCl	131	8	-
2	TMSN ₃ (3)	TMSOTf (1.2)	PhCl	131	8	40
3	TMSN ₃ (3)	TMSOTf (3)	PhCl	131	10	60
4	TMSN ₃ (3)	TMSOTf (3.5)	PhCl	131	10	66
5	NaN ₃ (2)	-	DMF	100	4	15
6	NaN ₃ (2)	Et ₃ N·HCl (2)	DMF	50	4	0
7	NaN₃ (2)	Et₃N·HCl (2)	DMF	100	4	96
8	NaN ₃ (1)	Et ₃ N·HCl (1)	DMF	100	9	90
9	NaN ₃ (2)	Et ₃ N·HCl (2)	DMSO	100	4	94
10	NaN ₃ (2)	NH ₄ Cl (2)	DMF	100	4	86

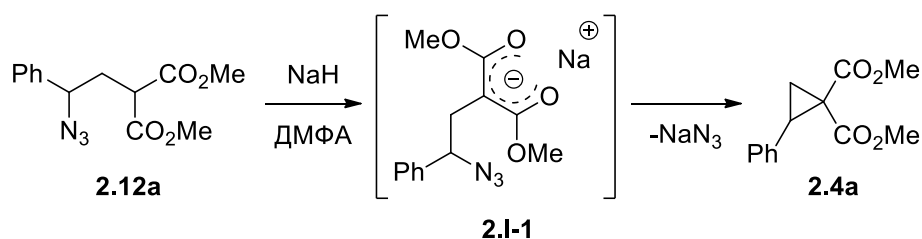
^a Выход определён по спектрам ЯМР ¹H.

В качестве кислоты Льюиса мы использовали триметилсилилазид (TMSN₃), который, согласно литературным данным, способен выполнять двойную роль: активатора ДА циклопропана и источника азид-иона [99]. Тем не менее, модельный циклопропан **2.4a** оказался инертен в данном случае, даже в условиях продолжительного кипячения в хлорбензоле (Таблица 2-3, опыт 1). Мы предположили, что данный результат связан с недостаточной активностью TMSN₃ как кислоты Льюиса и решили использовать двойную систему TMSOTf-

TMSN₃, которая позволила конвертировать циклопропан **2.4a** в целевой азид **2.12a** (Таблица 2-3, опыты 2-4). При подборе количества и соотношения используемых реагентов было установлено, однако, что максимальный выход азида **2.12a** в данных условиях не превышает 66% (Таблица 2-3, опыт 4).

При использовании азидата натрия в ДМФА – типичной системы для проведения S_N2 реакций – конверсия циклопропана **2.4a** в продукт **2.12a** составила лишь 15% (Таблица 2-3, опыт 5). Дальнейшие исследования показали, что ни избыточные количества используемого азидата натрия, ни продолжительное нагревание не приводят к увеличению конверсии **2.4a** в **2.12a**. Данные результаты позволили предположить, что раскрытие ДА циклопропана азид-ионом в изучаемых условиях обратимо. Для того чтобы проверить гипотезу об обратимости реакции, мы выделили целевой азид **2.12a** в индивидуальном виде и обработали его гидридом натрия в сухом ДМФА, необратимо сгенерировав малонат-анион **2.I-1** (Схема 2-7). После нагревания данной реакционной смеси и последующей водной обработки нами была получена смесь циклопропан **2.4a** – азид **2.12a** в соотношении примерно 85:15, что подтверждает наличие равновесия. В то время как высокая нуклеофильность азид-иона является хорошо известным фактом, его способность выполнять функцию уходящей группы в S_N2 процессах – редкий пример в органической химии.

Схема 2-7

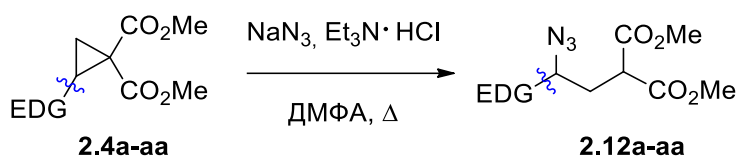


Для того чтобы преодолеть проблему обратимости взаимодействия азид-иона с циклопропаном **2.4a**, мы решили проводить реакцию в присутствии солей третичных аминов (Et₃N·HCl) или аммонийных солей (NH₄Cl), способных протонировать промежуточно образующийся малонат-анион **2.I-1**, тем самым выводя его из равновесия. Оптимизация условий реакции проводилась нами при варьировании количества источника азид-иона/протона, температуры, продолжительности реакции (Таблица 2-3, опыты 6-10). Использование ДМСО вместо ДМФА существенно не влияет на эффективность процесса (Таблица 2-3, опыт 9), в то время как замена гидрохлорида триэтиламина на хлорид аммония приводит к уменьшению выхода целевого соединения **2.12a** на 10% (Таблица 2-3, опыт 10). Максимальный выход азида **2.12a** – 96% – был получен нами при нагревании смеси

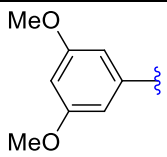
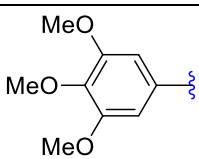
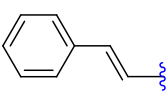
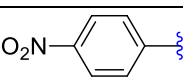
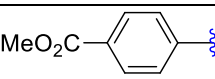
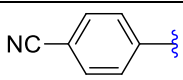
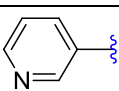
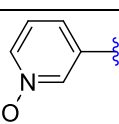
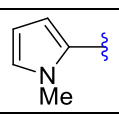
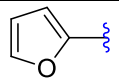
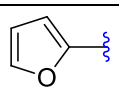
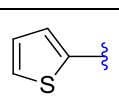
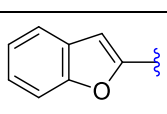
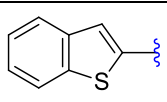
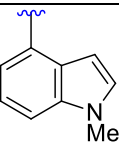
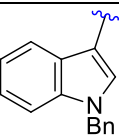
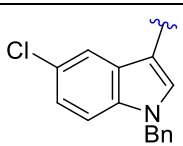
циклопропан **2.4a** - NaN_3 - $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ в соотношении 1:2:2 в ДМФА при 100 °С в течение 4 ч (Таблица 2-3, опыт 7).

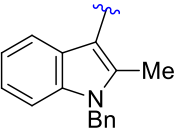
Подобрав оптимальные условия проведения нуклеофильного раскрытия циклопропана **2.4a** азид-ионом, мы распространили эту реакцию на широкий круг 1,1-циклопропандикарбоксилатов **2.4b-aa** с различными арильными, гетарильными и алкенильными заместителями в качестве донорной группы и синтезировали серию алкилазидов **2.12b-aa** с хорошими выходами (Таблица 2-4). Отметим, что все синтезированные азиды **2.12a-aa** ранее не были описаны.

Таблица 2-4



2.4 2.12	EDG	t [ч]	T [°C]	Выход [%]	Сигналы метиновых групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C δ_{H} [м.д.] (J_{HH} [Гц]) { δ_{C} [м.д.] (J_{CH} [Гц])}	
					CHN_3	$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$
a		4	100	88	4.55 (дд, 3J 8.2, 6.5) {63.9}	3.55 (дд, 3J 7.7, 6.7) {48.7}
b		5	100	81	4.52 (дд, 3J 8.9, 5.9) {63.6 (144)}	3.54 (дд, 3J 8.0, 6.5) {48.6 (133)}
c		8	100	73	4.55 (дд, 3J 8.1, 6.5) {63.2 (143)}	3.51–3.56 (м) {48.6 (133)}
d		7	100	78	4.52–4.55 (м) {63.3 (142)}	3.51–3.54 (м) {48.5 (132)}
e		10	100	71	5.11 (дд, 3J 9.5, 4.6) {62.5 (144)}	3.61 (дд, 3J 8.5, 5.9) {48.6 (133)}
f		4	100	77	4.50 (дд, 3J 9.0, 5.9) {63.4 (142)}	3.52 (дд, 3J 7.9, 6.6) {48.7 (135)}
g		4	100	85	5.01 (дд, 3J 9.2, 5.5) {57.6 (143)}	3.56 (дд, 3J 8.1, 6.5) {48.8 (133)}
h		10	100	72	4.94 (дд, 3J 9.2, 5.3) {57.6 (146)}	3.48 (дд, 3J 7.8, 6.7) {48.8 (132)}
i		5	100	79	4.46 (дд, 3J 8.9, 6.0) {63.8 (143)}	3.47 (дд, 3J 7.8, 6.6) {48.7 (133)}

j		5.5	100	86	4.47–4.50 (m) {64.0 (144)}	3.53–3.56 (m) {48.7 (133)}
k		4	100	75	4.46–4.51 (m) {64.1 (144)}	3.51–3.56 (m) {48.5 (131)}
l		2	100	80	4.14 (дд, ³ J 8.5, 8.1, 5.9) {62.5 (143)}	3.60 (дд, ³ J 8.1, 6.4) {48.4 (133)}
m		24	85	58	4.72 (дд, ³ J 9.4, 4.9) {63.1 (143)}	3.58 (дд, ³ J 8.6, 5.8) {48.3 (130)}
n		24	85	61	4.63 (дд, ³ J 8.5, 6.0) {63.5 (144)}	3.55 (дд, ³ J 7.9, 6.5) {48.5 (133)}
o		4	100	53	4.65 (дд, ³ J 9.3, 5.1) {63.3 (143)}	3.55 (дд, ³ J 8.4, 5.9) {48.4 (132)}
p		4	100	83	4.62 (дд, ³ J 7.6, 7.1) {61.6 (144)}	3.54–3.58 (m) {48.5 (133)}
q		2	100	61	4.54 (дд, ³ J 9.4, 4.9) {60.5 (144)}	3.50 (дд, ³ J 8.4, 5.9) {48.0 (133)}
r		3	70	71	4.44 (дд, ³ J 8.5, 6.5) {55.6 (144)}	3.61–3.64 (m) {48.8 (133)}
s		4	100	75	4.55 (дд, ³ J 7.9, 6.9) {56.6 (146)}	3.53–3.55 (m) {48.4 (138)}
t^a		10	100	79	4.55–4.57 (m) {56.6 (144)}	3.50–3.52 (m) {48.7 (133)}
u		5	100	79	4.80–4.83 (m) {59.1 (145)}	3.57–3.59 (m) {48.6 (135)}
v		14	100	71	4.74 (дд, ³ J 8.8, 5.9) {57.1 (147)}	3.65 (дд, ³ J 7.8, 6.6) {48.3 (133)}
w		6	100	81	4.94 (дд, ³ J 8.2, 6.5) {59.8 (146)}	3.64 (дд, ³ J 7.6, 6.9) {48.5 (133)}
x		3	100	78	5.10 (дд, ³ J 8.3, 6.3) {62.4 (143)}	3.69 (дд, ³ J 7.8, 6.7) {48.6 (133)}
y		3	50	91	4.89 (дд, ³ J 8.3, 6.6) {57.5 (146)}	3.66 (дд, ³ J 7.7, 6.9) {49.1 (132)}
z		3	50	86	4.82 (дд, ³ J 8.9, 6.0) {57.2}	3.63 (дд, ³ J 7.9, 6.6) {49.0}

aa		4	50	88	5.04 (дд, 3J 8.3, 7.4) {57.7}	3.52 (дд, 3J 7.4, 7.2) {49.1}
^a Для синтеза 2.12t был использован диэтиловый эфир 2.4t .						

Раскрытие циклопропанов **2.4b-k**, содержащих алкил, галоген и алкокси-группы в разных положениях ароматического кольца, а также пирролил-, фурил-, тиенил-, бензофурил-, бензотиенил- и индолилпроизводных **2.4r-aa** приводит к получению соответствующих азидов **2.12b-k, r-aa** с высокими выходами (Таблица 2-4). Нужно отметить, что 2-пирролил- и 3-индолилзамещенные циклопропаны **2.4r, x-aa** конвертируются в азиды **2.12r, x-aa** при более низкой температуре. С другой стороны, введение в ароматическое кольцо электроноакцепторных заместителей, таких как NO₂, CO₂R, CN-группы (циклопропаны **2.4m-o**) приводит к образованию соответствующих азидов **2.12m-o** с более низкими выходами. Аналогичное понижение выхода на 20% наблюдается при переходе от 3-пиридилциклопропана **2.4p** к его более электронообеднённому производному – 3-пиридил-*N*-оксиду **2.4q**. Использование диэтиловых эфиров циклопропанов **2.4** вместо диметилловых эфиров (на примере фурилциклопропанов **2.4s, t**) существенно не влияет на выход целевых азидов **2.12**, но понижает скорость реакции.

Разработанная процедура раскрытия циклопропанов **2.4** системой NaN₃ – Et₃N·HCl легко масштабируется без снижения эффективности. Так, введение в реакцию в стандартных условиях 3.35 г (14 ммоль) циклопропана **2.4a** приводит к азиду **2.12a** с выходом 85%.

Для всех использованных циклопропанов **2.4a-aa** реакция протекает с исключительной хемоселективностью – как атака азид-иона на более замещенное C2-положение трёхчленного цикла. При этом продуктов атаки нуклеофила на C3-положение обнаружено не было. Нуклеофильное раскрытие стирил-производного **2.4l**, в свою очередь, может инициироваться атакой на C2-положение циклопропана, а также на Cβ-атом двойной связи. Мы нашли, что и в данном случае реакция протекает хемоселективно и приводит исключительно к азиду **2.12l**.

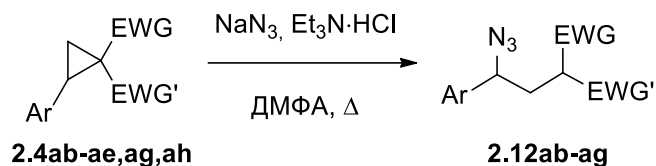
Строение и состав синтезированных азидов **2.12** были установлены с помощью данных ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C азидов **2.12** характеристичными являются сигналы атомов водорода и углерода метиновой группы CHN₃ (Таблица 2-4). Так, в спектрах ЯМР ¹H атому водорода этой группы отвечает дублет дублетов в области δ_H 4.1–5.1 м.д. (3J 7.6–9.5, 3J 4.6–7.1 Гц). Атом углерода той же группы в спектре ЯМР ¹³C дает сигнал при δ_C 56–64 м.д. ($^1J_{CH}$ 143–147 Гц). В спектрах ЯМР ¹H атому водорода метиновой группы фрагмента CH(CO₂Me)₂ соответствует сигнал при δ_H 3.5–3.7

м.д.; резонанс атома углерода этой же группы наблюдается при δ_c 48–49 м.д. В ИК-спектрах соединений **2.12** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1755–1730 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям СО-группы, а также интенсивные полосы при 2130–2100 см^{-1} , отвечающие валентным колебаниям N_3 -группы.

Проведя варьирование донорных заместителей в исходных 1,1-циклопропандикарбоксилатах **2.4a-aa**, мы изучили возможность использования ДА циклопропанов, активированных другими акцепторными заместителями. Мы нашли, что дикетон **2.4ab**, кетозэфиры **2.4ac,ad,ah**, нитроэфир **2.4ae**, динитрил **2.4ag** являются подходящими субстратами и легко вступают в реакцию с азид-ионом в аналогичных условиях (Таблица 2-5). Все использованные субстраты **2.4ab-ae,ag,ah** оказались более реакционноспособными в сравнении с диэфиром **2.4a**. Кетозэфиры **2.4ac,ad,ah** полностью конвертируются в соответствующие азиды **2.12ad-af** при 90 °С в течение 1–4 ч, в то время как раскрытие нитроэфира **2.4ae** в продукт **2.12ab** протекает за 2 ч при 55 °С. Дицианоциклопропан **2.4ag** и индандион **2.4ab** являются самыми реакционноспособными из изученных ДА циклопропанов и вступают в реакцию с азид-ионом уже при комнатной температуре.

Аналогично диэфирам **2.12a-aa** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2.12ab-ag** характеристичными являются сигналы атомов водорода и углерода метиновых групп Ar-CH-N_3 и $\text{EWG-CH-EWG}'$ (Таблица 2-5). Так, сигналы группы Ar-CH-N_3 соединений **2.12ab-ag** наблюдаются в интервалах химических сдвигов δ_{H} 4.4–5.0 и δ_c 62–64 м.д., которые идентичны химическим сдвигам сигналов таких же метиновых групп в диэфирах **2.12a-aa**. Для группы $\text{EWG-CH-EWG}'$ сигналы атомов водорода в спектрах ЯМР ^1H соединений **2.12ab-ag** наблюдаются также в аналогичном диэфирам **2.12a-aa** интервале при δ_{H} 3.6–4.0 м.д. В то же время сигналы атомов углерода этой же группы смещены в более слабое поле (δ_c 53–56 м.д.). Исключение составляют нитроэфир **2.12ab** и динитрил **2.12ac**. Сильный дезэкранирующий эффект NO_2 -заместителя в **2.12ab** приводит к слабopольному сдвигу резонансных сигналов метиновой группы CH-NO_2 , которые наблюдаются при δ_{H} 5.1–5.4 и δ_c 85 м.д. Две нитрильные группы в **2.12ac**, наоборот, оказывают сильное экранирующее влияние на соседний атом углерода, резонанс которого наблюдается при δ_c 20.1 м.д.

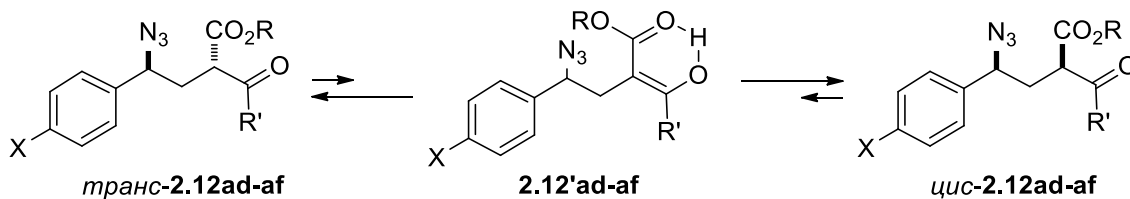
Таблица 2-5



2.4	2.12	t [ч]	T [°C]	Выход [%]	Сигналы метиновых групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C		
					δ_{H} [м.д.] (J_{HH} [Гц])	$\{\delta_{\text{C}}$ [м.д.] ($^1J_{\text{CH}}$ [Гц])\}	
					Ar-CH-N ₃	EWG-CH-EWG'	
ae	ab		2	55	76	4.57 (дд, 3J 10.8, 3.9) {62.1 (143)} 4.64 (дд, 3J 8.6, 6.5) {62.5 (143)}	5.43 (дд, 3J 10.4, 3.9) {85.2 (149)} 5.12 (дд, 3J 7.7, 6.4) {85.1 (149)}
ag	ac		3	25	43	4.77 (дд, 3J 10.3, 4.8) {62.2 (143)}	3.97 (дд, 3J 9.3, 5.7) {20.1 (143)}
ac	ad		4	90	80	4.49 (дд, 3J 8.9, 5.9) 4.52 (дд, 3J 8.0, 6.7) {63.8 (143), 63.9 (143)}	3.59–3.63 (м) 3.64–3.68 (м) {55.9 (130), 56.2 (131)}
ad	ae		3	90	79	4.49 (дд, 3J 8.9, 5.9) 4.52 (дд, 3J 7.9, 7.0) {63.9, 64.0}	3.57–3.61 (м) 3.62–3.66 (м) {56.3, 56.5}
ah	af		1	90	90	4.40 (дд, 3J 9.6, 5.2) 4.52 (дд, 3J 9.8, 4.9) {63.2 (144), 63.4 (143)}	3.78–3.84 (м, 2H) {53.4 (130), 53.5 (131)}
ab	ag		6	25	85	5.03 (дд, 3J 9.7, 6.1) {62.6 (145)}	3.15 (дд, 3J 7.4, 5.6) {50.2 (129)}

Согласно данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C азиды **2.12ab, ad-af**, молекулы которых содержат два стереоцентра, образуются в виде смесей двух диастереомеров в примерно равных соотношениях. Кроме того, в спектрах ЯМР образцов кетоэфиров **2.12ad-af** наблюдаются наборы сигналов соответствующих енольных форм **2.12'ad-af** (Таблица 2-6). В частности, в спектрах ЯМР ^1H **2.12'ad-af** характеристичными сигналами являются синглеты при δ_{H} 12.9–13.1 м.д., отвечающие атомам водорода ОН-групп. Двум четвертичным атомам углерода двойной связи енолов **2.12'ad-af** соответствуют характеристичные сигналы в сильнополюной и слабополюной области спектра при δ_{C} 94–96 и 175–182 м.д. Наличие равновесия между парами диастереомеров **2.12ad-af** через енольные формы **2.12'ad-af** делает невозможным их разделение при обычных условиях.

Таблица 2-6



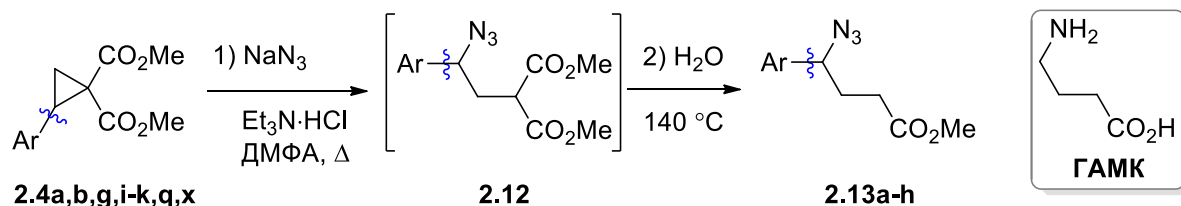
2.12'	R	R'	X	Мольная доля в растворе CDCl ₃ [%]	Сигналы C=C-OH в спектрах ЯМР ¹ H и ¹³ C		
					δ _H [м.д.]	δ _C [м.д.]	
ad	Me	Me	H	9	12.88	95.9	175.1
ae	Et	Me	H	29	12.96	96.1	175.1
af	Et	<i>i</i> -Pr	F	5	13.12	93.8	182.1

Таким образом, нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом является эффективным общим подходом к различным типам труднодоступных ациклических полифункционализированных соединений **2.12** со стратегически важным 1,3-взаимным расположением азидной группы и заместителей CO₂R, COR, NO₂, CN. Это позволяет рассматривать полученные азиды **2.12** как перспективные реагенты для синтеза различных гетероциклических систем.

2-2.2. Синтез производных γ -азидомасляной кислоты

На следующем этапе данного исследования нами был разработан *one pot* метод синтеза 4-азидо-4-арилбутиратов **2.13**, основанный на последовательности реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом и деалкоксихарбонилирования по Крапчо. На первой стадии мы проводили реакцию 1,1-циклопропандикарбоксилатов **2.4a,b,g,i-k,q,x** с азидом натрия в оптимизированных условиях, после чего реакционную смесь, к которой было добавлено шесть эквивалентов воды, выдерживали длительное время при 140 °С (Таблица 2-7). Было установлено, что для ДА циклопропанов **2.4a,b,g,i-k,x**, содержащих фенильный и более донорные ароматические заместители, выходы конечных азидоэфиров **2.13a-g** варьируются в достаточно узких пределах (65–85%). Однако аналогичный процесс с участием *N*-оксида **2.4q** приводит к азидоэфиру **2.13h** с выходом всего 28%. Попытки ввести в эту реакцию пиридилциклопропан **2.4p** оказались неудачными, поскольку в условиях реакции Крапчо происходит *N*-алкилирование пиридильного заместителя, что приводит к образованию сложной смеси продуктов деалкоксихарбонилирования и *N*-алкилирования.

Таблица 2-7



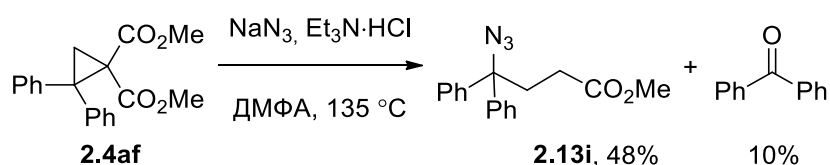
2.4	2.13	Ar	t [ч]	Выход [%]	Сигналы метиновой и метиленовой групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C	
					δ_{H} [м.д.] (J_{HH} [Гц]) { δ_{C} [м.д.] ($^1J_{\text{CH}}$ [Гц])}	
					CHN_3	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$
a	a		15	85	4.54 (дд, 3J 8.2, 6.2) {65.3}	2.36–2.44 (м)
b	b		20	80	4.52 (дд, 3J 8.2, 6.2) {65.1 (142)}	2.36–2.43 (м)
g	c		28	76	4.99 (дд, 3J 8.2, 6.0) {59.0 (141)}	2.39 (ддд, 2J 16.4, 3J 8.4, 7.0) 2.43 (ддд, 2J 16.4, 3J 8.6, 6.4)
i	d		20	71	4.48 (дд, 3J 8.2, 6.4) {65.2 (143)}	2.36–2.42 (м)
j	e		23	81	4.48 (дд, 3J 8.2, 6.3) {65.3 (143)}	2.33–2.41 (м)
k	f		24	65	4.45 (дд, 3J 8.0, 6.5) {65.4 (142)}	2.31–2.40 (м)
x	g		24	68	5.03–5.05 (м) {63.8 (142)}	2.42–2.51 (м)
q	h		12	28	4.61 (дд, 3J 8.1, 5.9) {61.7 (144)}	2.38 (ддд, 2J 16.8, 3J 7.0, 6.8) 2.45 (ддд, 2J 16.8, 3J 7.6, 7.4)

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2.13a-h** сигналы атомов водорода и углерода метиновой группы CHN_3 проявляются в тех же областях, что и аналогичные сигналы диэфиров **2.12a-aa**, – при δ_{H} 4.5–5.1 и δ_{C} 59–65 м.д. При этом сигналы метиленовой группы $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ закономерно смещаются в более сильное поле и наблюдаются при δ_{H} 2.3–2.5 и δ_{C} ~30 м.д.

Разработанный одностадийный процесс является простым подходом к 4-азидобутиратам **2.13** и служит альтернативой двухстадийной процедуре, предложенной Керром [102]. Соединения **2.13** являются предшественниками 4-аминобутиратов, производных важнейшего нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). 4-Аминобутираты могут усиливать или ослаблять нейромедиаторное действие ГАМК, а также являются перспективными соединениями для лечения заболеваний центральной нервной системы [119].

Мы показали, что в реакции нуклеофильного раскрытия азид-ионом с успехом могут использоваться ДА циклопропаны с двумя геминальными донорными заместителями, то есть с четвертичным электрофильным центром трёхчленного цикла. Принимая во внимание, что при атаке азид-ионом один карбозаместитель у реакционного центра C2 выступает в роли уходящей группы (фрагмент малоната или аналогичная анионстабилизирующая группа), S_N2 -подобные реакции таких циклопропанов можно сравнить с нуклеофильным замещением в третичных галогенидах, для которых S_N2 -процессы малоэффективны. Тем не менее, нам удалось конвертировать циклопропан **2.4af** в азидоэфир **2.13i** хемоселективно, когда атака нуклеофила проходила исключительно на четвертичный атом C2 трёхчленного цикла (Схема 2-8). Необходимость применения более жестких условий раскрытия в данном случае приводит к тому, что реакция сопровождается деалкоксикарбонилированием. К сожалению, с основным процессом конкурирует термическая генерация нитрена и последующие перегруппировки, что приводит к образованию бензофенона и понижению выхода целевого азидоэфира **2.13i**.

Схема 2-8



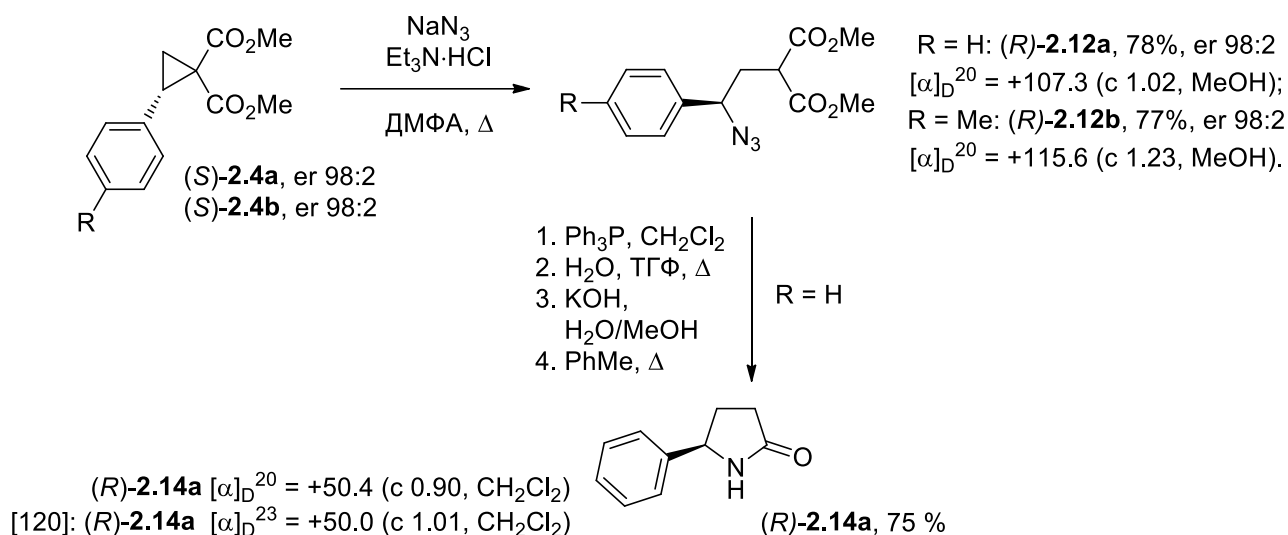
Характеристичным сигналом в спектре ЯМР ^{13}C азида **2.13i** является резонанс четвертичного атома углерода фрагмента Ph_2CN_3 при δ_{C} 71.9 м.д. В спектре ЯМР ^1H сигналы атомов водорода метиленовой группы $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ смещены в более слабое поле в сравнении с аналогичными сигналами для азидоэфиров **2.13a-h**, проявляясь в области δ_{H} 2.8 м.д. В ИК-спектре присутствует интенсивная полоса поглощения при 2125 см^{-1} , отвечающая валентным колебаниям азидо-группы.

2-2.3. Нуклеофильное раскрытие оптически активных донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом

Разработка простого синтетического подхода к оптически активным азидам **2.12** является принципиально важной задачей в контексте их возможного использования как хиральных реагентов в синтезе биологически активных соединений, например, производных ГАМК. Получение оптически активных азидов **2.12** из оптически активных ДА циклопропанов **2.4** возможно в случае, если раскрытие циклопропана азид-ионом протекает как S_N2 -подобный процесс. Если же реакция протекает через образование цвиттер-ионного интермедиата с его последующей рекомбинацией с нуклеофилом, то стереоинформация будет теряться.

Мы изучили взаимодействие циклопропанов (*S*)-**2.4a,b** (er 98:2) с азид-ионом (Схема 2-9) и установили, что в результате образуются ациклические азиды **2.12a,b** с энантиомерным избытком 96% (Рис. 2-3), следовательно, в процессе реакции стереоинформация полностью сохраняется. Превратив продукт раскрытия **2.12a** в ранее описанный энантиомер 5-фенилпирролидона-2 **2.14a** [120] и сравнив знак удельного вращения плоскополяризованного света, мы смогли сделать вывод о полном обращении абсолютной конфигурации при атоме C2 исходного циклопропана **2.4a** в ходе его реакции с азид-ионом. Это соответствует S_N2 -подобному механизму нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом.

Схема 2-9



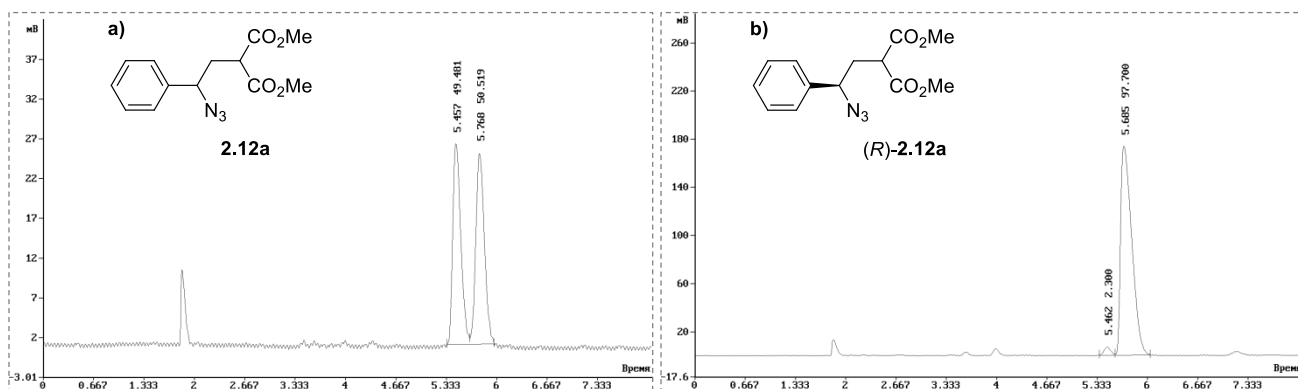


Рис. 2-3. ВЭЖХ-анализ образцов азида **2.12a**: **а)** рацемического и **б)** энантиомерно обогащенного [(*R*)/(*S*)-**2.12a** – 98:2].

2-2.4. Квантовохимические расчёты механизма реакции и относительная реакционная способность донорно-акцепторных циклопропанов

С целью прояснения деталей механизма мы выполнили квантовохимические расчёты активационных барьеров реакций раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом в рамках ограниченного метода теории функционала плотности. Мы использовали гибридный функционал B3LYP [121–124] и стандартный базисный набор SVP [125] (содержащий поляризационные функции на всех атомах), включённые в программный пакет ORCA [126] версии 2.9. Влияние растворителя учитывалось с помощью континуальной модели COSMO [127], в качестве растворителя использовался ДМФА. Расчёты частот фундаментальных колебаний в гармоническом приближении проводились для подтверждения типа стационарной точки. Для всех рассмотренных исходных ДА циклопропанов **2.4** и продуктов раскрытия **2.I-1** (Схема 2-7) мнимых частот найдено не было за исключением одной мнимой частоты для каждой из точек, соответствующих переходным состояниям (ПС).

Для всех рассматриваемых ДА циклопропанов **2.4** мы оптимизировали геометрии переходных состояний S_N2 -подобного раскрытия при атаке азид-иона на атом C2 трёхчленного цикла. В качестве начального приближения для переходных состояний были выбраны структуры, полученные путем проведения частичной оптимизации вдоль образующейся связи C2–N. Геометрии полученных ПС соответствуют таковым для классического S_N2 процесса за исключением значений углов атаки нуклеофила, которые заметно отличаются от 180° , находясь в диапазоне $141\text{--}148^\circ$ (Рис. 2-4). Это связано с тем, что в ПС уходящая группа при атаке нуклеофила остается связанной с электрофильным центром через CH_2 -группу. Связь найденного ПС с оптимизированными локальными минимумами, отвечающими исходному модельному циклопропану **2.4a** и продукту раскрытия – аниону **2.I-1**, – подтверждена расчётом с использованием метода внутренней координаты реакции (Intrinsic Reaction Coordinate, IRC)

[128]. Все энергетические характеристики реакций были вычислены при температуре 298.15 К. Рассчитанные величины энергетических барьеров раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом в сравнении с экспериментально наблюдаемой реакционной способностью, выраженной температурой и временем проведения реакции, представлены в таблице 2-8.

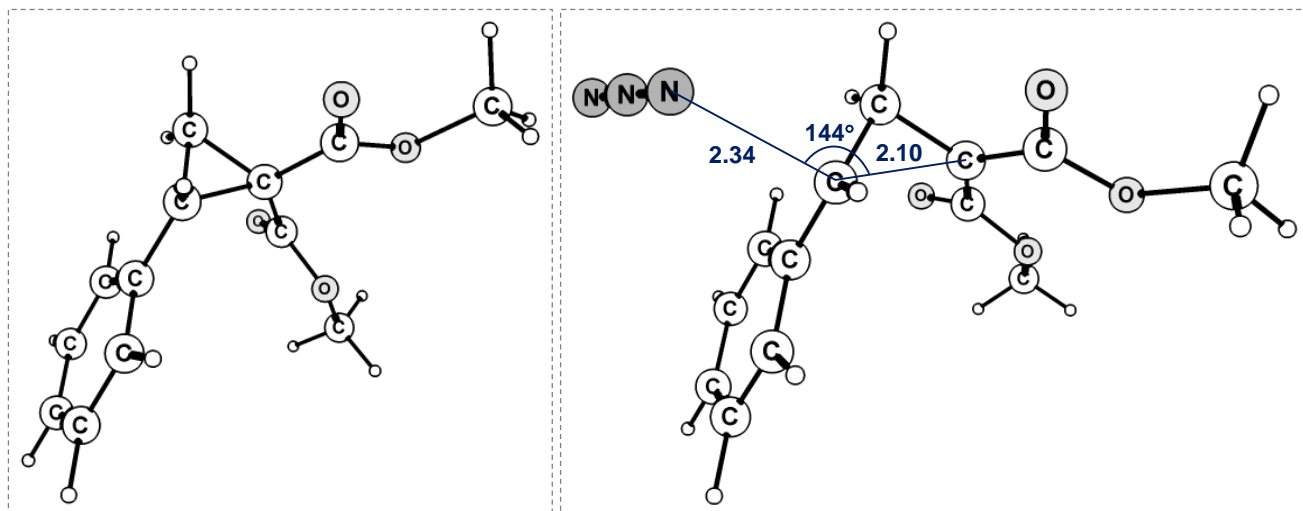


Рис. 2-4. Наиболее стабильная конформация циклопропана **2.4a**. ПС атаки N_3^- на атом C2 **2.4a**. Угол N-C2-C1, образованный нуклеофилом, электрофильным центром и нуклеофугом. Расстояния приведены в ангстремах.

Таблица 2-8

ДА циклопропан 2.4		Межатомные расстояния [Å]			Барьер [ккал/моль]		Эксперимент	
		C1-C2		C2-N	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	T [°C]	t [ч]
		2.4	ПС	ПС				
ai		1.536	2.183	2.054	28.4	38.6	-	-
af		1.561	2.295	2.572	19.5	31.2	135	12
aj		1.527	1.985	2.164	18.9	28.8	100	24 [98]
m		1.548	2.087	2.265	15.2	26.7	85	24
x		1.546	2.127	2.406	16.4	26.3	100	3
f		1.547	2.132	2.414	15.2	25.4	100	4

a		1.549	2.103	2.340	17.6	24.4	100	4
ad		1.557	2.104	2.369	14.4	23.1	90	4
r		1.553	2.126	2.713	12.0	21.4	70	3
ae		1.543	1.992	2.475	11.4	21.0	55	2
y		1.553	2.101	2.883	10.2	21.9	50	3
ab		1.563	2.044	2.413	12.0	20.8	25	6
ag		1.579	2.036	2.465	9.1	17.7	25	3

Из данных таблицы 2-8 следует, что тенденция изменения величин рассчитанных энергетических барьеров качественно соответствует изменениям в реакционной способности ДА циклопропанов **2.4** по отношению к азид-иону. Так, и экспериментальные, и расчётные данные указывают на существенное влияние природы акцепторных заместителей в циклопропанах **2.4** на их реакционную способность. Величина активационного барьера моноэфир **2.4ai** очень высока ($\Delta H^\ddagger = 28.4$, $\Delta G^\ddagger = 38.6$ ккал/моль). При введении второй сложноэфирной группы это значение существенно уменьшается (**2.4a**: $\Delta H^\ddagger = 17.6$, $\Delta G^\ddagger = 24.4$ ккал/моль). Еще больший эффект достигается в случае, если второй акцепторной функцией выступает кето- (**2.4ac**: $\Delta H^\ddagger = 14.4$, $\Delta G^\ddagger = 23.1$ ккал/моль) или нитро-группа (**2.4ae**: $\Delta H^\ddagger = 11.4$, $\Delta G^\ddagger = 21.0$ ккал/моль). Эти результаты соответствуют экспериментальным данным: моноэфир **2.4ai** не раскрывается азид-ионом даже при кипячении в ДМФА, диэфир **2.4a** конвертируется в соответствующий азид **2.12a** при 100 °С, кетоэфир **2.4ac** при 90 °С, а нитроэфир **2.4ae** уже при 55 °С. Наиболее реакционноспособными ДА циклопропанами и в рамках эксперимента, и в рамках расчета являются индандион **2.4ab** ($\Delta H^\ddagger = 12.0$, $\Delta G^\ddagger = 20.8$ ккал/моль) и динитрил **2.4ag** ($\Delta H^\ddagger = 9.1$, $\Delta G^\ddagger = 17.7$ ккал/моль), вступающие в реакцию нуклеофильного раскрытия с азид-ионом при комнатной температуре.

Кроме того, было показано, что природа донорного заместителя в циклопропанах **2.4** также влияет на энергетический барьер. В целом, чем более электронообогатённым является донорный заместитель, тем выше реакционная способность циклопропанов **2.4**. К примеру,

рассчитанные барьеры раскрытия 3-индолил- и 2-пирролилзамещённых циклопропанов **2.4y** и **2.4r** ниже барьера реакции с участием фенилциклопропана **2.4a** на 2.5–3.0 ккал/моль; для них характерны более ранние переходные состояния в сравнении с остальными 1,1-диэфирами **2.4** (расстояние C2-N 2.88 Å для **2.4y** и 2.71 Å для **2.4r** по сравнению с 2.47 Å для остальных **2.4** в среднем). Раскрытие **2.4y** и **2.4r** азид-ионом происходит при более низкой температуре, чем в случае **2.4a** (50, 70 и 100 °С, соответственно) (Таблица 2-8).

Из таблицы 2-8 можно заключить, что ДА циклопропаны с более поляризованной связью C1-C2, разрывающейся в ходе реакции, в целом являются более реакционноспособными по отношению к азид-иону. Так, моноэфир **2.4ai** (длина связи C1-C2 1.536 Å) и C2-незамещённый диэфир **2.4aj** (1.527 Å) раскрываются в жёстких условиях или не вступают в реакцию с азид-ионом. 2-Пирролил- и 3-индолил-1,1-диэфиры **2.4r,y** (1.553 Å) достаточно легко раскрываются азид-ионом при 50–70 °С. 2-Арил-1,1-диэфиры **2.4a,f,m,x** (среднее значение длины связи C1-C2 1.547 Å) занимают промежуточное положение, в то время как индандион **2.4ab** (1.563 Å) и динитрил **2.4ag** (1.579 Å) раскрываются азид-ионом при комнатной температуре. Однако, несмотря на естественность такого вывода, из данного ряда есть существенное исключение, связанное с поведением 2,2-дифенилпроизводного **2.4af** и не позволяющее рассматривать длину ДА связи C1-C2 в циклопропане в качестве дескриптора реакционной способности.

Данные квантовохимических расчётов, представленные в таблице 2-9, позволяют проследить за тенденцией изменения межатомных расстояний в ДА циклопропанах **2.4** и энергетических барьеров их взаимодействия с азид-ионом при введении фенильных заместителей в разные положения трёхчленного цикла.

Таблица 2-9

ДА циклопропан 2.4		Межатомные расстояния [Å]		ΔG^\ddagger [ккал/моль]	
		C1-C2	C1-C3	C2	C3
aj		1.527	1.527	28.8	28.8
a		1.549	1.518	24.4	31.0
af		1.561	1.516	31.2	38.1

Введение фенильной группы в незамещённый циклопропан **2.4aj** приводит к удлинению связи C1-C2 и понижению барьера раскрытия азид-ионом по атому C2, несмотря на

дополнительные стерические препятствия в ПС, проявляющиеся, в частности, в большем отклонении угла нуклеофильной атаки от 180° (159° для **2.4aj**, 144° для **2.4a**). При этом связь C1-C3, напротив, укорачивается, а барьер атаки по свободному положению C3 возрастает. Иными словами, введение арильного заместителя не только активирует геминальное положение, но и дезактивирует вицинальное положение по отношению к нуклеофилу.

Подобного эффекта можно было ожидать при переходе к дифенилпроизводному **2.4af**. Действительно, связь C1-C2 существенно поляризована (1.561 \AA), однако рассчитанное значение барьера раскрытия **2.4af** азид-ионом по положению C2 ($\Delta G^\ddagger = 31.2 \text{ ккал/моль}$) оказалось выше соответствующих значений как для **2.4a** ($\Delta G^\ddagger = 24.4 \text{ ккал/моль}$), так и для **2.4aj** ($\Delta G^\ddagger = 28.8 \text{ ккал/моль}$). Полученный результат позволяет предположить, что в субстрате **2.4af** с нуклеофильной атакой по атому C2 может конкурировать атака по незамещённому положению C3. Тем не менее, расчёт показал, что ПС раскрытия по C3 лежит выше, чем по C2, примерно на ту же величину ($\Delta G = 6.9 \text{ ккал/моль}$), что и в случае **2.4a** ($\Delta G = 6.6 \text{ ккал/моль}$). Основываясь на качественной корреляции между вычисленными энергетическими барьерами и реакционной способностью **2.4**, мы предположили, что раскрытие циклопропана **2.4af** азид-ионом должно происходить при более высокой температуре, чем в случае циклопропанов **2.4a,aj**, как атака по замещённому C2-положению. И действительно, мы обнаружили, что **2.4af** раскрывается азид-ионом только при 135°C , образуя исключительно третичный азид **2.13i** (Схема 2-8).

Полученные результаты указывают на существенный вклад орбитальных взаимодействий, что характерно для S_N2 -реакций как синхронных процессов [129]. Активация положения C2 в 2-фенилциклопропане **2.4a** по сравнению с **2.4aj** может быть связана со стабилизацией ПС для **2.4a** в результате сопряжения между орбиталью N-C2-C1, образованной нуклеофилом, электрофильным центром и уходящей группой, и π -системой ароматического заместителя. В ПС, соответствующем C3-атаке азид-иона на циклопропан **2.4a**, фенильный заместитель не оказывает стабилизирующего действия и экранирует подход нуклеофила, тем самым замедляя реакцию. В случае 2,2-дифенилциклопропана **2.4af** наблюдается аналогичный эффект, обеспечивающий преимущество атаки по положению C2. Однако второй ароматический заместитель создаёт дополнительные стерические препятствия, приводящие к росту обоих энергетических барьеров на $\sim 7 \text{ ккал/моль}$ по сравнению с соответствующими значениями для **2.4a** (Таблица 2-9).

Таким образом, результаты квантовохимических расчётов согласуются с S_N2 -подобным механизмом нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом в изученных условиях. Кроме того, мы показали, что расчёты дают возможность прогнозировать условия проведения данной реакции для новых ещё не изученных циклопропанов типа **2.4**.

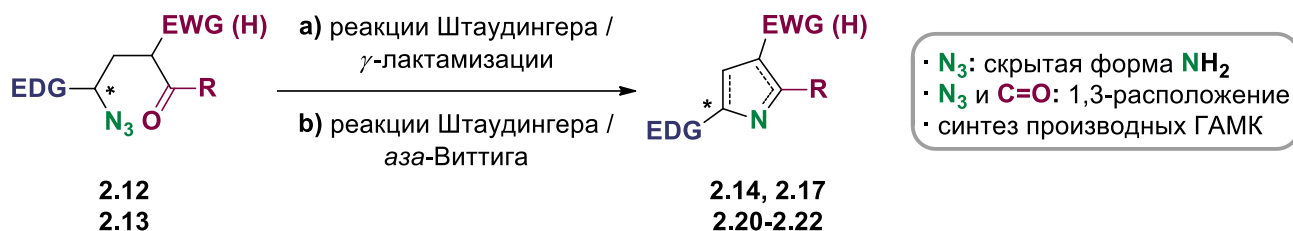
2-3. Полифункционализированные алкилазиды в синтезе *N*-гетероциклов

Синтезированные азиды **2.12** и **2.13** содержат разнообразные функциональные группы, которые определяют реакционные возможности этих соединений при проведении различных внутри- и межмолекулярных превращений с их участием. В рамках данного исследования мы показали, что полифункционализированные алкилазиды **2.12** и **2.13** с успехом могут быть использованы в качестве темплатов для простой и эффективной сборки целого ряда *N*-гетероциклов, широко востребованных при создании лекарственных препаратов [16]. Разработанные нами для этого синтетические стратегии основаны на первоначальной дополнительной функционализации азидо-группы, донорного заместителя, активированного СН-фрагмента в молекулах **2.12** и **2.13** и последующих внутримолекулярных реакциях (Схема 2-1). Модификация азидо-группы заключалась в её восстановлении в амино-группу или в генерации иминофосфорана, что позволило нам проводить дальнейшие превращения с участием карбонильной функции и синтезировать γ -лактамы или циклические имины (Раздел 2-3.1). Функционализация активированной СН-группы соединений **2.12** была проведена с помощью реакций нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, а также нуклеофильного присоединения (Раздел 2-3.2). Последующее формирование *N*-гетероциклических структур: производных пиррола, пиридина, триазола, тетразола, – проводилось с использованием реакций Штаудингера / аза-Виттига [130, 131], (3+2)-циклоприсоединения [132], γ -лактамизации. Дополнительная функционализация электронодонорной группы с использованием реакции электрофильного ароматического замещения (формилирования) позволила нам затем применить последовательность реакций Штаудингера / аза-Виттига / восстановления / γ -лактамизации для формирования поликонденсированной гетероциклической структуры – дипирролоизохинолина (Раздел 2-3.3). Кроме того, разработанные стратегии были использованы для получения природных соединений и синтетических лекарственных средств – (-)-никотина и предшественника аторвастатина (гиполипидемического лекарственного средства из группы статинов, коммерчески доступного в виде кальциевой соли под торговым названием Lipitor®).

2-3.1. Синтез пятичленных *N*-гетероциклов с использованием реакций Штаудингера и аза-Виттига

1,3-Расположение азидной функции (как скрытой формы аминогруппы) и карбонильной группы позволяет проводить 1,5-циклизацию соединений **2.12** и **2.13** и открывает простой путь к пятичленным *N*-гетероциклам, в том числе производным ГАМК (Схема 2-10).

Схема 2-10



Для осуществления такого превращения с участием азидов **2.12** и **2.13** мы использовали последовательности реакций Штаудингера / гидролиза иминофосфорана / γ -лактамизации либо Штаудингера / аза-Виттига, приводящих к пирролидонам либо пирролинам, которые далее могут быть трансформированы в замещенные пирролидины или пирролы.

Так, взаимодействие трифенилфосфина с азидами **2.12,2.13** приводит к образованию иминофосфоранов **2.15** [133]. Стоит отметить, что данные соединения относительно стабильны при комнатной температуре и могут храниться в отсутствие влаги несколько недель. Иминофосфоран **2.15a**, образующийся в реакции азида **2.12a** с трифенилфосфином (Рис. 2-5), был нами выделен и охарактеризован. В частности, характеристичным сигналом в спектре ЯМР 1H соединения **2.15a** является дублет дублетов дублетов протона метиновой группы CHN при δ_H 4.06 м.д. ($^3J_{PH}$ 19.4, $^3J_{HN}$ 8.6 и 4.8 Гц) с типичной величиной вицинальной константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) 1H - ^{31}P . В спектре ЯМР ^{31}P химический сдвиг сигнала атома фосфора (δ_P 9.5 м.д.) принимает промежуточное значение между аналогичными величинами для трифенилфосфина (δ_P -5 м.д.) и трифенилфосфиноксида (δ_P 29 м.д.).

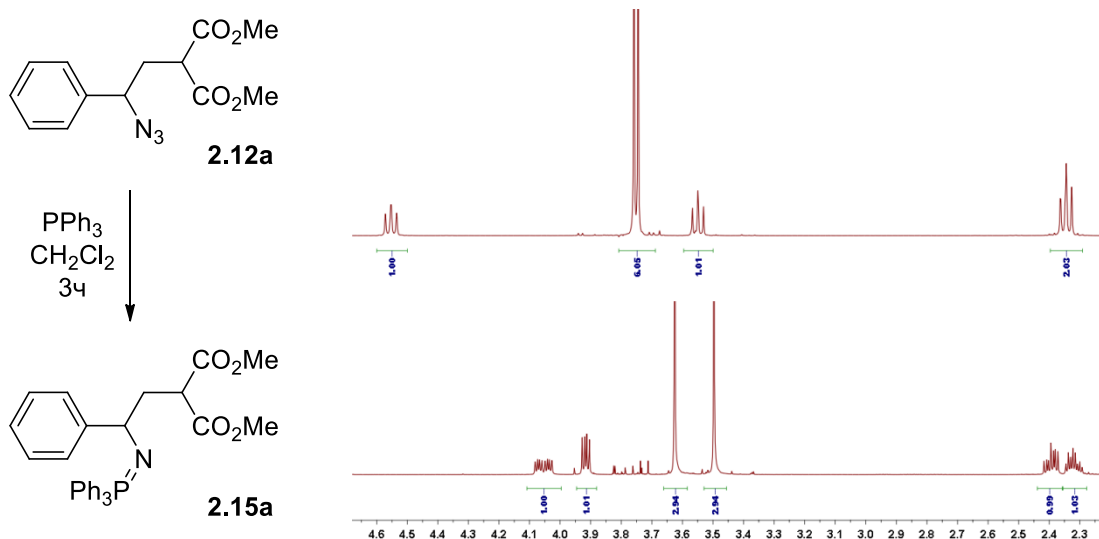
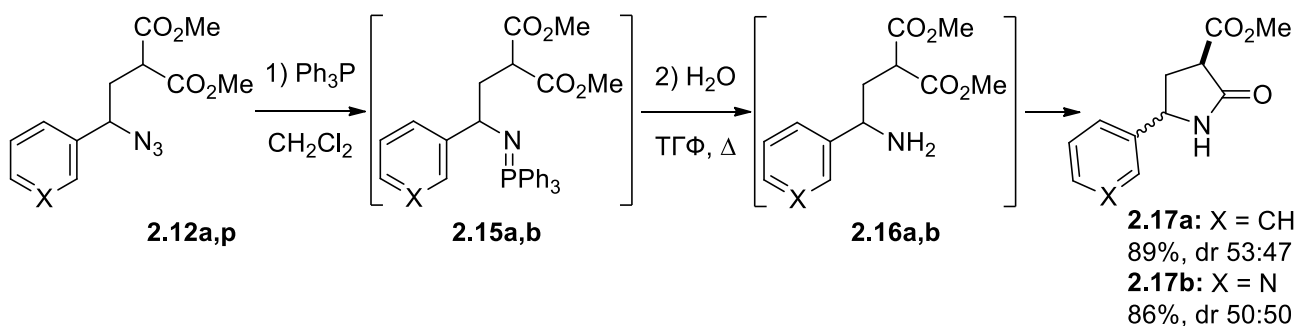


Рис. 2-5. Реакция Штаудингера азида **2.12a** с трифенилфосфином. Фрагменты спектров ЯМР ^1H азида **2.12a** и иминофосфорана **2.15a**.

Гидролиз промежуточно образующихся иминофосфоранов **2.15a,b** при кипячении во влажном ТГФ [134] приводит к аминомалонатам **2.16a,b**, которые в условиях реакции циклизуются в γ -лактамы **2.17a,b** с высокими выходами (Схема 2-11).

Схема 2-11



Данный подход был применен в полном синтезе (-)-никотина исходя из оптически активного циклопропана (*R*)-**2.4p** (Схема 2-12). Первая стадия – раскрытие (*R*)-**2.4p** азид-ионом в ациклический азид (*S*)-**2.12p** – проводилась в стандартных условиях. Реакция, как и ожидалось, протекает стереоспецифично и сопровождается инверсией хирального центра (Рис. 2-б). Однако на второй стадии – деалкоксикарбонилировании диэфира (*S*)-**2.12p** по Крапчо – потребовалась оптимизация условий (проводилась на рацемическом диэфире **2.12p**). Использование типичных для данной реакции растворителей (влажные ДМСО или ДМФА) приводит к быстрому осмолению реакционной смеси и получению целевого моноэфира **2.13j** с низкими выходами (Схема 2-13). С учётом того, что для других арилзамещенных азидов **2.12** такой проблемы не возникало (Таблица 2-7), мы предположили, что побочные процессы могут

быть связаны с первичным алкилированием азота пиридина метилхлоридом, выделяющимся в процессе реакции Крапчо [135]. В качестве единственного побочного низкомолекулярного продукта декарбоксилирования соединения **2.12p** нами был выделен кетон **2.19**. Вывод об образовании соединения **2.19** был сделан на основании соответствия данных спектров ЯМР литературным [136].

Схема 2-12

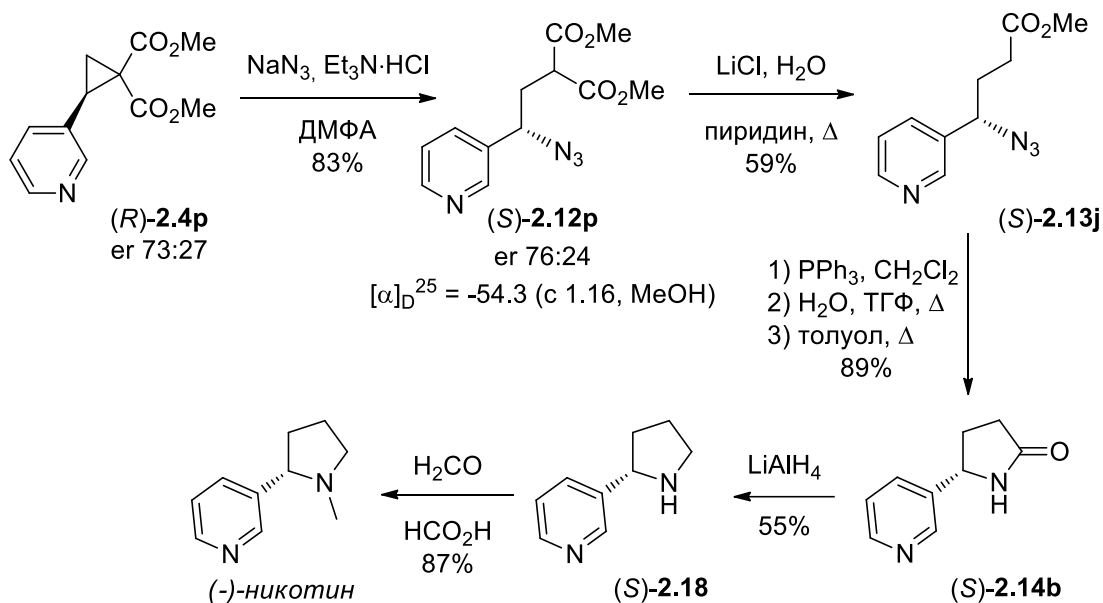


Схема 2-13

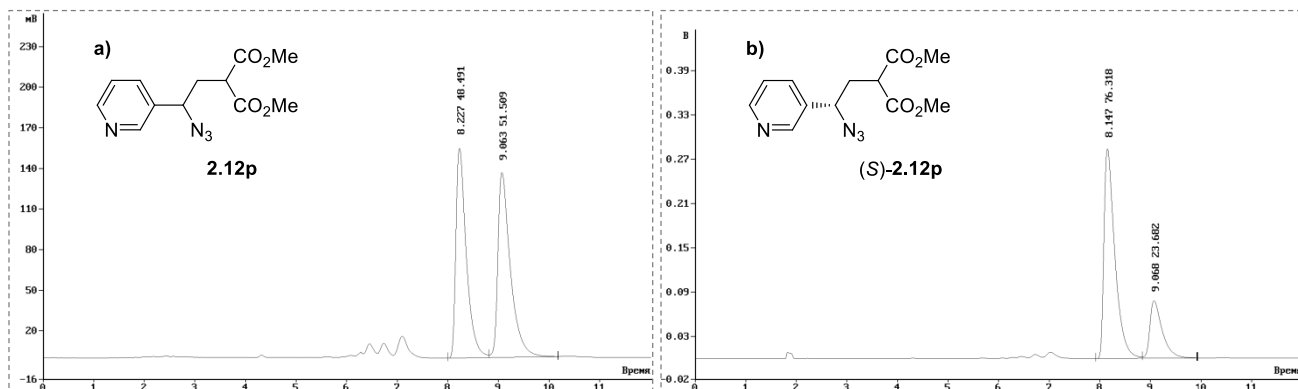
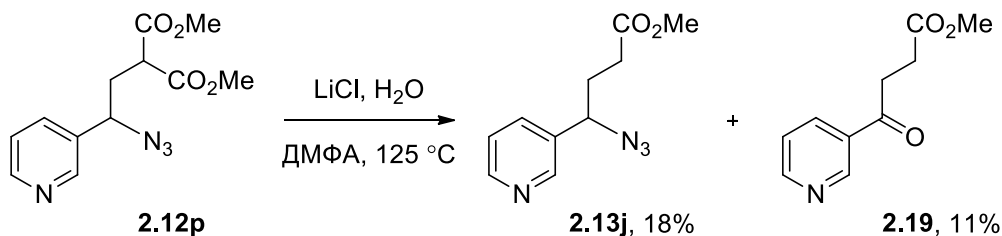


Рис. 2-6. ВЭЖХ-анализ образцов азида **2.12p**: **a)** рацемического и **b)** энантимерно обогащенного [(*S*)/(*R*)-**2.12p** – 76:24].

Для того чтобы избежать алкилирования азота пиридинового фрагмента, мы проводили деалкоксикарбонилирование (*S*)-**2.12p** в пиридине в качестве растворителя [137] и смогли получить целевой моноэфир (*S*)-**2.13j** с хорошим выходом (Схема 2-12). Обработка (*S*)-**2.13j** трифенилфосфином с последующим гидролизом иминофосфорана (*S*)-**2.15b** и циклизацией промежуточно образующегося метилового эфира 4-амино-4-(3-пиридил)бутановой кислоты приводит к лактаму (*S*)-**2.14b**. Восстановление [138] (*S*)-**2.14b** алюмогидридом лития и хемоселективное *N*-метилирование [139] пирролидина (*S*)-**2.18** по Эшвайлеру-Кларку завершают синтез (-)-никотина.

Введение кетоазидов **2.12ad-af** в реакцию с фосфинами открывает простой путь к замещенным пирролинам и пирролам. Так, обработка **2.12ae** трифенилфосфином инициирует домино процесс, включающий реакции Штаудингера и аза-Виттига с последующим спонтанным окислением [140] промежуточно образующегося пирролина **2.20a**, что приводит сразу к гидроксипирролину **2.21a** (Схема 2-14). Оба диастереомера **2.21a** были выделены в индивидуальном виде, причём для основного изомера (*2RS,4SR*)-**2.21a** удалось вырастить монокристалл и выполнить рентгеноструктурный анализ (Рис. 2-7). На основании данных РСА были сделаны отнесения спектров ЯМР ^1H и ^{13}C к структурам конкретных изомеров (Рис. 2-8).

Схема 2-14

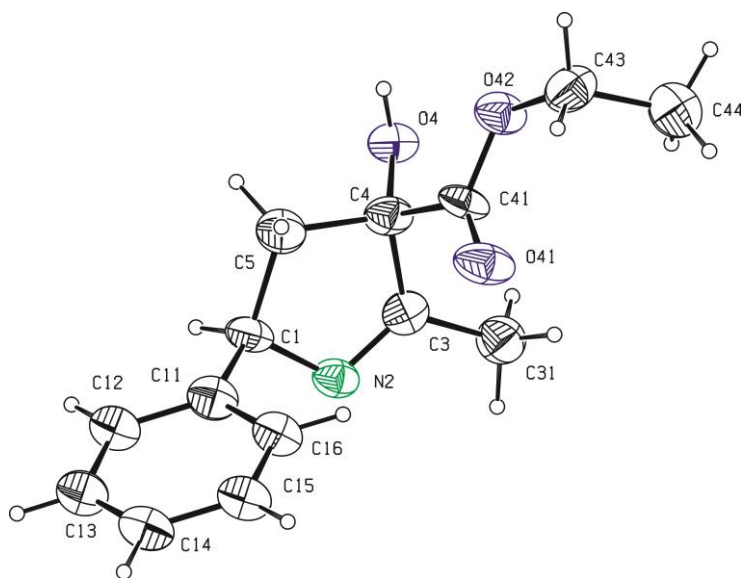
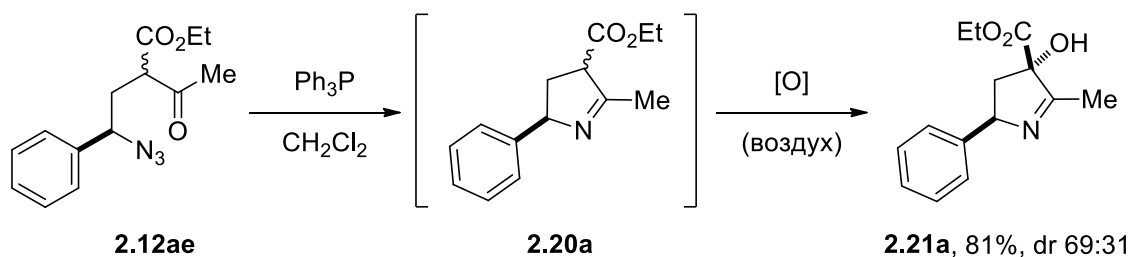


Рис. 2-7. Структура основного изомера (*2RS,4SR*)-**2.21a** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 1010133).

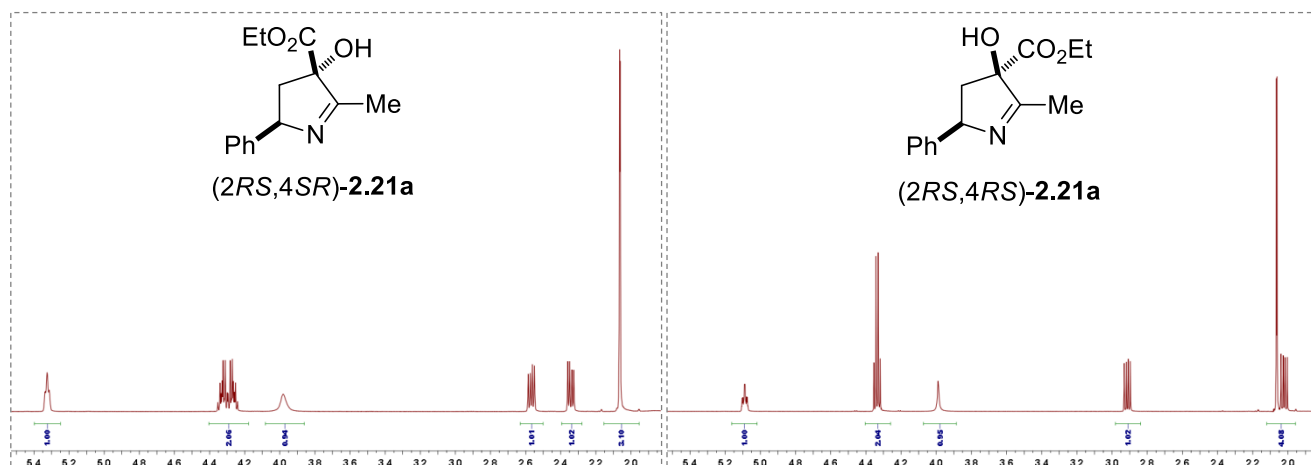
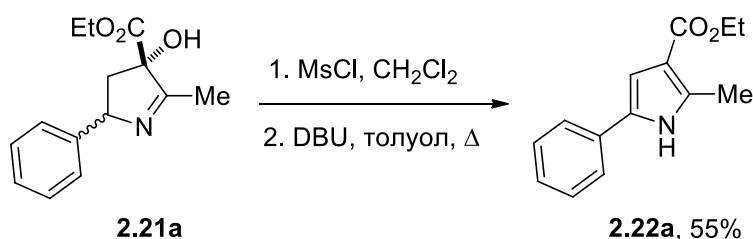


Рис. 2-8. Фрагменты спектров ЯМР ^1H индивидуальных диастереомеров **2.21a**.

В спектрах ЯМР ^1H диастереомеров **2.21a** наблюдаются различающиеся между собой трёхспиновые АВХ-системы (2J 14.0, 3J 7.5, 3J 6.7 Гц для основного изомера (2*RS*,4*SR*)-**2.21a** и 2J 13.6, 3J 7.7, 3J 7.3 Гц для минорного изомера (2*RS*,4*RS*)-**2.21a**) атомов водорода CHCH_2 -фрагментов (Рис. 2-8). При этом АВ-часть системы в случае основного диастереомера (2*RS*,4*SR*)-**2.21a** наблюдается при δ_{H} 2.34 и δ_{H} 2.56 м.д., в то время как для минорного изомера (2*RS*,4*RS*)-**2.21a** – при δ_{H} 2.02 и δ_{H} 2.91 м.д. В случае обоих изомеров в области δ_{H} 4 м.д. проявляются сигналы протонов спиртовых групп, имеющие уширенные резонансные линии. В спектрах ЯМР ^{13}C характеристичными являются сигналы четвертичных атомов углерода фрагментов $\text{C}(\text{OH})\text{CO}_2\text{Et}$ и $\text{C}=\text{N}$ при δ_{C} 87.2 и 172.0 м.д. для (2*RS*,4*SR*)-**2.21a** и δ_{C} 87.9 и 172.4 м.д. для (2*RS*,4*RS*)-**2.21a**, соответственно. В спектрах ИК индивидуальных диастереомеров **2.21a** наблюдаются характеристичные широкие полосы валентных колебаний группы О-Н при 3500-3200 cm^{-1} .

Формально двухстадийная дегидратация **2.21a** приводит к замещенному пирролу **2.22a** (Схема 2-15). В спектре ЯМР ^1H соединения **2.22a** атому водорода метиновой группы пиррольного фрагмента отвечает дублет при δ_{H} 6.86 м.д. с дальнейшей КССВ 4J 2.9 Гц между указанным протоном и водородом группы NH. Сигнал последнего наблюдается в более слабом поле при δ_{H} 9.11 м.д. Пиррол **2.22a** был описан ранее, и полученные нами спектральные данные полностью соответствуют литературным [141].

Схема 2-15



При проведении реакций Штаудингера / аза-Виттига между трифенилфосфином и изопропильным производным **2.12af** образуется смесь пирролинов **2.20b** и **2.20'b** (Схема 2-16). С помощью ЯМР-мониторинга данной реакции мы установили, что первоначально образующийся один из диастереомеров пирролина-1 **2.20b** со временем превращается в другой стереоизомер, а также претерпевает миграцию водорода с образованием таутомерного пирролина-2 **2.20'b** (Рис. 2-9). В спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей, образующихся при добавлении PPh_3 к азиду **2.12af**, можно видеть характеристичные сигналы метиновых групп фрагментов $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})$ диастереомерных пирролинов-1 **2.20b**, которые проявляются при δ_{H} 3.80 и 3.88 м.д. В спектре ЯМР ^1H изомерного пирролина-2 **2.20'b** наблюдается уширенный синглет протона NH-группы при δ_{H} 4.49 м.д., а также изолированная АВХ-система (2J 14.7, 3J 11.5, 3J 8.2 Гц), X-часть которой проявляется при δ_{H} 4.78 м.д. Сделанные отнесения согласуются с литературными данными для родственных соединений [142].

Схема 2-16

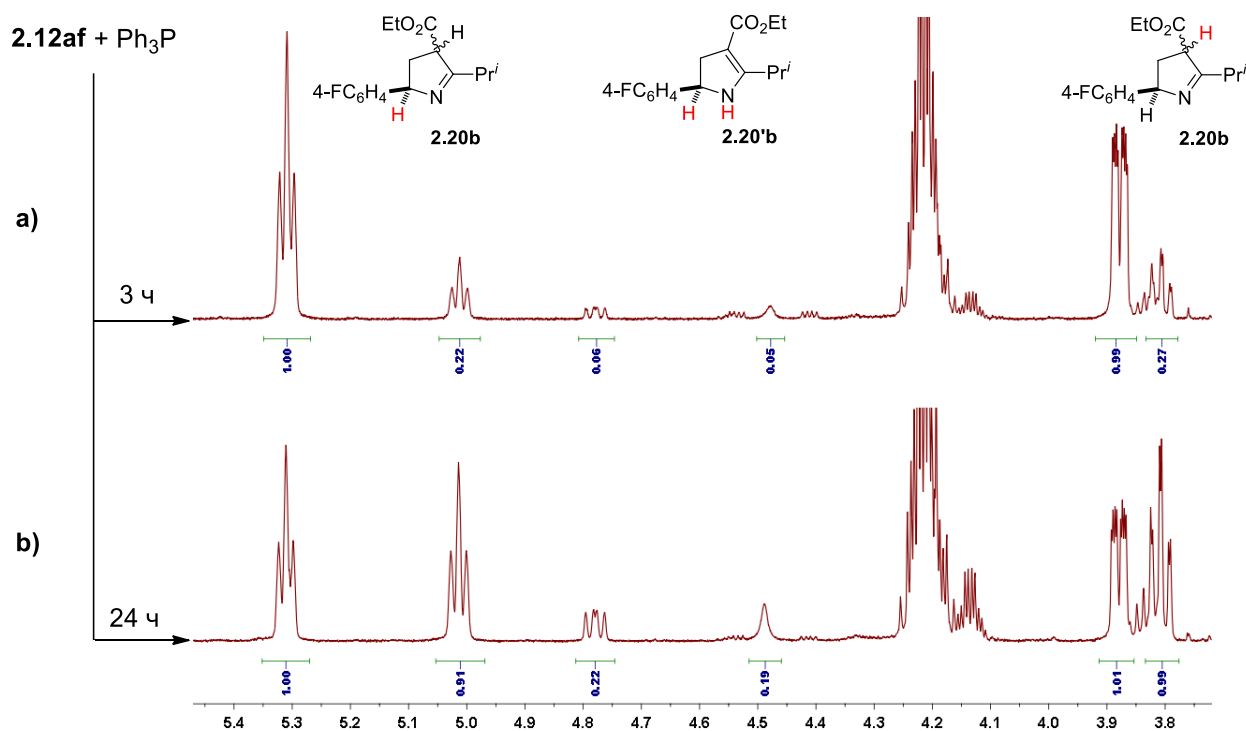
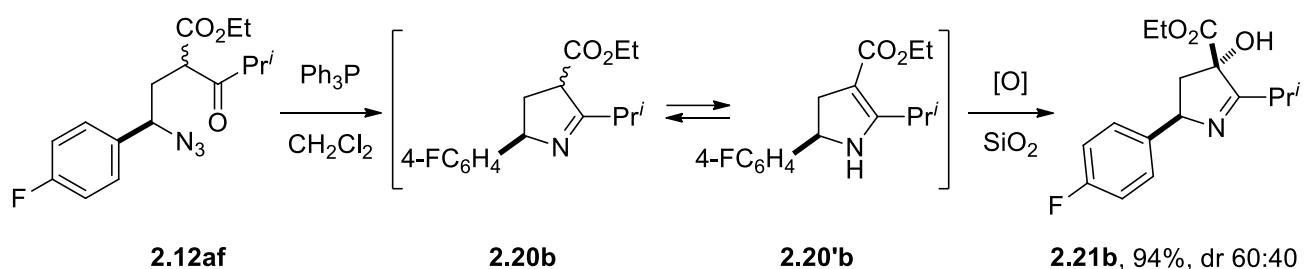


Рис. 2-9. Фрагменты спектров ЯМР ^1H реакционных смесей через **a)** 3 часа и **b)** 24 часа после добавления трифенилфосфина к азиду **2.12af**.

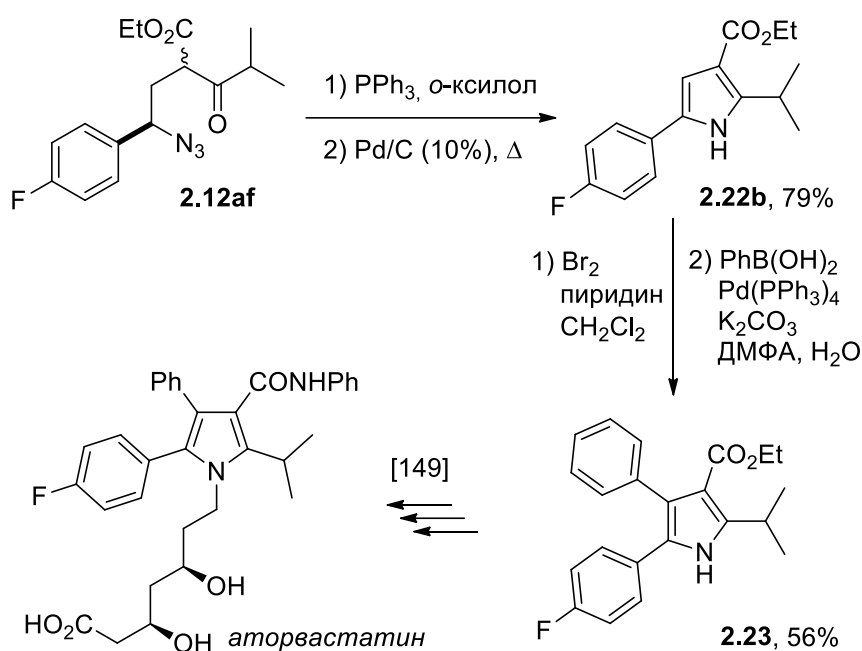
Интересно, что смесь пирролинов **2.20b** и **2.20'b**, в отличие от **2.20a**, устойчива к окислению кислородом воздуха, что связано, по-видимому, со стерическими препятствиями, создаваемыми изопропильным заместителем. Однако при попытке хроматографического разделения реакционной смеси на силикагеле мы обнаружили, что пирролины **2.20b** и **2.20'b** полностью окисляются в диастереомерные спирты **2.21b**, которые были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы.

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C диастереомерных спиртов **2.21b** и отнесение основного изомера к (2*RS*,4*SR*)-**2.21b** и минорного изомера к (2*RS*,4*RS*)-**2.21b** базировались на сопоставлении со спектральными данными, полученными для родственных соединений **2.21a**. Характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ^1H **2.21b** также являются трёхспиновые АВХ-системы (2J 14.0, 3J 7.8, 3J 6.1 Гц для (2*RS*,4*SR*)-**2.21b** и 2J 13.5, 3J 8.1, 3J 7.1 Гц для (2*RS*,4*RS*)-**2.21b**) атомов водорода фрагментов CHCH_2 со слабополюной X-частью в области δ_{H} 5.1–5.4 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C **2.21b** четвертичным атомам углерода фрагментов $\text{C}(\text{OH})\text{CO}_2\text{Et}$ отвечают сигналы в той же области при δ_{C} 87–88 м.д., что и для аналогичных гидроксипирролинов **2.21a**. В то же время сигналы атомов углерода иминовых фрагментов $\text{C}=\text{N}$ для соединений **2.21b** смещены на 8 м.д. в более слабое поле в сравнении с **2.21a** и проявляются при 180 м.д.

Относительно высокая стабильность пирролинов **2.20b** и **2.20'b** к окислению в спирт **2.21b** сыграла ключевую роль в успешном выполнении формального полного синтеза аторвастатина (Схема 2-17). В данном случае стадии окисления **2.20b** в **2.21b** необходимо было избежать, поскольку дегидратация спирта **2.21b**, проведённая по аналогии с **2.21a** (Схема 2-15), оказалась неэффективной. Кроме того, ряд других использованных методик (H_2SO_4 / этанол [143], Al_2O_3 / CH_2Cl_2 [144], POCl_3 / пиридин [145]) также не позволил нам синтезировать целевой пиррол **2.22b**. В итоге, нам удалось провести ароматизацию промежуточно образующихся пирролинов **2.20b** и **2.20'b** в пиррол **2.22b** с помощью дегидрирования на палладии [146]. Для этого мы совместили все три реакции – Штаудингера, аза-Виттига и дегидрирования – в одну технологическую стадию, разработав *one pot* метод трансформации азида **2.12af** в пиррол **2.22b**. Так, выдерживание трифенилфосфина с кетоазидом **2.12af** в *орто*-ксилоле в атмосфере аргона в течение 12 часов приводит к полной конверсии **2.12af** в пирролины **2.20b** и **2.20'b**, после чего к реакционной смеси добавляется палладий на угле, и в результате дегидрирования при кипячении образуется пиррол **2.22b** с высоким выходом (Схема 2-17).

В спектре ЯМР ^1H **2.22b**, подобно **2.22a**, характеристичными сигналами являются дублет протона метиновой группы пиррола при δ_{H} 6.77 м.д. и уширенный слабополюный синглет протона NH-группы при δ_{H} 8.38 м.д. Величина КССВ четвертого порядка между этими протонами составила 3.0 Гц. Для атома углерода той же метиновой группы в спектре ЯМР ^{13}C **2.22b** наблюдается сильнополюный сигнал при δ_{C} 107.5 м.д. ($^1J_{\text{CH}}$ 173 Гц), характеристичный для электронообогатщенной ароматической системы пиррола. В спектре ИК **2.22b** валентным колебаниям группы N-H отвечает широкая интенсивная полоса в области 3300 см^{-1} .

Схема 2-17

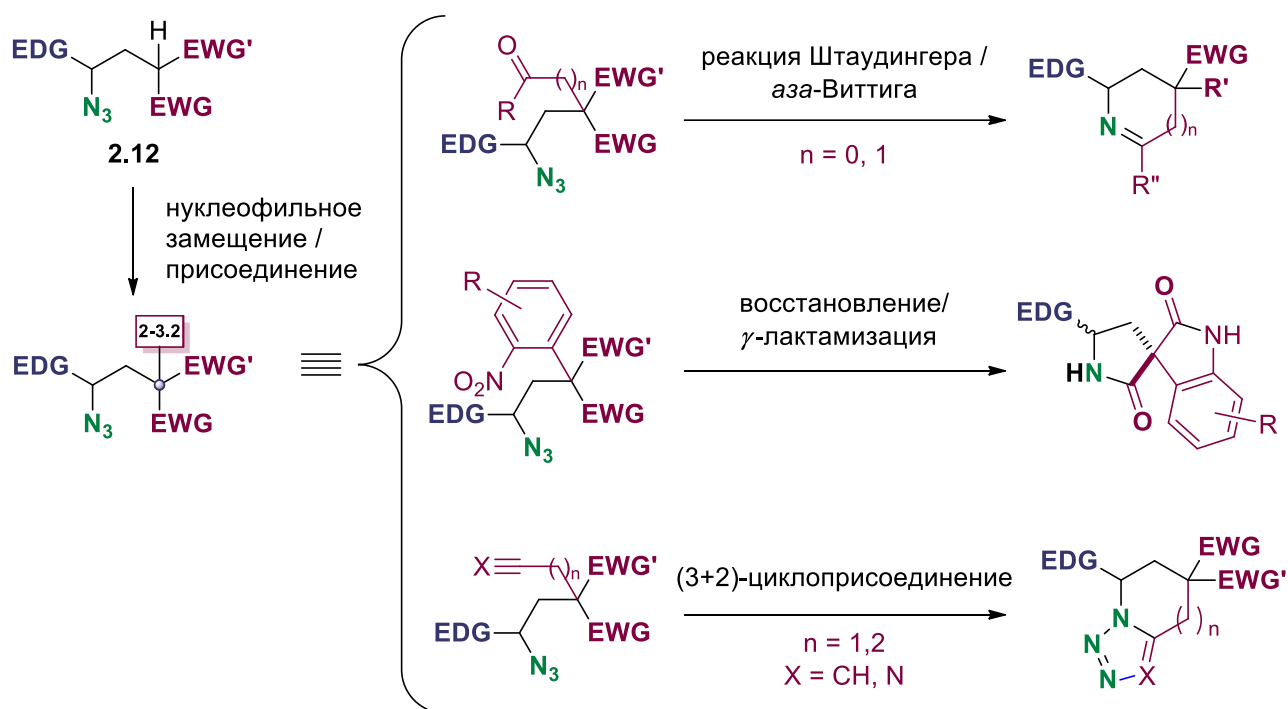


Бромирование [147] **2.22b** и последующая реакция кросс-сочетания по Сузуки [148] приводит к тетразамещенному пирролу **2.23**, структурный фрагмент которого входит в состав аторвастатина. Синтез аторвастатина исходя из **2.23** был описан ранее [149].

2-3.2. Синтез *N*-гетероциклов с предварительной СН-функционализацией алкилазидов

Наличие активированного СН-фрагмента в азидах **2.12** позволяет проводить дополнительную модификацию алкильной цепи с помощью реакций нуклеофильного замещения и присоединения (Схема 2-18). Эти простые операции открывают широкие возможности для синтеза различных замещенных азот-содержащих гетероциклов.

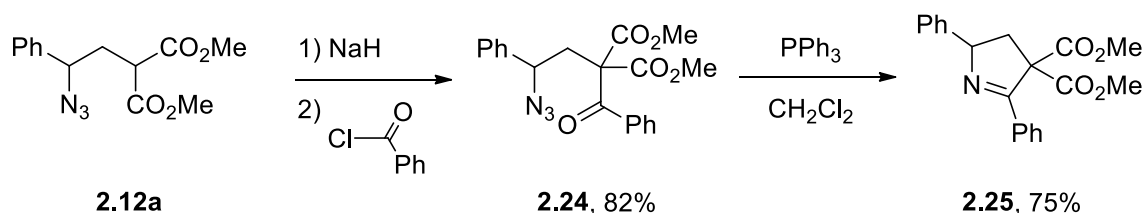
Схема 2-18



2-3.2.1. Синтез производных пиррола и пиридина

Примером дополнительной функционализации активированной СН-группы в молекулах алкилазидов **2.12** с помощью нуклеофильного замещения и последующего образования пятичленного гетероцикла служит синтез пирролина **2.25** (Схема 2-19). На первой стадии мы провели ацилирование азида **2.12a** бензоилхлоридом. Далее выделенное кетопроизводное **2.24** было введено во взаимодействие с трифенилфосфином, которое инициирует последовательные реакции Штаудингера и аза-Виттига, приводящие к пирролину **2.25** с высоким выходом.

Схема 2-19

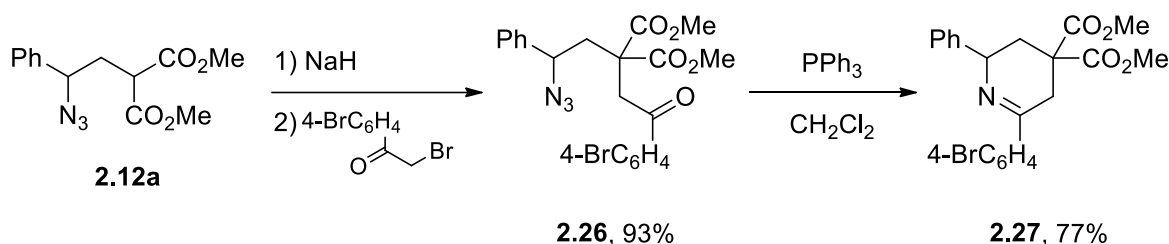


Для обоих соединений – пирролина **2.25** и его ациклического предшественника **2.24** в спектрах ЯМР ^1H наблюдаются трёхспиновые системы АВХ (2J 13.1, 3J 8.5, 3J 6.9 Гц для **2.25** и 2J 14.8, 3J 9.2, 3J 3.9 Гц для **2.24**) (Таблица 2-9). При этом если для кетоазидов **2.24** химические сдвиги протонов А и В метиленовой группы имеют близкие значения (δ_{H} 2.73 и 2.77 м.д.), то в случае пирролина **2.25** наблюдается закономерное увеличение разницы в химических сдвигах

этих же протонов (δ_{H} 2.61 и 3.39 м.д.). X-части проявляются в слабополюной области спектров при δ_{H} 4.97 м.д. для **2.24** и δ_{H} 5.37 м.д. для **2.25**. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2.24** и **2.25** характеристичными являются сигналы четвертичных атомов углерода фрагментов $\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ в области $\delta_{\text{C}} \sim 70$ м.д., а также групп $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ при δ_{C} 191 и 170 м.д., соответственно. При трансформации азида **2.24** в циклический имин **2.25** сигнал атома углерода метиновой группы CHN смещается в слабое поле более, чем на 10 м.д.: с δ_{C} 62 для **2.24** до δ_{C} 74 м.д. для **2.25**.

Введение двухатомного линкера с помощью алкилирования азидов **2.12** α -галогенкетонами открывает простой путь к шестичленным *N*-гетероциклам. Так, нами был разработан двухстадийный синтетический подход к тетрагидропирдину **2.27** исходя из азида **2.12a** (Схема 2-20). На первой стадии малонильный фрагмент в **2.12a** алкилировался 4-бромфенацилбромидом, после чего полученный ациклический продукт **2.26** вводился в реакции Штаудингера / аза-Виттига с трифенилфосфином.

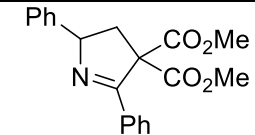
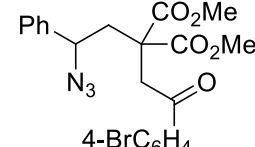
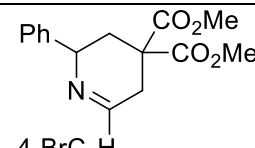
Схема 2-20



В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2.26** и **2.27**, в сравнении с гомологами **2.24** и **2.25**, появляются дополнительные сигналы атомов водорода и углерода изолированной метиленовой группы. В спектрах ЯМР ^1H это АВ-системы в области δ_{H} 3.7–3.9 и 3.0–3.5 м.д. для **2.24** и **2.25**, соответственно, с характеристичными значениями геминальных $\text{KCCB } ^2J \sim 18$ Гц. В остальном спектральные картины для ациклических гомологов **2.24** и **2.26** подобны (Таблица 2-10). В то же время при переходе от пятичленного имина **2.25** к шестичленному имину **2.27** прослеживаются закономерные изменения значений вицинальных KCCB , связанные с конформационными изменениями в циклах.

Таблица 2-10

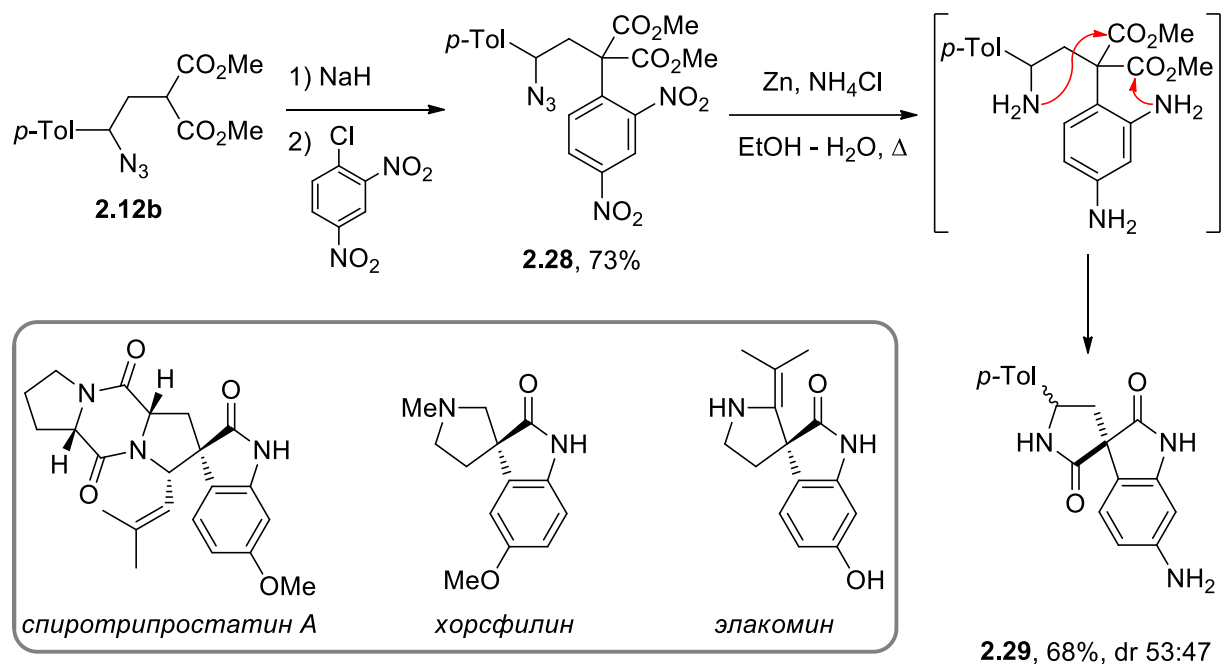
Соединения		Сигналы CH_2CH -группы в спектре ЯМР ^1H δ_{H} [м.д.] $\{J_{\text{HH}}$ [Гц]			Сигналы в спектре ЯМР ^{13}C δ_{C} [м.д.] $\{J_{\text{CH}}$ [Гц]		
		A	B	X	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$	CHN	C=X
2.24		2.73	2.77	4.97	66.5	62.4 {145}	190.8 (X = O)
		{ 2J 14.8, 3J 9.2, 3J 3.9}					

2.25		2.61	3.39	5.37	70.8	73.6 {136}	170.0 (X = N)
		{ ² J 13.1, ³ J 8.5, ³ J 6.9}					
2.26		2.51	2.66	4.66	54.0	62.9 {142}	195.4 (X = O)
		{ ² J 15.0, ³ J 9.7, ³ J 3.7}					
2.27		1.89	2.78	4.75	51.9	59.7 {135}	162.6 (X = N)
		{ ² J 13.7, ³ J 11.3, ³ J 4.7}					

Модификация азидов **2.12** по малонильному фрагменту с помощью введения *орто*-нитрофенильного заместителя открывает возможности построения оксиндолсодержащих систем. Нами был разработан простой способ синтеза производного спирооксиндол-3,3'-пирролидина **2.29** (Схема 2-21), центральный структурный фрагмент которого встречается во многих природных (например, спиротрипростатин А, элакомин, хорсфилин) и синтетических биологически активных соединениях [150]. Наш подход к **2.29** основывается на первоначальном взаимодействии азида **2.12b** с 2,4-динитрохлорбензолом по реакции нуклеофильного ароматического замещения. На второй стадии продукт арилирования **2.28** восстанавливается смесью цинка и хлорида аммония [151]. В ходе этого процесса происходит восстановление азидо- и нитро-групп в амино-группы, которые взаимодействуют с обеими карбонильными функциями. Таким образом, данную реакцию можно рассматривать как тандемный процесс, который характеризуется одновременным образованием индольного и пирролидинового циклов в **2.29**, что отличает его от большинства предложенных подходов к спирооксиндол-3,3'-пирролидинам.

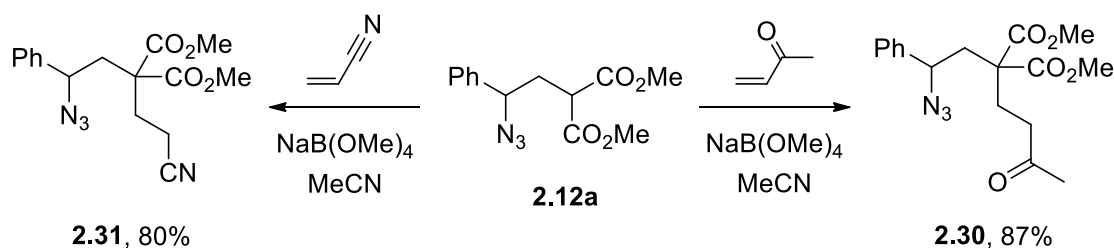
Согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C продукт **2.29** образуется в виде смеси двух диастереомеров в примерно равном соотношении. В алифатической области спектра ЯМР ¹H наблюдаются АВХ-системы фрагмента пирролидона с сильнополюсной АВ-частью в области δ_H 2.2–3.0 м.д. и слабополюсной Х-частью при δ_H 5.1 м.д. Об образовании бициклической системы оксиндола можно судить по характеристичным [152] сильнополюсным сигналам в ароматической области спектров ЯМР при δ_H 6.3–7.1 м.д. и δ_C 100–110 м.д. Spiro-атому углерода отвечают сигналы при δ_C 60 м.д. В спектре ИК диастереомеров **2.29** наблюдается широкая интенсивная полоса в области 3450–3200 см⁻¹, характеристичная для валентных колебаний групп N-H.

Схема 2-21



Нуклеофильное присоединение по Михаэлю также является подходящим процессом для модификации азидов **2.12** по активированной СН-группе. Данный подход позволяет получать соединения с 1,5-расположением азидной и карбонильной групп. Так, взаимодействие **2.12a** с метилвинилкетонам в присутствии тетраметоксибората натрия в качестве катализатора [153] приводит к кетоазиду **2.30** с высоким выходом, в то время как в результате аналогичной реакции **2.12a** с акрилонитрилом образуется цианопроизводное **2.31** (Схема 2-22).

Схема 2-22



Для азида **2.30** есть два пути протекания внутримолекулярной реакции аза-Виттига: взаимодействие промежуточно образующегося иминофосфорана с кетогруппой или с одной из эфирных функций, что должно привести к замыканию семи- или пятичленных гетероциклов, соответственно. Мы обнаружили, что, несмотря на более высокую электрофильность кето-группы, способствующую 1,7-циклизации, протекает исключительно 1,5-циклизация с участием сложноэфирной группы, приводящая к диастереомерным пирролинам **2.32** (Рис. 2-10). Об их образовании мы судили, в частности, по характеристичным сигналам четвертичных

иминиевых атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C при δ_{C} 171–172 м.д. При этом при переходе от ациклического кетона **2.30** к кетопирролину **2.32** неизменным остаётся значение химического сдвига сигнала четвертичного атома углерода карбонильной группы ($\delta_{\text{C}} \sim 207$ м.д.).

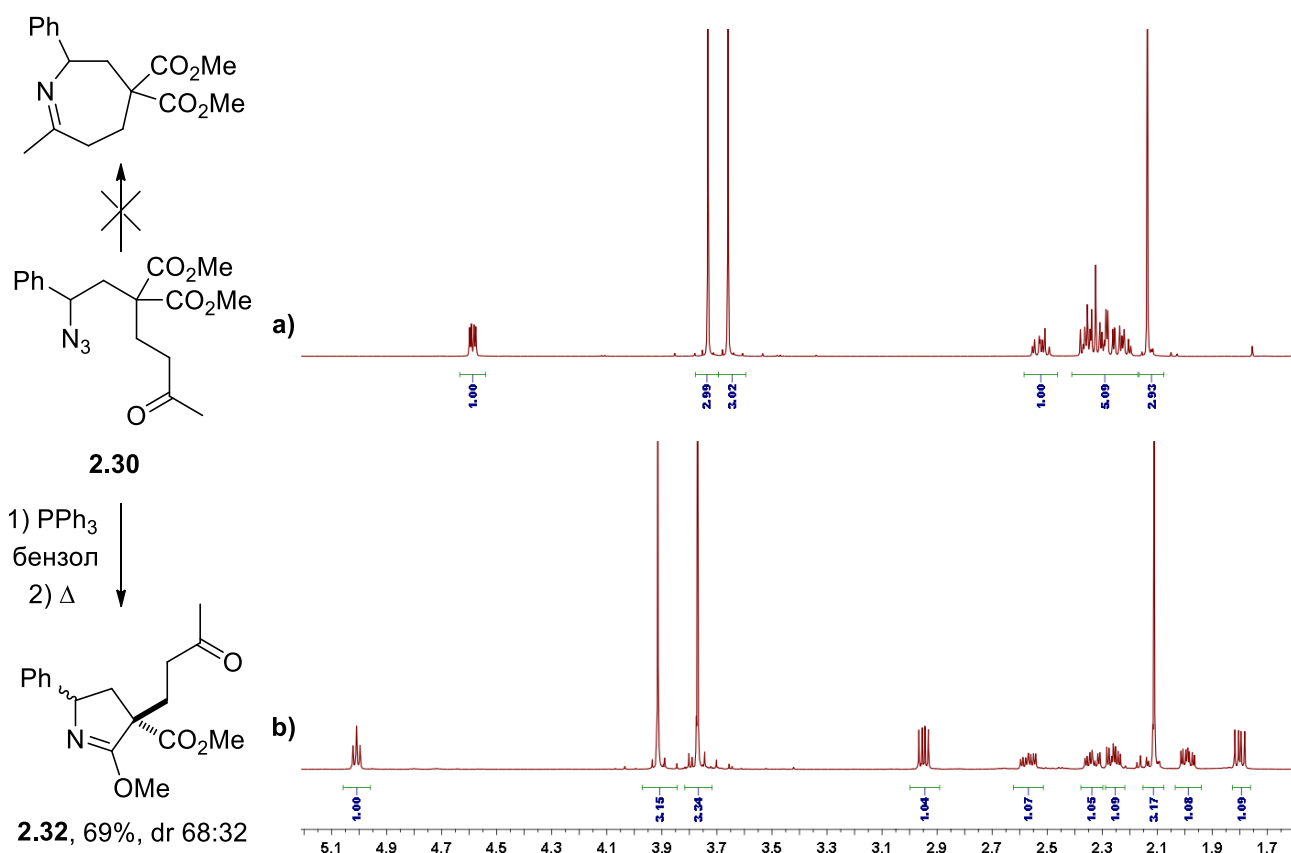
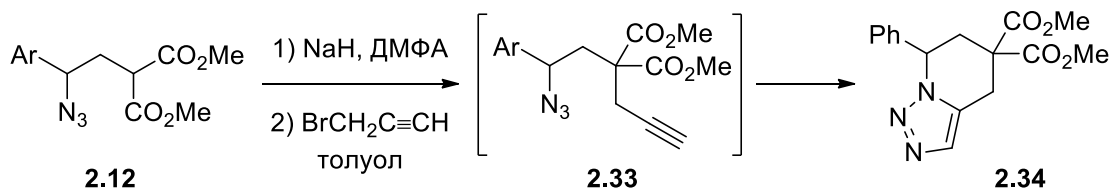


Рис. 2-10. Реакция Штаудингера / аза-Виттига кетоазида **2.30** с трифенилфосфином. Фрагменты спектров ЯМР ^1H **a)** **2.30** и **b)** основного диастереомера **2.32**.

2-3.2.2. Синтез триазоло- и тетраолопиридных и азепинов

(3+2)-Циклоприсоединение к кратным связям представляет другой класс трансформаций азидов, протекающих без элиминирования молекулы азота. Мы разработали простой подход к триазоло- и тетраолопиридинам на основе внутримолекулярного (3+2)-циклоприсоединения N_3 -группы к предварительно введенным в молекулы азидов **2.12** алкинильной или нитрильной функциям, соответственно. Оказалось, что алкилирование пропаргилбромидом азидов **2.12** сразу приводит к образованию триазолопиридинов **2.34** (Таблица 2-11) [154]. По-видимому, в промежуточно образующемся аддукте **2.33** сразу в условиях реакции происходит (3+2)-циклоприсоединение азидо-группы к сближенной с ней тройной связи, что приводит к формированию бициклической системы триазолопиридина в структурах **2.34**.

Таблица 2-11



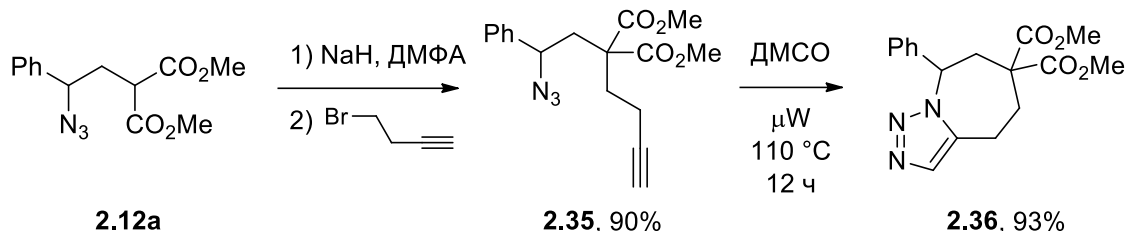
2.34	Ar	Выход [%]	Сигналы ArCHN-группы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C		
			Растворитель	δ_{H} [м.д.] (J_{HH} [Гц])	δ_{C} [м.д.] ($^1J_{\text{CH}}$ [Гц])
a		78	CDCl_3	5.62 (дд, 3J 10.3, 3J 5.4)	58.4 (149)
b		69	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5.51 (дд, 3J 10.4, 3J 5.2)	57.1 (147)
c		71	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	5.50 (дд, 3J 10.5, 3J 5.2)	56.9 (146)
d		68	CDCl_3	5.48 (дд, 3J 10.4, 3J 5.4)	58.5 (146)
e		72	CDCl_3	5.68 (дд, 3J 10.3, 3J 5.6)	57.9 (151)
f		53	CDCl_3	5.58 (дд, 3J 10.4, 3J 5.4)	56.0 (147)
g		52	CDCl_3	5.95 (дд, 3J 10.7, 3J 5.6)	57.8 (146)

Характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ^1H соединений **2.34** являются: АВХ-система протонов CH_2CHN -фрагмента, АВ-система протонов изолированной метиленовой группы с геминальной КССВ 2J 16–17 Гц и сигнал протона метиновой группы триазола при δ_{H} 7.5–7.6 м.д. Сигналы протона группы CHN бициклов **2.34** смещаются на ~1 м.д. в более слабое поле в сравнении с аналогичными сигналами для исходных азидов **2.12** и проявляются в области δ_{H} 5.5–6.0 м.д. (Таблица 2-11). При этом в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2.34** для резонансных сигналов атома углерода той же группы наблюдается, напротив, сильнополюсный сдвиг на ~6 м.д. в сравнении с **2.12**. Атому углерода метиновой группы триазольного фрагмента отвечают сигналы в области δ_{C} 130–132 м.д. с характеристичными КССВ $^1J_{\text{CH}}$ 193 Гц.

Интересно, что реакция азида **2.12a** с гомопропаргилбромидом приводит к ациклическому соединению **2.35** в качестве стабильного продукта, не вступающего в

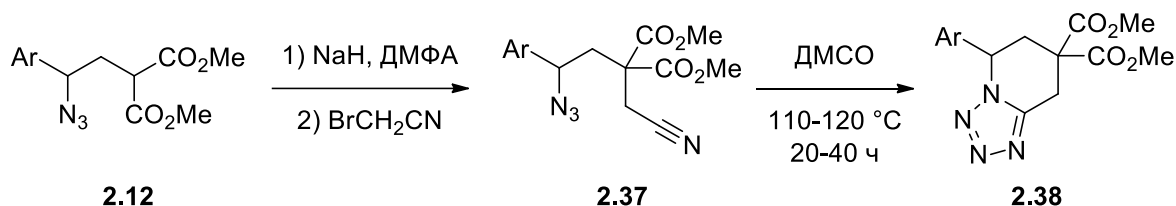
спонтанное (3+2)-циклоприсоединение (Схема 2-23). Трансформация **2.35** в триазолоазепин **2.36** протекает только в условиях продолжительной термической активации под воздействием микроволнового излучения.

Схема 2-23

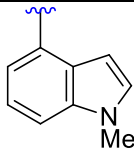


В реакции алкилирования азидов **2.12** бромцетонитрилом образуются также стабильные ациклические цианопроизводные **2.37**, претерпевающие внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение с образованием тетразолопиридинов **2.38** только в ходе продолжительного нагревания (Таблица 2-12).

Таблица 2-12



2.37 2.38	Ar	Выход [%]		Сигналы ArCHN-группы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C			
		2.37	2.38	2.36		2.37	
				δ_{H} [м.д.] (J_{HH} [Гц])	δ_{C} [м.д.] ($^1J_{\text{CH}}$ [Гц])	δ_{H} [м.д.] (J_{HH} [Гц])	δ_{C} [м.д.] ($^1J_{\text{CH}}$ [Гц])
a		85	92	4.63 (дд, 3J 9.8, 4.2)	62.0 (142)	5.64 (дд, 3J 10.6, 5.1)	57.8 (149)
b		67	83	4.87 (дд, 3J 10.3, 4.0)	55.7 (146)	5.72 (дд, 3J 10.8, 5.3)	55.0
c		69	71	4.56 (дд, 3J 8.0, 6.0)	62.5 (142)	5.82 (дд, 3J 10.7, 5.2)	58.7 (147)
d		77	74	4.61 (дд, 3J 9.5, 4.8)	55.0 (144)	5.70 (дд, 3J 10.9, 5.1)	51.9 (147)
e		75	72	4.88 (дд, 3J 9.9, 4.3)	57.3 (144)	5.82 (дд, 3J 10.8, 5.1)	53.9 (148)
f		79	68	4.99 (дд, 3J 9.8, 4.1)	58.1 (143)	5.97 (дд, 3J 10.6, 5.3)	54.7 (143)

g		84	68	5.05 (дд, 3J 10.6, 3.8)	61.2 (142)	5.92 (дд, 3J 10.8, 5.4)	57.8 (144)
---	---	----	----	-------------------------------	------------	-------------------------------	------------

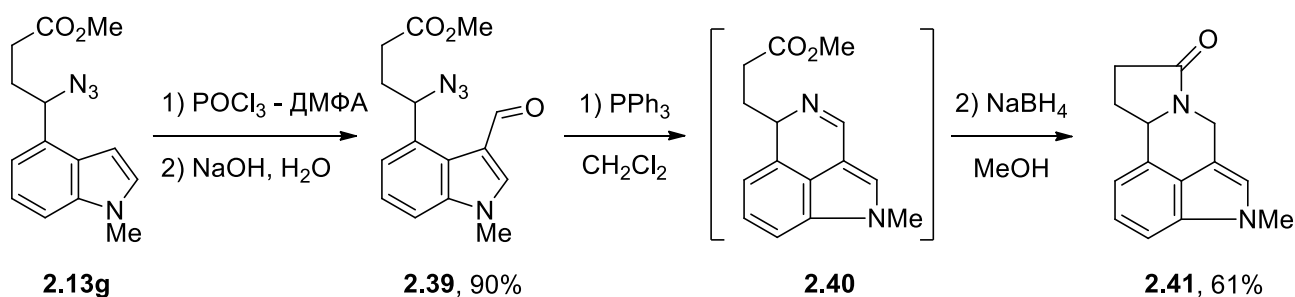
Параметры спектров ЯМР ^1H и ^{13}C тетразолпиридинов **2.38** в целом подобны спектральным характеристикам триазолопиридинов **2.34**. Одной из отличительных особенностей спектров ЯМР ^{13}C соединений **2.38** являются сигналы четвертичного атома углерода тетразольного фрагмента, которые наблюдаются при δ_{C} 150–153 м.д.

2-3.3. Синтез *N*-гетероциклов с предварительной функционализацией электронодонорной группы

Наличие (гетеро)ароматических или алкенильных заместителей в азидах **2.12** и **2.13** предоставляет дополнительные возможности для функционализации этих соединений с использованием реакций электрофильного ароматического замещения, кросс-сочетания, окисления и т.п. В рамках данной работы мы использовали индолзамещенный азид **2.13g** для сборки тетрацикла **2.41** (Схема 2-24). На первой стадии мы проводили формилирование **2.13g** по положению С3 индольного фрагмента в условиях реакции Вильсмайера. Последующее добавление трифенилфосфина к полученному индолкарбальдегиду **2.39** инициирует последовательность реакций Штаудингера / аза-Виттига, приводящую к имину **2.40**, который без выделения был введён в реакцию с борогидридом натрия в метаноле. Восстановление имина **2.40** сопровождается спонтанной γ -лактамизацией, приводящей к формированию конечной тетрациклической системы соединения **2.41**, потенциального ДНК-интеркалятора [155].

Характеристичными особенностями спектра ЯМР ^1H тетрацикла **2.41** в сравнении со спектром исходного азида **2.13g** являются АВ-система протонов изолированной метиленовой группы центрального пиридинового фрагмента с геминальной КССВ 15.6 Гц, а также синглет изолированного протона индольного фрагмента при δ_{H} 6.82 м.д.

Схема 2-24



Таким образом, был разработан простой способ синтеза полифункционализированных азидов по реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов. Исключительная хемоселективность и стереоспецифичность данного процесса обеспечиваются S_N2 -подобным механизмом раскрытия. Этот вывод подтверждается результатами квантовохимических расчётов методом ограниченного функционала плотности, согласно которым тенденция изменения энергетических барьеров раскрытия качественно соответствует изменениям в наблюдаемой реакционной способности ДА циклопропанов, в то время как альтернативная атака по незамещённому С3 атому цикла значительно менее выгодна.

Было продемонстрировано, что получаемые азиды могут использоваться в качестве строительных блоков для сборки азотсодержащих гетероциклических систем различного размера. Для этого были использованы простые синтетические последовательности, включающие предварительную модификацию исходных азидов и дальнейшие внутримолекулярные процессы в полифункционализированных соединениях. В качестве формирующих гетероцикл процессов нами были использованы реакции аза-Виттига, лактонизации/лактамизации, а также 1,3-диполярного циклоприсоединения, приводящие к замещённым пирролидонам, пирролинам, пирролам, пиперидинам, спирооксиндол-3,3'-пирролидинам, триазолопиридинам и триазолоазепинам, тетразолопиридинам, дипирролоизохинолинам. Данный подход был применён в синтезе природных соединений и синтетических лекарственных средств, таких как никотин и аторвастатин. Необходимо отметить, что превращения азидов **2.12** и **2.13** не ограничиваются описанными в рамках данной работы. В частности, относительная инертность фрагмента иминофосфорана к сложноэфирным заместителям в соединениях **2.15** позволяет вводить их в реакцию аза-Виттига с внешними более активными, чем сложный эфир, карбонильными компонентами.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P регистрировали на спектрометрах «Bruker Avance 400» и «Bruker Avance 600». Химические сдвиги измеряли в миллионных долях (м.д.) относительно сигналов растворителей (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.27$ м.д., CD_3OD , $\delta = 4.84, 3.31$ м.д., $\text{DMSO-}d_6$, $\delta = 2.50$ м.д.; ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.0$ м.д., CD_3OD , $\delta = 49.0$ м.д., $\text{DMSO-}d_6$, $\delta = 39.5$ м.д.). Мультиплетность сигналов обозначается как с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квадруплет; м, мультиплет; дд, дублет дублетов. Значения констант спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Гц).

ИК спектры записывали на приборе Thermo Nicolet IR200 FT-IR.

Масс-спектры получали на приборах:

- GC / EI-TOF MS – «Finnigan MAT TSQ-7000» (энергия ионизации 70 эВ), газовая хроматография / масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом при использовании время-пролётного анализатора, далее обозначается «ГХ/МС»;
- MALDI-TOF MS – «Bruker Daltonic Ultraflex» (матрица: 1,8,9-тригидроксиантрацен), масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией при использовании время-пролётного анализатора, далее обозначается «МАЛДИ»;
- ESI-TOF HRMS – «Bruker microTOF-QTM ESI-TOF» и «Thermo ScientificTM LTQ Orbitrap», масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением при использовании время-пролётного анализатора, далее обозначается «МСВР».

Элементный анализ проводили на приборе «Fisons EA-1108 CHNS».

Температуру плавления (т. пл.) определяли на приборе «Stuart SMP3».

Рентгеноструктурный анализ выполняли на дифрактометре «STOE STADI VARI PILATUS-100K».

Реакции при микроволновом облучении проводили в микроволновом реакторе «Monowave 300 – Anton Paar».

Контроль полноты протекания реакций и чистоты химических веществ осуществляли методом ТСХ (силикагель 60, F₂₅₄, нанесённый на алюминий); хроматограммы проявляли с помощью УФ-лампы (254 нм) или химически (I₂ или водный раствор KMnO₄). Препаративная колоночная хроматография выполнялась с использованием силикагеля 60 (230–400 меш, Merck) и оксида алюминия (50–200 мкм, Acros). Соотношение энантиомеров определяли хроматографически с использованием колонки с хиральным носителем «AmyCoat» (150×4.6 мм) и смеси гептан-изопропанол (95:5) в качестве элюента. Все реагенты и растворители очищали и высушивали в соответствии со стандартными методиками [156].

3-1. Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов 2.4

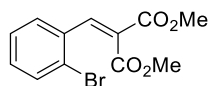
3-1.1. Синтез диэфиров циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот 2.4а-аа

Диэфиры циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **2.4а-аа** были синтезированы с использованием последовательности реакций Кнёвенагеля [157] / Кори-Чайковского [110, 111] исходя из соответствующих альдегидов **2.1а-z**. Синтезированные алкены **2.3** и циклопропаны **2.4** являются ранее описанными соединениями за исключением алкенов **2.3е,х** и циклопропанов **2.4е,н,р,к,х**, аналитические данные для которых приведены далее. Методы синтеза оптически активных циклопропанов (*S*)-**2.4а,б** описаны в работах [115, 116], соответственно.

Реакция Кнёвенагеля (общая методика) [157]

Раствор альдегида **2.1** (1 экв.), малоната **2.2** (1 экв.), пиперидина (0.1 экв.) и уксусной кислоты (0.2 экв.) в бензоле или толуоле (3 М) кипятили с водоотделителем (насадка Дина-Старка) до прекращения выделения воды (2–7 ч). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, дважды промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали. Полученный продукт далее использовали без дополнительной очистки.

Диметилвый эфир 2-(2-бромбензиден)малоновой кислоты (2.3е)



Алкен **2.3е** был получен при кипячении *орто*-бромбензальдегида (5.0 г, 27.0 ммоль) и диметилмалоната (3.56 г, 27.0 ммоль) в бензоле (7.5 мл) в присутствии пиперидина (0.27 мл, 2.7 ммоль) и уксусной кислоты (0.30 мл, 5.4 ммоль) в течение 4 ч. Выход 7.2 г (89%); жёлтое масло; $R_f = 0.87$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 3.72$ (с, 3H, CH₃O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 7.20–7.25 (м, 1H, Ar), 7.26–7.31 (м, 1H, Ar), 7.37 (дд, ³J 7.8, ⁴J 1.3 Гц, 1H, Ar), 7.61 (д, ³J 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.99 (с, 1H, CH=).

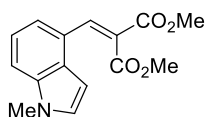
ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 52.5$ (¹J_{CH} 148 Гц, CH₃O), 52.7 (¹J_{CH} 148 Гц, CH₃O), 124.6 (C, Ar), 127.5 (CH, Ar), 128.0 (C), 129.2 (CH, Ar), 131.3 (CH, Ar), 133.1 (C), 133.8 (CH, Ar), 142.3 (¹J_{CH} 163 Гц, CH=), 164.0 (CO₂Me), 166.1 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 3150, 2770, 1745, 1635, 1590, 1475, 1445, 1375, 1295, 1270, 1235, 1130, 1080, 1040, 995, 950, 845, 780, 730.

МАЛДИ: $m/z = 337, 339$ [M + K]⁺ (337, 339 вычислено для C₁₂H₁₁BrKO₄).

Вычислено (%) для C₁₂H₁₁BrO₄: C, 48.19; H, 3.71. Найдено: C, 48.23; H, 3.73.

Диметиловый эфир 2-[(1-метил-1*H*-индол-4-ил)метилен]малоновой кислоты (2.3х)



Алкен **2.3х** был получен при кипячении 1-метил-1*H*-индол-4-карбальдегида (5.27 г, 33.1 ммоль) и диметилмалоната (4.37 г, 33.1 ммоль) в толуоле (11 мл) в присутствии пиперидина (0.17 мл, 1.7 ммоль) и уксусной кислоты (0.38 мл, 6.6 ммоль) в течение 7 ч. Выход 7.5 г (83%); жёлтые кристаллы, т. пл. 90–91 °С (из бензола).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = 3.78 (с, 3H, CH_3), 3.82 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 3H, CH_3), 6.65 (д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ind), 7.14 (д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ind), 7.20 (дд, 3J 8.1, 3J 7.5 Гц, 1H, Ind), 7.27 (д, 3J 7.5 Гц, 1H, Ind), 7.37 (д, 3J 8.1 Гц, 1H, Ind), 8.29 (с, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) δ = 32.8 (CH_3N), 52.5 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 99.0 (CH), 111.7 (CH), 119.1 (CH), 121.4 (CH), 124.7 (C), 124.8 (C), 128.8 (C), 130.1 (CH), 136.7 (C), 141.0 ($\text{CH}=\text{}$), 164.7 (CO_2Me), 167.5 (CO_2Me).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 2945, 2870, 1740, 1715, 1615, 1470, 1450, 1380, 1300, 1290, 1250, 1225, 1205, 1180, 1095, 1070, 760.

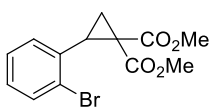
ГХ/МС: m/z (%) = 274 (69), 273 (100) $[\text{M}]^+$, 242 (63), 214 (45), 213 (100), 210 (30), 183 (59), 182 (55), 174 (37), 155 (100), 154 (72), 127 (33), 115 (23).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. Найдено: C, 65.94; H, 5.51; N, 5.07.

Реакция Кори-Чайковского (общая методика) [110, 111]

К суспензии гидрида натрия (1.1 экв.) в сухом ДМСО (0.5–0.7 М) добавили триметилсульфониййодид (1.1 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 20–30 мин до прекращения выделения водорода. Затем в реакцию добавили алкен **2.3** (1 экв.), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение указанного времени и вылили в охлаждённый водный раствор NH_4Cl . Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, объединённые органические фракции промыли сначала водой, затем несколько раз насыщенным раствором NaCl , высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Диметиловый эфир 2-(2-бромфенил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (2.4е)



Циклопропан **2.4е** был получен после выдерживания смеси диметилового эфира 2-(2-бромбензилиден)малоновой кислоты (**2.3е**) (3.0 г, 10.0 ммоль), NaNH (0.44 г, 11.0 ммоль) и триметилсульфониййодида (2.42 г, 11.0 ммоль) в ДМСО (15 мл) в течение 5.5 ч. Выход 2.43 г (78%); жёлтое масло; R_f = 0.40 (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.78$ (дд, 2J 5.2, 3J 9.1 Гц, 1Н, CH_2), 2.24 (дд, 2J 5.2, 3J 8.3 Гц, 1Н, CH_2), 3.32 (дд, 3J 9.1, 3J 8.3 Гц, 1Н, CH), 3.35 (с, 3Н, CH_3O), 3.80 (с, 3Н, CH_3O), 7.06–7.12 (м, 2Н, Ar), 7.19–7.24 (м, 1Н, Ar), 7.54 (дд, 3J 7.9, 4J 1.2 Гц, 1Н, Ar).

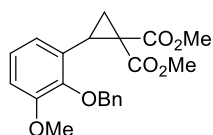
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 19.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 165 Гц, CH_2), 33.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 168 Гц, CH), 36.5 (C), 52.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 126.9 ($\text{CH} + \text{C}$, Ar), 128.9 (CH , Ar), 129.0 (CH , Ar), 132.5 (CH , Ar), 134.4 (C, Ar), 166.8 (CO_2Me), 169.7 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2770, 1740, 1595, 1575, 1485, 1445, 1395, 1340, 1295, 1280, 1230, 1205, 1190, 1140, 1105, 1080, 1060, 1040, 1000, 980, 960, 930, 905, 815, 795, 770, 730, 720.

МАЛДИ: $m/z = 335, 337$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (335, 337 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$: C, 49.86; H, 4.18. Найдено: C, 49.91; H, 4.22.

Диметилловый эфир 2-(2-бензилокси-3-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**2.4h**)



Циклопропан **2.4h** был получен после выдерживания смеси диметилового эфира 2-(2-бензилокси-3-метоксибензилиден)малоновой кислоты (**2.3h**) (954 мг, 2.7 ммоль), NaN (116 мг, 2.9 ммоль) и триметилсульфонийиодида (648 мг, 2.9 ммоль) в ДМСО (5.5 мл) в течение 2 ч. Выход 710 мг (72%); бесцветное масло; $R_f = 0.63$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

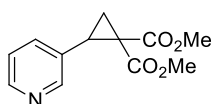
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.75$ (дд, 2J 5.3, 3J 9.3 Гц, 1Н, CH_2), 2.24 (дд, 2J 5.3, 3J 8.4 Гц, 1Н, CH_2), 3.41 (с, 3Н, CH_3O), 3.46 (уш. дд, 3J 9.3, 3J 8.4 Гц, 1Н, CH), 3.67 (с, 3Н, CH_3O), 3.87 (с, 3Н, CH_3O), 4.99 (д, 2J 10.9 Гц, 1Н, OCH_2Ph), 5.11 (д, 2J 10.9 Гц, 1Н, OCH_2Ph), 6.56 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 1Н, Ar), 6.87 (дд, 3J 8.1, 4J 0.8 Гц, 1Н, Ar), 6.97 (дд, 3J 8.1, 3J 7.9 Гц, 1Н, Ar), 7.30–7.33 (м, 1Н, Ph), 7.37–7.39 (м, 2Н, Ph), 7.48–7.50 (м, 2Н, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 18.6$ (CH_2), 28.2 (CH), 37.3 (C), 52.3 (CH_3O), 52.7 (CH_3O), 55.8 (CH_3O), 74.3 (CH_2Ph), 111.9 (CH , Ar), 118.8 (CH , Ar), 123.5 (CH , Ar), 127.8 (CH , Ar), 128.2 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.3 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.8 (C, Ar), 137.8 (C, Ar), 148.0 (C, Ar), 152.7 (C, Ar), 167.2 (CO_2Me), 170.0 (CO_2Me).

МАЛДИ: $m/z = 393$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (393 вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 68.10; H, 5.99. Найдено: C, 68.01; H, 6.22.

Диметилловый эфир 2-(пиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (2.4p)



Циклопропан **2.4p** был получен после выдерживания смеси диметилового эфира 2-[(пиридин-3-ил)метилен]малоновой кислоты [158] (5.52 г, 25.0 ммоль), NaH (1.10 г, 27.5 ммоль) и триметилсульфонийиодида (6.05 г, 27.5 ммоль) в ДМСО (40 мл) в течение 2 ч. Выход 4.17 г (71%); жёлтое масло; $R_f = 0.63$ (этилацетат).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.78$ (дд, 2J 5.4, 3J 9.2 Гц, 1H, CH_2), 2.19 (дд, 2J 5.4, 3J 7.9 Гц, 1H, CH_2), 3.20 (дд, 3J 9.2, 3J 7.9 Гц, 1H, CH), 3.40 (с, 3H, CH_3O), 3.80 (с, 3H, CH_3O), 7.20 (дд, 3J 7.9, 3J 4.8 Гц, 1H, Py), 7.46 (ддд, 3J 7.9, 4J 2.1, 4J 1.5 Гц, 1H, Py), 8.48 (дд, 3J 4.8, 4J 1.5 Гц, 1H, Py), 8.51 (д, 4J 2.1 Гц, 1H, Py).

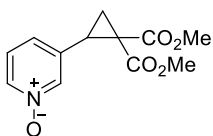
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 18.5$ ($^1J_{\text{CH}}$ 166 Гц, CH_2), 29.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 166 Гц, CH), 36.9 (C), 52.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 122.9 (CH, Py), 130.5 (C, Py), 135.5 (CH, Py), 148.7 (CH, Py), 150.4 (CH, Py), 166.6 (CO_2Me), 169.7 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3040, 2965, 2870, 1735, 1600, 1580, 1490, 1440, 1380, 1340, 1290, 1215, 1140, 1035, 830, 725.

МАЛДИ: $m/z = 258$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (258 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 61.27; H, 5.57; N, 5.95. Найдено: C, 61.15; H, 5.73; N, 5.97.

Диметилловый эфир 2-(1-оксидопиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (2.4q)



К раствору циклопропана **2.4p** (3.56 г, 15.1 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавили порциями *мета*-хлорпербензойную кислоту (77%, 4.08 г, 18.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, охладили до комнатной температуры, дважды промыли водным раствором NaOH (0.9 г в 15 мл воды), высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Выход 3.00 г, (79%); коричневое вязкое масло. Аналитический образец выделял методом колоночной хроматографии на силикагеле; бежевые кристаллы; т. пл. 120–121 °С; $R_f = 0.50$ (метанол : хлористый метилен 1:5).

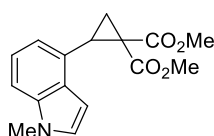
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.73$ (дд, 2J 5.5, 3J 9.2 Гц, 1H, CH_2), 2.05 (дд, 2J 5.5, 3J 7.9 Гц, 1H, CH_2), 3.04 (дд, 3J 9.2, 3J 7.9 Гц, 1H, CH), 3.46 (с, 3H, CH_3O), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 7.03 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 1H, Py), 7.14 (дд, 3J 7.9, 3J 6.5 Гц, 1H, Py), 8.04 (уш. д, 3J 6.5 Гц, 1H, Py), 8.07 (уш. с, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 18.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 167 Гц, CH_2), 28.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 168 Гц, CH), 36.7 (C), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 125.2 (CH, Py), 125.7 (CH, Py), 134.7 (C, Py), 138.0 (CH, Py), 139.4 (CH, Py), 166.1 (CO_2Me), 169.0 (CO_2Me).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 2980, 2950, 2880, 1730, 1605, 1580, 1470, 1390, 1340, 1300, 1230, 1145, 1020, 820.

МСВР: $m/z = 252.0861$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (252.0866 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_5$).

Диметиловый эфир 2-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (2.4x)



Циклопропан **2.4x** был получен после выдерживания смеси диметилового эфира 2-[(1-метил-1*H*-индол-4-ил)метилен]малоновой кислоты (**2.3x**) (2.73 г, 10.0 ммоль), NaH (0.44 г, 11.0 ммоль) и триметилсульфонийиодида (2.42 г, 11.0 ммоль) в ДМСО (20 мл) в течение 2 ч. Выход 1.92 г (67%); белые кристаллы; т. пл. 94–95 °С; $R_f = 0.55$ (этилацетат : петролейный эфир, 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.83$ (дд, 2J 4.9, 3J 9.2 Гц, 1H, CH_2), 2.39 (дд, 2J 4.9, 3J 8.2 Гц, 1H, CH_2), 3.24 (с, 3H, CH_3), 3.56 (дд, 3J 9.2, 3J 8.2 Гц, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, CH_3), 6.63 (д, 3J 3.0 Гц, 1H, Ind), 6.85 (д, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.06 (д, 3J 3.0 Гц, 1H, Ind), 7.14 (дд, 3J 8.2, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.23 (д, 3J 8.2 Гц, 1H, Ind).

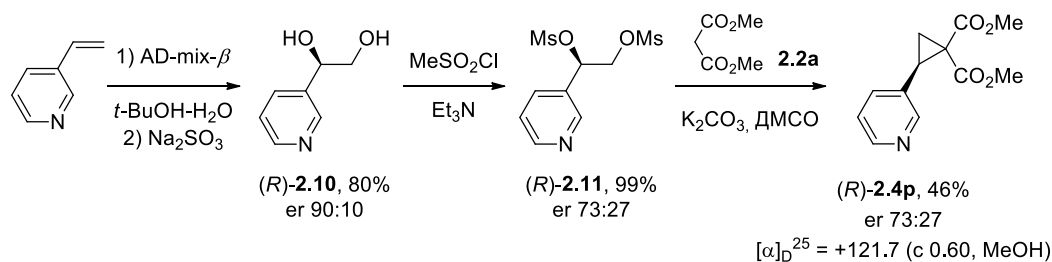
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 19.0$ (CH_2), 30.7 (CH), 32.8 (CH_3N), 36.6 (C), 51.8 (CH_3O), 52.7 (CH_3O), 99.4 (CH, Ind), 108.6 (CH, Ind), 117.6 (CH, Ind), 121.0 (CH, Ind), 126.5 (C, Ind), 128.6 (CH, Ind), 129.1 (C, Ind), 136.3 (C, Ind), 167.3 (CO_2Me), 170.5 (CO_2Me).

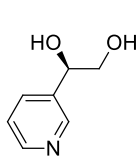
ГХ/МС: m/z (%) = 287 (86) $[\text{M}]^+$, 228 (100), 224 (33), 223 (69), 212 (21), 196 (14), 195 (17), 174 (47), 169 (38), 168 (100), 167 (46), 154 (13), 127 (17), 115 (16).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88. Найдено: C, 66.69; H, 6.11; N, 4.85.

3-1.2. Синтез диметилового эфира (2*R*)-2-(пиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты ((*R*)-2.4p)

Циклопропан (*R*)-**2.4p** был получен из 3-винилпиридина согласно схеме:

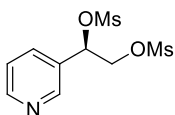


(1R)-1-(Пиридин-3-ил)этан-1,2-диол ((R)-2.10)

Диол (*R*)-**2.10** был синтезирован с использованием метода каталитического асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу [117].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 3.58$ (дд, 2J 11.4, 3J 7.8 Гц, 1H, CH_2), 3.68 (дд, 2J 11.4, 3J 3.7 Гц, 1H, CH_2), 4.71 (уш. с, 1H, OH), 4.76 (дд, 3J 7.8, 3J 3.7 Гц, 1H, CH), 7.18 (ддд, 3J 7.8, 3J 4.9, 5J 0.6 Гц, 1H, Py), 7.63–7.68 (м, 1H, Py), 8.34 (дд, 3J 4.9, 4J 1.8 Гц, 1H, Py), 8.70 (уш. д, 4J 2.1 Гц, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 67.5$ (CH_2), 72.3 (CH), 123.6 (CH, Py), 134.5 (CH, Py), 137.2 (C, Py), 147.4 (CH, Py), 148.3 (CH, Py).

Димезилат (1R)-1-(пиридин-3-ил)этан-1,2-диол ((R)-2.11)

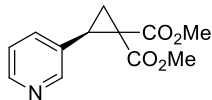
К охлаждённому до 0 °С раствору (*R*)-**2.10** (2.0 г, 14.4 ммоль) и триэтиламина (4.8 мл, 34.5 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 добавили по каплям раствор мезилхлорида (2.5 мл, 31.7 ммоль) в 13 мл CH_2Cl_2 . Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь вылили в 1М HCl. Слои разделили, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), объединённые органические фракции последовательно промыли 1 М HCl, насыщенными водными растворами NaHCO_3 и NaCl и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. Выход 4.2 г (99%); жёлтое масло; er 73:27.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 3.02$ (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 4.46 (дд, 2J 11.8, 3J 3.5 Гц, 1H, CH_2), 4.52 (дд, 2J 11.8, 3J 8.1 Гц, 1H, CH_2), 5.88 (дд, 3J 8.1, 3J 3.5 Гц, 1H, CH), 7.41 (ддд, 3J 7.9, 3J 4.8, 5J 0.8 Гц, 1H, Py), 7.80 (ддд, 3J 7.9, 4J 2.1, 4J 1.6 Гц, 1H, Py), 8.69 (дд, 3J 4.8, 4J 1.6 Гц, 1H, Py), 8.70 (уш. д, 4J 2.1 Гц, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 1:1; 150 МГц) $\delta = 37.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_3), 38.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_3), 69.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 153 Гц, CH_2), 77.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 153 Гц, CH), 123.8 (CH, Py), 130.3 (C, Py), 135.3 (CH, Py), 147.3 (CH, Py), 149.7 (CH, Py).

МСВР: $m/z = 296.0258$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (296.0258 вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{S}_2$).

Диметиловый эфир (2*R*)-2-(пиридин-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты ((*R*)-2.4*p*)

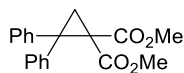


К суспензии K_2CO_3 (2.2 г, 16 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавили диметилмалонат (0.92 мл, 8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавили димезилат (*R*)-2.11 (1.58 г, 5.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 7 ч, охладили до комнатной температуры, разлагали ледяной водой (30 мл). Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл); объединённые органические фракции последовательно промыли водным раствором NaCl и водой, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Циклопропан (*R*)-2.4*p* был выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 0.58 г (46%); жёлтое масло; $[\alpha]_D^{25} = +121.7$ (с 0.60, MeOH); *er* 73:27. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C соответствуют спектрам рацемического циклопропана 2.4*p*.

3-1.3. Синтез других ДА циклопропанов 2.4

Циклопропаны 2.4*ac,ad* [115], 2.4*ae* [159], 2.4*ag* [114] синтезировали по описанным в литературе методикам.

Диметиловый эфир 2,2-дифенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (2.4*af*) [160]

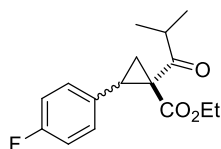


Циклопропан 2.4*af* был синтезирован по реакции Rh(II)-катализируемого (1+2)-циклоприсоединения между диметилдiazомалонатом и 1,1-дифенилэтиленом согласно опубликованной методике [115].

ЯМР 1H ($CDCl_3$, 600 МГц) $\delta = 2.52$ (с, 2H, CH_2), 3.45 (с, 6H, $2 \times CH_3O$), 7.16–7.21 (м, 2H, Ar), 7.24–7.29 (м, 4H, Ar), 7.44 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 4H, Ar).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 150 МГц) $\delta = 23.5$ (CH_2), 41.3 (C), 47.2 (C), 52.2 ($2 \times CH_3O$), 127.2 ($2 \times CH$, Ar), 128.3 ($4 \times CH$, Ar), 128.7 ($4 \times CH$, Ar), 140.3 ($2 \times C$, Ar), 167.5 ($2 \times CO_2Me$).

Этиловый эфир 2-(4-фторфенил)-1-(2-метилпропаноил)циклопропанкарбоновой кислоты (2.4*ah*)



К нагретому до 50 °С раствору бромида [2-бром-1-(4-фторфенил)этил]-диметилсульфония [114] (2.67 г, 8 ммоль) и этил(изобутирил)ацетата (24 ммоль, 3.87 мл) в смеси воды (10 мл) и четырёххлористого углерода (4 мл) добавили K_2CO_3 (3.65 г, 26.4 ммоль) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл), объединённые органические фракции высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Непрореагировавший этил(изобутирил)ацетат отогнали в вакууме при

80 °С (2 мм рт. ст.). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 0.81 г (36%); бесцветное масло; **A:B** (dr) = 63:37.

A: $R_f = 0.72$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 0.88\text{--}0.92$ (м, 3H, CH_3), 1.12 (д, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 1.14 (д, 3J 6.6 Гц, 3H, CH_3), 1.56 (дд, 2J 4.7, 3J 9.1 Гц, 1H, CH_2), 2.17 (дд, 2J 4.7, 3J 8.0 Гц, 1H, CH_2), 3.23–3.31 (м, 2H, CH, CH), 3.81 (дк, 2J 10.8, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2O), 3.86 (дк, 2J 10.8, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2O), 6.93 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^3J_{\text{HF}}$ 8.9 Гц, 2H, Ar), 7.15 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^4J_{\text{HF}}$ 5.3 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.6$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 18.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 19.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 21.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 165 Гц, CH_2), 32.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 167 Гц, CH), 39.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH), 43.3 (C), 61.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_2O), 114.9 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 130.5 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 130.7 (C, Ar), 162.0 ($^1J_{\text{CF}}$ 246 Гц, C, Ar), 168.1 (CO_2Et), 208.2 (CO).

B: $R_f = 0.63$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 0.41$ (д, 3J 7.0 Гц, 3H, CH_3), 0.95 (д, 3J 6.7 Гц, 3H, CH_3), 1.29–1.33 (м, 3H, CH_3), 1.63 (дд, 2J 4.9, 3J 9.2 Гц, 1H, CH_2), 2.32 (дд, 2J 4.9, 3J 8.3 Гц, 1H, CH_2), 2.81–2.90 (м, 1H, CH), 3.32 (дд, 3J 9.2, 3J 8.3 Гц, 1H, CH), 4.23 (дк, 2J 10.8, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2O), 4.29 (дк, 2J 10.8, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2O), 6.93 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^3J_{\text{HF}}$ 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.10 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^4J_{\text{HF}}$ 5.3 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 17.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 18.67 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 18.72 ($^1J_{\text{CH}}$ 166 Гц, CH_2), 34.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 164 Гц, CH), 39.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH), 44.4 (C), 61.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_2O), 115.0 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 129.9 (C, Ar), 130.2 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 162.1 ($^1J_{\text{CF}}$ 247 Гц, C, Ar), 170.6 (CO_2Et), 205.6 (CO).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3000, 2950, 1730, 1700, 1610, 1520, 1475, 1380, 1325, 1240, 1160, 1040, 850.

МАЛДИ: $m/z = 278$ $[\text{M}]^+$ (278 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FO}_3$).

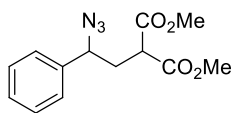
Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FO}_3$: C, 69.05; H, 6.88. Найдено: C, 68.86; H, 6.89.

3-2. Нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом

3-2.1. Синтез азидов **2.12** (общая методика)

К 0.5 М раствору циклопропана **2.4** в сухом ДМФА добавили одной порцией гидрохлорид триэтиламина (2 экв.) и азид натрия (2 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь выдерживали в указанных условиях (Таблица 2-4), разлагали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Объединённые органические фракции промыли водой (5×20 мл), высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Диметиловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)малоновой кислоты (**2.12a**)



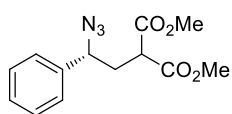
Азид **2.12a** был получен в реакции **2.4a** (234 мг, 1 ммоль) с NaN₃ и Et₃N·HCl (100 °С, 4 ч). Выход 244 мг (88%); бесцветное масло; $R_f = 0.48$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.33$ (ддд, ²J 14.3, ³J 7.7, ³J 6.5 Гц, 1H, CH₂), 2.36 (ддд, ²J 14.3, ³J 8.2, ³J 6.7 Гц, 1H, CH₂), 3.55 (дд, ³J 7.7, ³J 6.7 Гц, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH₃O), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 4.55 (дд, ³J 8.2, ³J 6.5 Гц, 1H, CHN₃), 7.31–7.41 (м, 5H, Ph).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 35.2$ (CH₂), 48.7 (CH), 52.7 (2×CH₃O), 63.9 (CHN₃), 126.9 (2×CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 129.0 (2×CH, Ph), 138.4 (C, Ph), 169.1 (CO₂Me), 169.2 (CO₂Me).

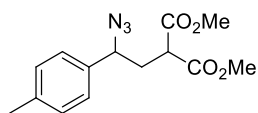
ИК (плёнка, см⁻¹) 3060, 2965, 2120, 1740, 1500, 1460, 1440, 1350, 1325, 1290, 1255, 1210, 1155, 1150, 1070, 1040, 975, 920, 775, 750, 715.

МСВР: $m/z = 300.0957$ [M + Na]⁺ (300.0955 вычислено для C₁₃H₁₅N₃NaO₄).



Диметиловый эфир (**2R**)-2-(2-азидо-2-фенилэтил)малоновой кислоты (**(R)-2.12a**) был получен по аналогичной методике из (**S**)-**2.4a** (200 мг, 0.85 ммоль). $[\alpha]_D^{20} = +107.3$ (с 1.02, MeOH); er 98:2.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-толил)этил]малоновой кислоты (**2.12b**)



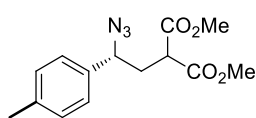
Азид **2.12b** был получен в реакции **2.4b** (496 мг, 2 ммоль) с NaN₃ и Et₃N·HCl (100 °С, 5 ч). Выход 471 мг (81%); бесцветное масло; $R_f = 0.50$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.33$ (ддд, ²J 14.1, ³J 8.0, ³J 5.9 Гц, 1H, CH₂), 2.35 (ддд, ²J 14.1, ³J 8.9, ³J 6.5 Гц, 1H, CH₂), 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.54 (дд, ³J 8.0, ³J 6.5 Гц, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 4.52 (дд, ³J 8.9, ³J 5.9 Гц, 1H, CHN₃), 7.19–7.23 (м, 4H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 21.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 126 Гц, CH_3), 35.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 63.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 126.7 ($2\times\text{CH}$, Ar), 129.5 ($2\times\text{CH}$, Ar), 135.2 (C, Ar), 138.4 (C, Ar), 169.1 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me).

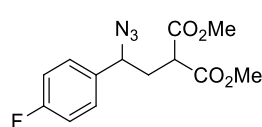
ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 2125, 1745, 1525, 1445, 1345, 1320, 1290, 1255, 1210, 1165, 1100, 1070, 1030, 970, 930, 900, 830, 770, 750, 735.

МСВР: $m/z = 314.1117$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (314.1111 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4$).



Диметиловый эфир (2R)-2-[2-азидо-2-(4-толил)этил]малоновой кислоты ((R)-2.12b) был получен по аналогичной методике из (S)-2.4b (200 мг, 0.81 ммоль). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +115.6$ (с 1.23, MeOH); er 98:2.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-фторфенил)этил]малоновой кислоты (2.12c)



Азид **2.12c** был получен в реакции **2.4c** (252 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 8 ч). Выход 215 мг (73%); бесцветное масло; $R_f = 0.62$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.27\text{--}2.36$ (м, 2H, CH_2), 3.51–3.56 (м, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.55 (дд, 3J 8.1, 3J 6.5 Гц, 1H, CHN_3), 7.09 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, $^3J_{\text{HF}}$ 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.31 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, $^4J_{\text{HF}}$ 5.3 Гц, 2H, Ar).

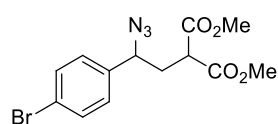
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 63.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 116.0 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 128.7 ($^3J_{\text{CF}}$ 9 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 134.3 (C, Ar), 162.7 ($^1J_{\text{CF}}$ 248 Гц, C, Ar), 169.1 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2970, 2860, 2125, 1750, 1740, 1610, 1520, 1440, 1350, 1290, 1240, 1210, 1170, 1075, 1025, 850.

МАЛДИ: $m/z = 318$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (318 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{NaO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$: C, 52.88; H, 4.78; N, 14.23. Найдено: C, 52.93; H, 4.72; N, 14.28.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-бромфенил)этил]малоновой кислоты (2.12d)



Азид **2.12d** был получен в реакции **2.4d** (320 мг, 1.02 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 7 ч). Выход 285 мг (78%); жёлтое масло; $R_f = 0.43$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

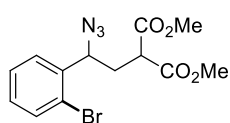
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.29\text{--}2.31$ (м, 2H, CH_2), 3.51–3.54 (м, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.52–4.55 (м, 1H, CHN_3), 7.21 (д, 3J 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.53 (д, 3J 8.5 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH), 52.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 63.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 122.7 (C, Ar), 128.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 132.2 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 137.6 (C, Ar), 169.07 (CO_2Me), 169.13 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 2125, 1740, 1590, 1490, 1440, 1410, 1335, 1300, 1280, 1250, 1210, 1165, 1080, 1020, 975, 910, 840, 730, 680.

МСВР: $m/z = 378.0059$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (378.0060 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{NaO}_4$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(2-бромфенил)этил]малоновой кислоты (2.12e)



Азид **2.12e** был получен в реакции **2.4e** (320 мг, 1.02 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (100 °С, 10 ч). Выход 259 мг (71%); жёлтое масло; $R_f = 0.58$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.26$ (ддд, 2J 14.4, 3J 9.5, 3J 5.9 Гц, 1H, CH_2), 2.36 (ддд, 2J 14.4, 3J 8.5, 3J 4.6 Гц, 1H, CH_2), 3.61 (дд, 3J 8.5, 3J 5.9 Гц, 1H, CH), 3.71 (с, 3H, CH_3O), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 5.11 (дд, 3J 9.5, 3J 4.6 Гц, 1H, CHN_3), 7.16–7.21 (м, 1H, Ar), 7.35–7.40 (м, 1H, Ar), 7.45 (дд, 3J 7.8, 4J 1.7 Гц, 1H, Ar), 7.57 (дд, 3J 8.0, 4J 1.3 Гц, 1H, Ar).

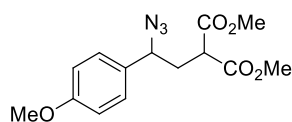
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 34.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 62.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 123.1 (C, Ar), 127.9 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 129.9 (CH, Ar), 133.2 (CH, Ar), 138.1 (C, Ar), 169.0 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2125, 1750, 1480, 1440, 1340, 1290, 1260, 1210, 1170, 1100, 1060, 1035, 980, 920, 785.

МАЛДИ: $m/z = 356, 354$ [M] $^-$, (356, 354 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_4$: C, 43.84; H, 3.96; N, 11.80. Найдено: C, 43.69; H, 4.03; N, 11.69.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-метоксифенил)этил]малоновой кислоты (2.12f)



Азид **2.12f** был получен в реакции **2.4f** (310 мг, 1.01 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (100 °С, 4 ч). Выход 270 мг (77%); бесцветное масло; $R_f = 0.55$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.30$ (ддд, 2J 14.2, 3J 7.9, 3J 5.9 Гц, 1H, CH_2), 2.36 (ддд, 2J 14.2, 3J 9.0, 3J 6.6 Гц, 1H, CH_2), 3.52 (дд, 3J 7.9, 3J 6.6 Гц, 1H, CH), 3.750 (с, 3H, CH_3O), 3.753 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 4.50 (дд, 3J 9.0, 3J 5.9 Гц, 1H, CHN_3), 6.92 (д, 3J 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.25 (д, 3J 8.7 Гц, 2H, Ar).

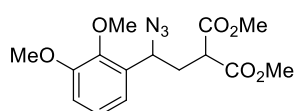
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.2$ (CH_2), 48.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 55.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH_3O), 63.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 114.3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.2 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 130.3 (C, Ar), 159.8 (C, Ar), 169.2 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2965, 2850, 2125, 1755, 1740, 1615, 1590, 1525, 1470, 1440, 1350, 1310, 1260, 1185, 1165, 845.

МАЛДИ: $m/z = 346$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ (346 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{KN}_3\text{O}_5$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 54.72; H, 5.58; N, 13.67. Найдено: C, 54.77; H, 5.49; N, 13.88.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(2,3-диметоксифенил)этил]малоновой кислоты (2.12g)



Азид **2.12g** был получен в реакции **2.4g** (430 мг, 1.46 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (100 °С, 4 ч). Выход 420 мг (85%); бесцветное масло; $R_f = 0.32$

(диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) $\delta = 2.29$ (ддд, 2J 14.1, 3J 8.1, 3J 5.5 Гц, 1H, CH_2), 2.38 (ддд, 2J 14.1, 3J 9.2, 3J 6.5 Гц, 1H, CH_2), 3.56 (дд, 3J 8.1, 3J 6.5 Гц, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 3.87 (с, 3H, CH_3O), 3.88 (с, 3H, CH_3O), 5.01 (дд, 3J 9.2, 3J 5.5 Гц, 1H, CHN_3), 6.91 (дд, 3J 8.1, 4J 1.4 Гц, 1H, Ar), 6.95 (дд, 3J 7.9, 4J 1.4 Гц, 1H, Ar), 7.11 (дд, 3J 8.1, 3J 7.9 Гц, 1H, Ar).

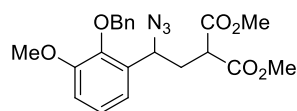
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 34.5$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 55.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH_3O), 57.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 61.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CH_3O), 112.5 (CH, Ar), 118.8 (CH, Ar), 124.5 (CH, Ar), 132.0 (C, Ar), 146.8 (C, Ar), 152.7 (C, Ar), 169.2 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3015, 2965, 2850, 2125, 1745, 1610, 1470, 1440, 1350, 1335, 1300, 1260, 1215, 1165, 1110, 1050, 970, 930, 855, 745, 710.

МАЛДИ: $m/z = 360$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (360 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 53.41; H, 5.68; N, 12.46. Найдено: C, 53.51; H, 5.75; N, 12.40.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(2-бензилокси-3-метоксифенил)этил]малоновой кислоты (2.12h)



Азид **2.12h** был получен в реакции **2.4h** (220 мг, 0.60 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (100 °С, 10 ч). Выход 176 мг (72%); жёлтое масло; $R_f = 0.31$

(диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.20$ (ддд, 2J 14.2, 3J 7.8, 3J 5.3 Гц, 1H, CH_2), 2.34 (ддд, 2J 14.2, 3J 9.2, 3J 6.7 Гц, 1H, CH_2), 3.48 (дд, 3J 7.8, 3J 6.7 Гц, 1H, CH), 3.66 (с, 3H, CH_3O), 3.67 (с, 3H, CH_3O), 3.91 (с, 3H, CH_3O), 4.94 (дд, 3J 9.2, 3J 5.3 Гц, 1H, CHN_3), 5.01 (д, 2J 11.0 Гц, 1H, OCH_2Ph), 5.10 (д, 2J 11.0 Гц, 1H, CH_2Ph), 6.92–6.98 (м, 2H, Ar), 7.11–7.16 (м, 1H, Ar), 7.30–7.42 (м, 3H, Ph), 7.44–7.50 (м, 2H, Ph).

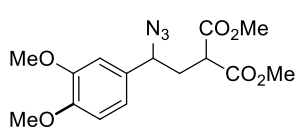
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 34.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 55.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CH_3O), 57.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHN_3), 75.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, OCH_2), 112.4 (CH, Ar), 118.7 (CH, Ar), 124.7 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.4 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.5 ($2\times\text{CH}$, Ar), 132.6 (C, Ar), 137.4 (C, Ar), 145.3 (C, Ar), 152.8 (C, Ar), 169.18 (CO_2Me), 169.22 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2865, 2125, 1745, 1590 1485, 1450, 1375, 1340, 1285, 1220, 1190, 1165, 1115, 1090, 1030, 995, 925, 890, 870, 805, 765, 715.

МАЛДИ: $m/z = 385$ $[\text{M} - \text{N}_2]^-$ (385 вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 61.01; H, 5.61. Найдено: C, 61.18; H, 5.78.

Диметилловый эфир 2-[2-азидо-2-(3,4-диметоксифенил)этил]малоновой кислоты (**2.12i**)



Азид **2.12i** был получен в реакции **2.4i** (385 мг, 1.31 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 5 ч). Выход 347 мг (79%); жёлтое масло; $R_f = 0.28$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

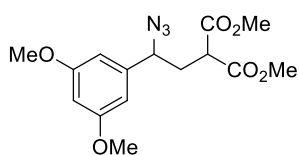
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.27$ (ддд, 2J 14.1, 3J 7.8, 3J 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.29 (ддд, 2J 14.1, 3J 8.9, 3J 6.6 Гц, 1H, CH_2), 3.47 (дд, 3J 7.8, 3J 6.6 Гц, 1H, CH), 3.69 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 4.46 (дд, 3J 8.9, 3J 6.0 Гц, 1H, CHN_3), 6.79 (уш. с, 1H, Ar), 6.81–6.83 (м, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 55.87 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH_3O), 55.92 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH_3O), 63.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 109.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 156 Гц, CH, Ar), 111.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 159 Гц, CH, Ar), 119.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 160 Гц, CH, Ar), 130.8 (C, Ar), 149.3 (C, Ar), 149.4 (C, Ar), 169.1 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2985, 2860, 2125, 1745, 1610, 1525, 1470, 1445, 1350, 1330, 1275, 1250, 1170, 1155, 1100, 1080, 1040, 980, 930, 875, 825, 780.

МАЛДИ: $m/z = 310$ $[\text{M} - \text{N}_2 + \text{H}]^+$ (310 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_6$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 53.41; H, 5.68; N, 12.46. Найдено: C, 53.30; H, 5.83; N, 12.46.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(3,5-диметоксифенил)этил]малоновой кислоты (2.12j)

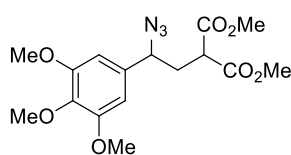
Азид **2.12j** был получен в реакции **2.4j** (369 мг, 1.26 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 5.5 ч). Выход 366 мг (86%); бесцветное масло; $R_f = 0.26$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.29\text{--}2.31$ (м, 2H, CH_2), 3.53–3.56 (м, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 3.80 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 4.47–4.50 (м, 1H, CHN_3), 6.42 (т, 4J 2.2 Гц, 1H, Ar), 6.45 (д, 4J 2.2 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 55.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 155 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 64.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 100.5 (CH, Ar), 104.8 ($2\times\text{CH}$, Ar), 140.8 (C, Ar), 161.2 ($2\times\text{C}$, Ar), 169.2 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3015, 2965, 2850, 2125, 1745, 1610, 1470, 1440, 1350, 1335, 1300, 1260, 1215, 1165, 1110, 1050, 970, 930, 855, 745, 710.

МСВР: $m/z = 360.1160$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (360.1166 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_6$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(3,4,5-триметоксифенил)этил]малоновой кислоты (2.12k)

Азид **2.12k** был получен в реакции **2.4k** (490 мг, 1.51 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 4 ч). Выход 415 мг (75%); бесцветное масло; $R_f = 0.28$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) $\delta = 2.27\text{--}2.32$ (м, 2H, CH_2), 3.51–3.56 (м, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.84 (с, 3H, CH_3O), 3.87 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 4.46–4.51 (м, 1H, CHN_3), 6.51 (с, 2H, Ar).

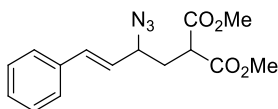
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.4$ (CH_2), 48.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH), 52.72 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.74 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 56.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 60.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CH_3O), 64.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 103.6 ($2\times\text{CH}$, Ar), 134.1 (C, Ar), 137.9 (C, Ar), 153.5 ($2\times\text{C}$, Ar), 169.1 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2965, 2855, 2125, 1750, 1740, 1595, 1515, 1470, 1440, 1340, 1250, 1160, 1140, 1050, 1020, 850.

МАЛДИ: $m/z = 390$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (390 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_7$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 52.31; H, 5.76; N, 11.44. Найдено: C, 52.38; H, 5.59; N, 11.52.

Диметиловый эфир [(3E)-2-азидо-4-фенилбут-3-ен-1-ил]малоновой кислоты (2.12l)



Азид **2.12l** был получен в реакции **2.4l** (385 мг, 1.31 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 2 ч). Выход 365 мг (80%); жёлтое масло; $R_f = 0.65$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.20$ (ддд, 2J 14.2, 3J 8.5, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.26 (ддд, 2J 14.2, 3J 8.1, 3J 5.9 Гц, 1H, CH_2), 3.60 (дд, 3J 8.1, 3J 6.4 Гц, 1H, CH), 3.752 (с, 3H, CH_3O), 3.754 (с, 3H, CH_3O), 4.14 (ддд, 3J 8.5 Гц, 3J 8.1 Гц, 3J 5.9 Гц, 1H, CHN_3), 6.08 (дд, 3J 15.8 Гц, 3J 8.1 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.64 (д, 3J 15.8 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.27–7.44 (м, 5H, Ar).

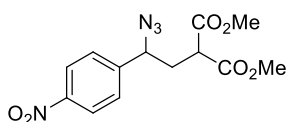
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 33.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 62.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 125.5 ($\text{CH}=\text{}$), 126.7 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.7 ($2\times\text{CH}$, Ar), 134.4 ($\text{CH}=\text{}$), 135.6 (C, Ar), 169.20 (CO_2Me), 169.24 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3040, 2965, 2130, 1750, 1735, 1500, 1460, 1440, 1350, 1320, 1260, 1165, 1125, 1070, 1035, 980, 765, 710.

МАЛДИ: $m/z = 326$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (326 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 59.40; H, 5.65; N, 13.85. Найдено: C, 59.42; H, 5.51; N, 13.80.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-нитрофенил)этил]малоновой кислоты (2.12m)



Азид **2.12m** был получен в реакции **2.4m** (200 мг, 0.72 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (85 °С, 24 ч). Выход 134 мг (58%); жёлтое масло; $R_f = 0.31$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:3).

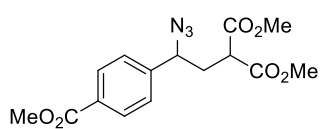
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.32$ (ддд, 2J 14.3, 3J 9.4, 3J 5.8 Гц, 1H, CH_2), 2.33 (ддд, 2J 14.3, 3J 8.6, 3J 4.9 Гц, 1H, CH_2), 3.58 (дд, 3J 8.6, 3J 5.8 Гц, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 4.72 (дд, 3J 9.4, $^3J = 4.9$ Гц, 1H, CHN_3), 7.53 (д, 3J 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.28 (д, 3J 8.7 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 130 Гц, CH), 52.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 63.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 124.3 ($2\times\text{CH}$, Ar), 127.7 ($2\times\text{CH}$, Ar), 145.9 (C, Ar), 148.0 (C, Ar), 169.9 ($2\times\text{CO}_2\text{Me}$).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2130, 1735, 1610, 1530, 1445, 1350, 1290, 1220, 1190, 1145, 1120, 1065, 1030, 995, 975, 930, 905, 870, 790, 760, 745, 710.

МСВР: $m/z = 345.0803$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (345.0806 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_6$).

Диметиловый эфир 2-{2-азидо-2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}малоновой кислоты (2.12n)



Азид **2.12n** был получен в реакции **2.4n** (252 мг, 0.86 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (85 °С, 24 ч). Выход 175 мг (61%); бесцветное масло; $R_f = 0.35$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:3).

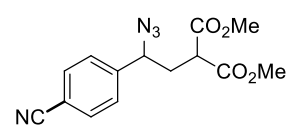
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.32$ (ддд, 2J 14.4, 3J 8.5, 3J 6.5 Гц, 1H, CH_2), 2.33 (ддд, 2J 14.4, 3J 7.9, 3J 6.0 Гц, 1H, CH_2), 3.55 (дд, 3J 7.9, 3J 6.5 Гц, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 3.93 (с, 3H, CH_3O), 4.63 (дд, 3J 8.5, 3J 6.0 Гц, 1H, CHN_3), 7.41 (д, 3J 8.4 Гц, 2H, Ar), 8.07 (д, 3J 8.4 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 63.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 126.9 ($2\times\text{CH}$, Ar), 130.3 ($2\times\text{CH}$, Ar), 130.5 (C, Ar), 143.5 (C, Ar), 166.5 (CO_2Me), 169.02 (CO_2Me), 169.06 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2125, 1730, 1615, 1580, 1440, 1340, 1320, 1290, 1230, 1200, 1190, 1165, 1145, 1120, 1075, 1030, 975, 940, 905, 870, 840, 800, 785, 770, 720.

МСВР: $m/z = 358.1006$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (358.1010 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_6$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-цианофенил)этил]малоновой кислоты (2.12o)



Азид **2.12o** был получен в реакции **2.4o** (259 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 4 ч). Выход 159 мг (53%); бесцветное масло; $R_f = 0.75$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

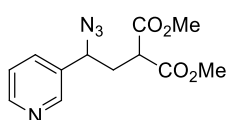
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.26$ (ддд, 2J 14.3, 3J 9.3, 3J 5.9 Гц, 1H, CH_2), 2.31 (ддд, 2J 14.3, 3J 8.4, 3J 5.1 Гц, 1H, CH_2), 3.55 (дд, 3J 8.4, 3J 5.9 Гц, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.65 (дд, 3J 9.3, 3J 5.1 Гц, 1H, CHN_3), 7.45 (уш. д, 3J 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.69 (уш. д, 3J 8.4 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH), 52.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 63.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 112.6 (CN), 118.2 (C, Ar), 127.6 ($2\times\text{CH}$, Ar), 132.8 ($2\times\text{CH}$, Ar), 144.0 (C, Ar), 168.9 ($2\times\text{CO}_2\text{Me}$).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2250, 2130, 1745, 1615, 1520, 1445, 1340, 1320, 1260, 1195, 1170, 1110, 1075, 1030, 980, 870, 850.

МСВР: $m/z = 303.1088$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (303.1088 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(пиридин-3-ил)этил]малоновой кислоты (2.12p)



Азид **2.12p** был получен в реакции **2.4p** (235 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 4 ч). Выход 230 мг (83%); желтоватое масло; $R_f = 0.68$ (этилацетат).

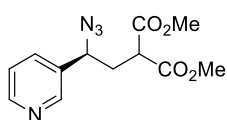
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.30\text{--}2.38$ (м, 2H, CH_2), 3.54–3.58 (м, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.62 (дд, 3J 7.6, 3J 7.1 Гц, 1H, CHN_3), 7.35 (дд, 3J 7.9, 3J 4.8 Гц, 1H, Py), 7.68 (ддд, 3J 7.9, 4J 2.3, 4J 1.6 Гц, 1H, Py), 8.58 (д, 4J 2.3 Гц, 1H, Py), 8.61 (дд, 3J 4.8, 4J 1.6 Гц, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 61.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 123.8 (CH, Py), 134.2 (CH, Py), 134.3 (C, Py), 148.5 (CH, Py), 150.2 (CH, Py), 168.87 (CO_2Me), 168.91 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2125, 1755, 1740, 1590, 1440, 1350, 1325, 1280, 1260, 1210, 1165, 1070.

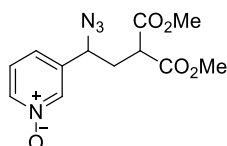
МАЛДИ: $m/z = 301$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (301 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 51.80; H, 5.07; N, 20.13. Найдено: C, 51.85; H, 5.11; N, 20.07.



Диметиловый эфир (**2S**)-2-[2-азидо-2-(пиридин-3-ил)этил]малоновой кислоты (**(S)**-**2.12p**) был получен по аналогичной методике из (**R**)-**2.12p** (470 мг, 2 ммоль). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54.3$ (с 1.16, MeOH); er 76:24.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-оксидопиридин-3-ил)этил]малоновой кислоты (2.12q)



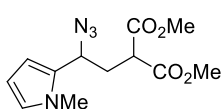
Азид **2.12q** был получен в реакции **2.4q** (251 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 2 ч). Выход 179 мг (61%); коричневое масло; $R_f = 0.19$ (метанол : этилацетат; 1:15).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.19$ (ддд, 2J 14.3, 3J 9.4, 3J 5.9 Гц, 1H, CH_2), 2.25 (ддд, 2J 14.3, 3J 8.4, 3J 4.9 Гц, 1H, CH_2), 3.50 (дд, 3J 8.4, 3J 5.9 Гц, 1H, CH), 3.67 (с, 3H, CH_3O), 3.70 (с, 3H, CH_3O), 4.54 (дд, 3J 9.4, 3J 4.9 Гц, 1H, CHN_3), 7.19 (уш. д, 3J 7.8 Гц, 1H, Py), 7.26 (дд, 3J 7.8, 3J 6.4 Гц, 1H, Py), 8.11 (уш. д, 3J 6.4 Гц, 1H, Py), 8.18 (уш. с, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 34.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 60.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 123.7 (CH, Py), 126.1 (CH, Py), 137.7 (CH, Py), 138.6 (C, Py), 138.9 (CH, Py), 168.5 ($2\times\text{CO}_2\text{Me}$).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2980, 2950, 2130, 1755, 1735, 1610, 1490, 1450, 1345, 1310, 1280, 1210, 1170, 1025, 925, 810, 745.

МСВР: $m/z = 295.1037$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (295.1037 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_5$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)этил]малоновой кислоты (2.12r)

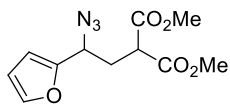
Азид **2.12r** был получен в реакции **2.4r** (178 мг, 0.75 ммоль) с NaN₃ и Et₃N·HCl (70 °С, 3 ч). Выход 149 мг (71%); жёлтое масло; *R_f* = 0.33 (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) δ = 2.49 (ддд, ²*J* 14.2, ³*J* 7.6, ³*J* 6.5 Гц, 1H, CH₂), 2.53 (ддд, ²*J* 14.2, ³*J* 8.5, ³*J* 6.7 Гц, 1H, CH₂), 3.61–3.64 (м, 1H, CH), 3.64 (с, 3H, CH₃N), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 4.44 (дд, ³*J* 8.5, ³*J* 6.5 Гц, 1H, CHN₃), 6.09–6.10 (м, 1H, Ar), 6.21–6.22 (м, 1H, Ar), 6.64–6.65 (м, 1H, Ar).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) δ = 32.4 (¹*J*_{CH} 133 Гц, CH₂), 33.8 (¹*J*_{CH} 139 Гц, CH₃N), 48.8 (¹*J*_{CH} 133 Гц, CH), 52.7 (¹*J*_{CH} 148 Гц, 2×CH₃O), 55.6 (¹*J*_{CH} 144 Гц, CHN₃), 107.0 (CH, Ar), 108.3 (CH, Ar), 124.0 (CH, Ar), 127.9 (C, Ar), 169.0 (CO₂Me), 169.2 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 3020, 2965, 2120, 1750, 1740, 1495, 1440, 1310, 1280, 1255, 1220, 1165, 1100, 1040, 1070, 735.

МСВР: *m/z* = 303.1057 [M + Na]⁺ (303.1064 вычислено для C₁₂H₁₆N₄NaO₄).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(фуран-2-ил)этил]малоновой кислоты (2.12s)

Азид **2.12s** был получен в реакции **2.4s** (300 мг, 1.34 ммоль) с NaN₃ и Et₃N·HCl (100 °С, 4 ч). Выход 267 мг (75%); жёлтое масло; *R_f* = 0.60 (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) δ = 2.39–2.47 (м, 2H, CH₂), 3.53–3.55 (м, 1H, CH), 3.72 (с, 3H, CH₃O), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 4.55 (дд, ³*J* 7.9, ³*J* 6.9 Гц, 1H, CHN₃), 6.33 (дд, ³*J* 3.3, ⁴*J* 0.8 Гц, 1H, Fu), 6.35 (дд, ³*J* 3.3, ³*J* 1.8 Гц, 1H, Fu), 7.41 (дд, ³*J* 1.8, ⁴*J* 0.8 Гц, 1H, Fu).

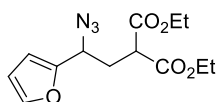
ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) δ = 31.7 (¹*J*_{CH} 133 Гц, CH₂), 48.4 (¹*J*_{CH} 138 Гц, CH), 52.7 (¹*J*_{CH} 148 Гц, 2×CH₃O), 56.6 (¹*J*_{CH} 146 Гц, CHN₃), 108.4 (CH, Fu), 110.3 (CH, Fu), 143.2 (CH, Fu), 151.0 (C, Fu), 168.97 (CO₂Me), 169.04 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 2985, 2130, 1745, 1510, 1445, 1330, 1280, 1250, 1210, 1165, 1110, 1070, 1030, 980, 960, 940, 895, 830, 760, 680.

МАЛДИ: *m/z* = 290 [M + Na]⁺ (290 вычислено для C₁₁H₁₃N₃NaO₅).

МСВР: *m/z* = 290.0747 [M + Na]⁺ (290.0747 вычислено для C₁₁H₁₃N₃NaO₅).

Диэтиловый эфир 2-[2-азидо-2-(фуран-2-ил)этил]малоновой кислоты (2.12t)



Азид **2.12t** был получен в реакции **2.4t** (200 мг, 0.79 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °C, 10 ч). Выход 183 мг (79%); бесцветное масло; $R_f = 0.54$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

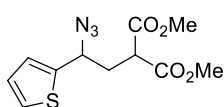
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.26$ (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 1.27 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 2.39–2.47 (м, 2H, CH_2), 3.50–3.52 (м, 1H, CH), 4.16–4.24 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.55–4.57 (м, 1H, CHN_3), 6.35 (дд, 3J 3.3, 4J 0.8 Гц, 1H, Fu), 6.36 (дд, 3J 3.3, 3J 1.8 Гц, 1H, Fu), 7.42 (дд, 3J 1.8, 4J 0.8 Гц, 1H, Fu).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, $2\times\text{CH}_3$), 31.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 56.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 61.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 108.4 (CH, Fu), 110.3 (CH, Fu), 143.2 (CH, Fu), 151.0 (C, Fu), 168.66 (CO_2Me), 168.74 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2995, 2130, 1740, 1510, 1475, 1460, 1395, 1375, 1320, 1270, 1240, 1185, 1160, 1105, 1080, 1065, 1040, 1025, 935, 895, 870, 825, 805, 760, 690.

МСВР: $m/z = 318.1071$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (318.1060 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_5$).

Диметилловый эфир 2-[2-азидо-2-(тиен-2-ил)этил]малоновой кислоты (2.12u)



Азид **2.12u** был получен в реакции **2.4u** (480 мг, 2 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °C, 5 ч). Выход 447 мг (79%); бесцветное масло; $R_f = 0.46$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.41$ –2.44 (м, 2H, CH_2), 3.57–3.59 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 4.80–4.83 (м, 1H, CHN_3), 7.00 (дд, 3J 5.1, 3J 3.5 Гц, 1H, Th), 7.05 (дд, 3J 3.5, 4J 0.7 Гц, 1H, Th), 7.32 (дд, 3J 5.1, 4J 1.2 Гц, 1H, Th).

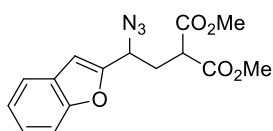
^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.5$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 59.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CHN_3), 126.0 (CH, Th), 126.2 (CH, Th), 126.9 (CH, Th), 141.1 (C, Th), 169.0 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3120, 3015, 2970, 2860, 2130, 1750, 1450, 1330, 1280, 1170, 1070, 1045, 975, 930, 900, 870, 850, 720.

МАЛДИ: $m/z = 283$ [M] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 46.63; H, 4.63; N, 14.83. Найдено: C, 46.59; H, 4.65; N, 14.90.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(бензо[*b*]фуран-2-ил)этил]малоновой кислоты (2.12v)



Азид **2.12v** был получен в реакции **2.4v** (129 мг, 0.47 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 14 ч). Выход 105 мг (71%); жёлтое масло; $R_f = 0.56$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

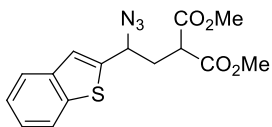
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.56$ (ддд, 2J 14.3, 3J 8.8, 3J 6.6 Гц, 1H, CH_2), 2.59 (ддд, 2J 14.3, 3J 7.8, 3J 5.9 Гц, 1H, CH_2), 3.65 (дд, 3J 7.8, 3J 6.6 Гц, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 4.74 (дд, 3J 8.8, 3J 5.9 Гц, 1H, CHN_3), 6.75 (с, 1H, Ar), 7.25–7.28 (м, 1H, Ar), 7.32–7.35 (м, 1H, Ar), 7.51 (уш. д, 3J 8.2 Гц, 1H, Ar), 7.59 (уш. д, 3J 7.8 Гц, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 31.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 48.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 57.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CHN_3), 105.2 (CH, Ar), 111.5 (CH, Ar), 121.4 (CH, Ar), 123.2 (CH, Ar), 125.0 (CH, Ar), 127.5 (C, Ar), 153.5 (C, Ar), 155.1 (C, Ar), 169.0 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2954, 2100, 1732, 1654, 1615, 1585, 1474, 1453, 1436, 1303, 1251, 1195, 1151, 1107, 1059, 1009, 950, 878, 855, 812, 745.

МСВР: $m/z = 340.0904$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (340.0893 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_5$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(бензо[*b*]тиен-2-ил)этил]малоновой кислоты (2.12w)



Азид **2.12w** был получен в реакции **2.4w** (174 мг, 0.6 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 6 ч). Выход 161 мг (81%); жёлтое масло; $R_f = 0.48$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

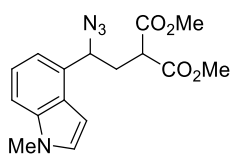
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.50$ (ддд, 2J 14.2, 3J 8.2, 3J 6.9 Гц, 1H, CH_2), 2.52 (ддд, 2J 14.2, 3J 7.6, 3J 6.5 Гц, 1H, CH_2), 3.64 (дд, 3J 7.6, 3J 6.9 Гц, 1H, CH), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 4.94 (ддд, 3J 8.2, 3J 6.5, 4J 0.5 Гц, 1H, CHN_3), 7.31 (уш. с, 1H, Ar), 7.36–7.41 (м, 2H, Ar), 7.78 (уш. д, 3J 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.84 (уш. д, 3J 7.5 Гц, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 59.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHN_3), 122.6 (CH, Ar), 122.9 (CH, Ar), 123.9 (CH, Ar), 124.7 (CH, Ar), 125.0 (CH, Ar), 139.0 (C, Ar), 139.6 (C, Ar), 142.0 (C, Ar), 169.0 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 2870, 2125, 1740, 1440, 1350, 1310, 1280, 1250, 1165, 1075, 1025, 975, 920, 875, 845, 760, 740, 680.

МСВР: $m/z = 356.0672$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (356.0675 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$).

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)этил]малоновой кислоты (2.12x)



Азид **2.12x** был получен в реакции **2.4x** (144 мг, 0.5 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (100 °С, 3 ч). Выход 127 мг (78%); желтоватое масло; $R_f = 0.30$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.57$ (ддд, 2J 14.3, 3J 8.3, 3J 6.7 Гц, 1H, CH_2), 2.60 (ддд, 2J 14.3, 3J 7.8, 3J 6.3 Гц, 1H, CH_2), 3.69 (дд, 3J 7.8, 3J 6.7 Гц, 1H, CH), 3.76 (с, 3H, CH_3), 3.77 (с, 3H, CH_3), 3.80 (с, 3H, CH_3), 5.10 (дд, 3J 8.3, 3J 6.3 Гц, 1H, CHN_3), 6.70 (уш. д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, 3J 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.28 (дд, 3J 8.2, 3J 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.35 (д, 3J 8.2 Гц, 1H, Ar).

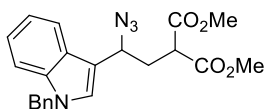
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 32.6$ ($^1J_{\text{CH}}$ 139 Гц, CH_3N), 34.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 48.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 62.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 98.8 (CH, Ar), 109.6 (CH, Ar), 117.0 (CH, Ar), 121.2 (CH, Ar), 125.9 (C, Ar), 129.1 (CH, Ar), 129.8 (C, Ar), 136.8 (C, Ar), 169.0 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2970, 2115, 1745, 1530, 1455, 1360, 1305, 1280, 1250, 1200, 1170, 1105, 1045, 980, 890, 770.

МАЛДИ: $m/z = 287$ [$\text{M} - \text{HN}_3$] $^+$ (287 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 58.17; H, 5.49; N, 16.96. Найдено: C, 58.19; H, 5.38; N, 16.87.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-бензил-1*H*-индол-3-ил)этил]малоновой кислоты (2.12y)



Азид **2.12y** был получен в реакции **2.4y** (363 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (50 °С, 3 ч). Выход 367 мг (91%); жёлтое масло; $R_f = 0.51$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) $\delta = 2.58$ (ддд, 2J 14.2, 3J 7.7, 3J 6.6 Гц, 1H, CH_2), 2.62 (ддд, 2J 14.2, 3J 8.3, 3J 6.9 Гц, 1H, CH_2), 3.66 (дд, 3J 7.7, 3J 6.9 Гц, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.89 (дд, 3J 8.3, 3J 6.6 Гц, 1H, CHN_3), 5.34 (с, 2H, CH_2Ph), 7.13–7.15 (м, 2H, Ar), 7.19 (уш. с, 1H, Ar), 7.20–7.27 (м, 2H, Ar), 7.30–7.37 (м, 4H, Ar), 7.76 (уш. д, 3J 7.8 Гц, 1H, Ar).

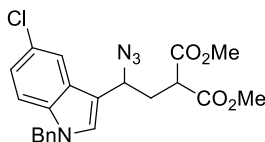
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 34.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 49.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH), 50.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_2Ph), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 57.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHN_3), 110.2 (CH, Ar), 112.3 (C, Ar), 119.6 (CH, Ar), 120.1 (CH, Ar), 122.6 (CH, Ar), 126.3 (C, Ar), 126.7 (CH, Ar), 126.8 ($2\times\text{CH}$, Ar), 127.8 (CH, Ar), 128.9 ($2\times\text{CH}$, Ar), 136.97 (C, Ar), 137.02 (C, Ar), 169.3 (CO_2Me), 169.4 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 2930, 2120, 1735, 1615, 1555, 1540, 1500, 1470, 1460, 1440, 1400, 1360, 1340, 1265, 1180, 1165, 1085, 1040, 975, 830, 755, 710.

МАЛДИ: $m/z = 364 [M - N_3 + H]^+$, (364 вычислено для $C_{22}H_{23}NO_4$).

Вычислено (%) для $C_{22}H_{22}N_4O_4$: С, 65.01; Н, 5.46; N, 13.78. Найдено: С, 65.22; Н, 5.50; N, 13.48.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-бензил-5-хлор-1H-индол-3-ил)этил]малоновой кислоты (2.12z)



Азид **2.12z** был получен в реакции **2.4z** (213 мг, 0.54 ммоль) с NaN_3 и $Et_3N \cdot HCl$ (50 °С, 3 ч). Выход 204 мг (86%); жёлтое масло; $R_f = 0.47$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, 600 МГц) $\delta = 2.53$ (ддд, 2J 14.1, 3J 7.9, 3J 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.57 (ддд, 2J 14.1, 3J 8.9, 3J 6.6 Гц, 1H, CH_2), 3.63 (дд, 3J 7.9, 3J 6.6 Гц, 1H, CH), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 4.82 (дд, 3J 8.9, $^3J = 6.0$ Гц, 1H, CHN_3), 5.29 (уш. с, 2H, CH_2Ph), 7.09 (уш. д, 3J 7.1 Гц, 2H, Ar), 7.15–7.20 (м, 3H, Ar), 7.27–7.34 (м, 3H, Ar), 7.71 (уш. д, 4J 1.7 Гц, 1H, Ar).

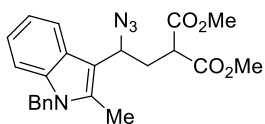
ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 150 МГц) $\delta = 34.1$ (CH_2), 49.0 (CH), 50.4 (CH_2Ph), 52.7 ($2 \times CH_3O$), 57.2 (CHN_3), 111.3 (CH, Ar), 112.1 (C, Ar), 119.1 (CH, Ar), 123.0 (CH, Ar), 126.0 (C, Ar), 126.7 ($2 \times CH$, Ar), 127.3 (C, Ar), 128.0 ($2 \times CH$, Ar), 129.0 ($2 \times CH$, Ar), 135.4 (C, Ar), 136.5 (C, Ar), 169.2 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3400, 2965, 2120, 1735, 1615, 1550, 1500, 1480, 1460, 1440, 1400, 1360, 1270, 1220, 1100, 1080, 1040, 975, 930, 880, 810, 745, 710.

МАЛДИ: $m/z = 398 [M - N_3 + H]^+$ (398 вычислено для $C_{22}H_{22}NO_4Cl$).

Вычислено (%) для $C_{22}H_{21}N_4O_4Cl$: С, 59.93; Н, 4.80; N, 12.71. Найдено: С, 59.98; Н, 4.74; N, 12.48.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-бензил-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]малоновой кислоты (2.12aa)



Азид **2.12aa** был получен в реакции **2.4aa** (200 мг, 0.49 ммоль) с NaN_3 и $Et_3N \cdot HCl$ (50 °С, 4 ч). Выход 192 мг (88%); жёлтое масло; $R_f = 0.42$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, 400 МГц) $\delta = 2.36$ (3H, CH_3), 2.54 (ддд, 2J 14.1, 3J 7.4, 3J 7.2 Гц, 1H, CH_2), 2.67 (ддд, 2J 14.1, 3J 8.3, 3J 7.4 Гц, 1H, CH_2), 3.52 (дд, 3J 7.4, 3J 7.2 Гц, 1H, CH), 3.67 (с, 3H, CH_3O), 3.72 (с, 3H, CH_3O), 5.04 (дд, 3J 8.3 Гц, 3J 7.4 Гц, 1H, CHN_3), 5.33 (уш. с, 2H, CH_2Ph), 6.94–6.97 (м, 2H, Ar), 7.12–7.19 (м, 2H, Ar), 7.23–7.31 (м, 4H, Ar), 7.74–7.78 (м, 1H, Ar).

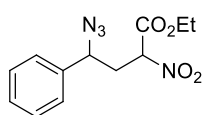
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц) $\delta = 10.4$ (CH_3), 34.2 (CH_2), 46.5 (CH_2Ph), 49.1 (CH), 52.6 (CH_3O), 52.7 (CH_3O), 57.7 (CHN_3), 108.1 (C , Ar), 109.5 (CH , Ar), 119.2 (CH , Ar), 120.1 (CH , Ar), 121.7 (CH , Ar), 125.7 (C , Ar), 125.8 ($2\times\text{CH}$, Ar), 127.5 (CH , Ar), 128.9 ($2\times\text{CH}$, Ar), 135.2 (C , Ar), 136.9 (C , Ar), 137.4 (C , Ar), 169.3 (CO_2Me), 169.5 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3040, 2960, 2120, 1740, 1610, 1570, 1500, 1470, 1460, 1440, 1420, 1350, 1270, 1250, 1165, 1110, 1085, 1060, 1040, 975, 890, 815, 755, 710.

МАЛДИ: $m/z = 378$ [$\text{M} - \text{N}_3 + \text{H}$] $^+$ (378 вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 65.70; H, 5.75; N, 13.33. Найдено: C, 65.38; H, 5.75; N, 13.62.

Этиловый эфир 4-азидо-2-нитро-4-фенилбутановой кислоты (2.12ab)



Азид **2.12ab** был получен в реакции **2.4ae** (150 мг, 0.64 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (55 °С, 2 ч). Выход 135 мг (76%); бесцветное масло; **A:B** (дг) = 57:43; $R_f = 0.55$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

A: ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.30$ (т, 3J 7.2 Гц, 3H, CH_3), 2.50 (ддд, 2J 15.0, 3J 10.8, 3J 3.9 Гц, 1H, CH_2), 2.66 (ддд, 2J 15.0, 3J 10.4, 3J 3.9 Гц, 1H, CH_2), 4.25-4.32 (м, 2H, CH_2O), 4.57 (дд, 3J 10.8, 3J 3.9 Гц, 1H, CHN_3), 5.43 (дд, 3J 10.4, 3J 3.9 Гц, 1H, CH), 7.32–7.36 (м, 4H, Ph), 7.37–7.39 (м, 1H, Ph).

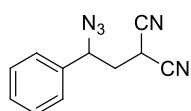
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 36.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 62.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 63.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_2O), 85.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH), 126.8 ($2\times\text{CH}$, Ph), 129.2 (CH, Ph), 129.3 ($2\times\text{CH}$, Ph), 137.6 (C, Ph), 164.1 (CO_2Et).

B: ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.31$ (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 2.56 (ддд, 2J 14.6, 3J 6.5, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.75 (ддд, 2J 14.6, 3J 8.6, 3J 7.7 Гц, 1H, CH_2), 4.25–4.32 (м, 2H, CH_2O), 4.64 (дд, 3J 8.6, 3J 6.5 Гц, 1H, CHN_3), 5.12 (дд, 3J 7.7, 3J 6.4 Гц, 1H, CH), 7.40–7.43 (м, 4H, Ph), 7.44–7.46 (м, 1H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 36.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 62.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 63.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_2O), 85.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH), 126.9 ($2\times\text{CH}$, Ph), 129.1 (CH, Ph), 129.3 ($2\times\text{CH}$, Ph), 137.2 (C, Ph), 164.0 (CO_2Et).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2954, 2919, 2870, 2850, 2724, 2362, 2102, 1748, 1561, 1458, 1377, 1308, 1261, 1183, 1160, 1096, 1019, 858, 802, 764, 739, 699.

МСВР: $m/z = 301.0900$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (301.0907 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_4$).

2-(2-Азидо-2-фенилэтил)малононитрил (2.12ac)

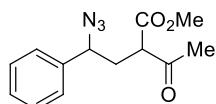
Азид **2.12ac** был получен в реакции **2.4ag** (200 мг, 1.19 ммоль) с NaN_3 (1 экв.) и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (1 экв.) (25 °С, 3 ч). Выход 108 мг (43%); бесцветное масло; $R_f = 0.28$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.34$ (ддд, 2J 13.9, 3J 9.3, 3J 4.8 Гц, 1H, CH_2), 2.42 (ддд, 2J 13.9, 3J 10.3, 3J 5.7 Гц, 1H, CH_2), 3.97 (дд, 3J 9.3, 3J 5.7 Гц, 1H, CH), 4.77 (дд, 3J 10.3, 3J 4.8 Гц, 1H, CHN_3), 7.34–7.40 (м, 2H, Ph), 7.42–7.50 (м, 3H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 20.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CH), 37.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_2), 62.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 111.8 (CN), 111.9 (CN), 126.9 (2 \times CH, Ph), 129.6 (2 \times CH, Ph), 129.8 (CH, Ph), 136.1 (C, Ph).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2930, 2275, 2130, 1500, 1460, 1350, 1260, 1210, 1190, 1080, 1040, 1020, 930, 885, 795, 775, 715, 680.

МСВР: $m/z = 212.0923$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (212.0931 вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5$).

Метилловый эфир 2-ацетил-4-азидо-4-фенилбутановой кислоты (2.12ad)

Азид **2.12ad** был получен в реакции **2.4ac** (1.09 г, 5 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (90 °С, 4 ч). Выход 1.05 г (80%); бесцветное масло; $R_f = 0.41$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2); неразделимая смесь диастереомеров **A**, **B** и енольной формы **E** в соотношении **A**:**B**:**E** = 1:1:0.2.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = [\text{A} + \text{B}]$ 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 2.25–2.36 (м, 4H, 2 \times CH_2), 3.59–3.63 (м, 1H, CH), 3.64–3.68 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 4.49 (дд, 3J 8.9, 3J 5.9 Гц, 1H, CHN_3), 4.52 (дд, 3J 8.0, 3J 6.7 Гц, 1H, CHN_3), 7.25–7.43 (м, 10H, 2 \times Ph); [**E**] 1.82 (с, 3H, CH_3), 2.55 (дд, 2J 14.7, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.68 (дд, 2J 14.7, 3J 7.8 Гц, 1H, CH_2), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.56 (дд, 3J 7.8, 3J 6.4 Гц, 1H, CHN_3), 7.25–7.43 (м, 5H, Ph), 12.88 (уш. с, 1H, OH).

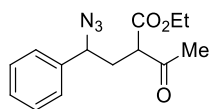
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = [\text{A} + \text{B}]$ 29.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 29.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 34.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH_2), 34.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, 2 \times CH_3O), 55.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 130 Гц, CH), 56.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH), 63.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 63.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 126.7 (2 \times CH, Ph), 126.8 (2 \times CH, Ph), 128.6 (2 \times CH, Ph), 128.9 (4 \times CH, Ph), 138.4 (C, Ph), 138.5 (C, Ph), 169.4 (CO_2Me), 169.5 (CO_2Me), 201.8 (2 \times CO); [**E**] 18.8 (CH_3), 34.2 (CH_2), 51.6 (CH_3O), 66.2 (CHN_3), 95.9 (C=), 126.7 (2 \times CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.8 (2 \times CH, Ph), 139.5 (C, Ph), 172.5 (CO_2Me), 175.1 (C=).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2960, 2120, 1750, 1720, 1500, 1460, 1440, 1260, 1165, 775, 715.

МАЛДИ: $m/z = 260$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 59.76; H, 5.79; N, 16.08. Найдено: C, 59.66; H, 5.72; N, 16.04.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-азидо-4-фенилбутановой кислоты (2.12ae)



Азид **2.12ae** был получен в реакции **2.4ad** (232 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (90 °С, 3 ч). Выход 217 мг (79%); бесцветное масло; $R_f = 0.50$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2); неразделимая смесь диастереомеров **A**, **B** и енольной формы **E** в соотношении **A**:**B**:**E** = 1:1:0.8.

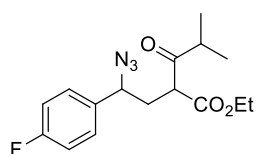
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = [**A** + **B**] 1.26–1.32 (м, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.25 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3), 2.24–2.37 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.57–3.61 (м, 1H, CH), 3.62–3.66 (м, 1H, CH), 4.17–4.26 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.49 (дд, 3J 8.9, 3J 5.9 Гц, 1H, CHN_3), 4.52 (дд, 3J 7.9, 3J 7.0 Гц, 1H, CHN_3), 7.25–7.43 (м, 10H, $2\times\text{Ph}$); [**E**] 1.32–1.36 (м, 3H, CH_3), 1.84 (с, 3H, CH_3), 2.56 (дд, 2J 14.7, 3J 6.3 Гц, 1H, CH_2), 2.68 (дд, 2J 14.7, 3J 7.9 Гц, 1H, CH_2), 4.17–4.26 (м, 2H, CH_2O), 4.58 (дд, 3J 7.9, 3J 6.3 Гц, 1H, CHN_3), 7.25–7.43 (м, 5H, Ph), 12.96 (уш. с, 1H, OH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) δ = [**A** + **B**] 14.00 (CH_3), 14.02 (CH_3), 29.2 (CH_3), 29.5 (CH_3), 34.2 (CH_2), 34.4 (CH_2), 56.3 (CH), 56.5 (CH), 61.7 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 63.9 (CHN_3), 64.0 (CHN_3), 126.79 ($2\times\text{CH}$, Ph), 126.84 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.6 ($2\times\text{CH}$, Ph), 129.0 ($4\times\text{CH}$, Ph), 138.56 (C, Ph), 138.64 (C, Ph), 168.97 (CO_2Et), 169.03 (CO_2Et), 202.0 ($2\times\text{CO}$); [**E**] 14.2 (CH_3), 18.9 (CH_3), 34.4 (CH_2), 60.6 (CH_2O), 66.4 (CHN_3), 96.1 (C=), 126.7 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.6 ($2\times\text{CH}$, Ph), 139.7 (C, Ph), 172.7 (CO_2Et), 175.1 (C=).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2990, 2950, 2115, 1735, 1710, 1620, 1450, 1360, 1310, 1250, 1150, 1020, 860.

Вычислено (%) для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 61.08; H, 6.22; N, 15.26. Найдено: C, 61.12; H, 6.22; N, 15.46.

Этиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-фторфенил)этил]-4-метил-3-оксопентановой кислоты (2.12af)



Азид **2.12af** был получен в реакции **2.4ah** (278 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (90 °С, 1 ч). Выход 290 мг (90%); бесцветное масло; $R_f = 0.58$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2); неразделимая смесь диастереомеров **A**, **B** и енольной формы **E** в соотношении **A**:**B**:**E** = 1:1:0.1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = [**A** + **B**] 1.06–1.13 (м, 12H, $4\times\text{CH}_3$), 1.22–1.29 (м, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.14 (ддд, 2J 14.4, 3J 9.8, 3J 5.2 Гц, 1H, CH_2), 2.19 (ддд, 2J 14.2, 3J 9.6, 3J 5.8 Гц, 1H, CH_2), 2.24 (ддд, 2J 14.4, 3J 8.6, 3J 4.9 Гц, 1H, CH_2), 2.28 (ддд, 2J 14.2, 3J 8.2, 3J 5.2 Гц, 1H, CH_2), 2.76–2.88 (м, 2H, $2\times\text{CH}$), 3.78–3.84 (м, 2H, $2\times\text{CH}$), 4.12–4.24 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4.40 (дд, 3J 9.6, 3J 5.2 Гц, 1H, CHN_3), 4.52 (дд, 3J 9.8, 3J 4.9 Гц, 1H, CHN_3), 7.04–7.10 (м, 4H, Ar), 7.26–7.32 (м, 4H, Ar); [**E**] 0.89 (д, 3J 6.8 Гц, 3H, CH_3), 1.13 (д, 3J 7.0 Гц, 3H, CH_3), 1.29–1.34 (м, 3H, CH_3), 2.56 (дд, 2J 14.8, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.66 (дд, 2J 14.8, 3J 7.8 Гц, 1H, CH_2), 4.12–4.24 (м, 2H, CH_2O), 4.54 (дд, 3J 7.8, 3J 6.4 Гц, 1H, CHN_3), 7.04–7.10 (м, 2H, Ar), 7.26–7.32 (м, 2H, Ar), 13.12 (уш. с, 1H, OH).

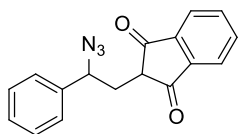
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = [\mathbf{A} + \mathbf{B}]$ 13.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 14.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 17.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 17.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 18.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 18.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 34.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 34.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 40.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH), 40.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH), 53.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 130 Гц, CH), 53.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH), 61.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 63.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 63.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 115.8 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $4 \times \text{CH}$, Ar), 128.5 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $4 \times \text{CH}$, Ar), 134.58 ($^4J_{\text{CF}}$ 3 Гц, C, Ar), 134.63 ($^4J_{\text{CF}}$ 3 Гц, C, Ar), 162.6 ($^1J_{\text{CF}}$ 247 Гц, $2 \times \text{C}$, Ar), 168.9 (CO_2Et), 169.0 (CO_2Et), 208.0 (CO), 208.2 (CO); $[\mathbf{E}]$ 14.2 (CH_3), 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_3), 30.2 (CH), 33.6 (CH_2), 60.6 (CH_2O), 65.8 (CHN_3), 93.8 ($\text{C}=\text{}$), 115.5 ($^2J_{\text{CF}} = 22$ Гц, $2 \times \text{CH}$, Ar), 128.4 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2 \times \text{CH}$, Ar), 173.1 (CO_2Et), 182.1 ($\text{C}=\text{}$); (C, Ar) не наблюдается.

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2995, 2950, 2125, 1745, 1720, 1610, 1520, 1470, 1380, 1310, 1240, 1170, 1115, 1040, 850.

МАЛДИ: $m/z = 320$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ (320 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$: C, 59.80; H, 6.27; N, 13.08. Найдено: C, 59.77; H, 6.24; N, 12.99.

2-(2-Азидо-2-фенилэтил)-1*H*-инден-1,3(2*H*)-дион (2.12ag)



Азид **2.12ag** был получен в реакции **2.4ab** (291 мг, 1 ммоль) с NaN_3 и $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (25 °C, 6 ч). Выход 284 мг (85%); желтоватое масло; $R_f = 0.36$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 2:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta =$ 2.25 (ддд, 2J 14.2, 3J 7.4, 3J 6.1 Гц, 1H, CH_2), 2.45 (ддд, 2J 14.2, 3J 9.7, 3J 5.6 Гц, 1H, CH_2), 3.15 (дд, 3J 7.4, 3J 5.6 Гц, 1H, CH), 5.03 (дд, 3J 9.7, 3J 6.1 Гц, 1H, CHN_3), 7.30–7.42 (м, 5H, Ph), 7.81–7.88 (м, 2H, Ar), 7.94–8.02 (м, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta =$ 32.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH_2), 50.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH), 62.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CHN_3), 122.97 (CH , Ar), 123.03 (CH , Ar), 127.0 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 128.5 (CH , Ph), 128.7 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 135.5 (CH , Ar), 135.6 (CH , Ar), 138.2 (C, Ph), 141.6 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 199.57 (CO), 199.62 (CO).

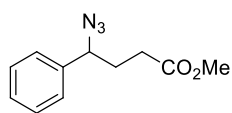
ИК (плёнка, cm^{-1}) 2950, 2870, 2120, 1745, 1715, 1600, 1500, 1460, 1350, 1330, 1255, 1170, 950.

МСВР: $m/z = 314.0908$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (314.0900 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_2$).

3-2.2. Синтез азидов 2.13 (общая методика)

К 0.5 М раствору циклопропана **2.4** в ДМФА добавили одной порцией гидрохлорид триэтиламина (2 экв.) и азид натрия (2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь выдерживали при 100 °С в течение указанного времени (Таблица 2-4). Затем в реакцию добавили воду (6 экв.) и полученную смесь выдерживали при 140 °С указанное время (Таблица 2-7), охладили до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×10 мл), объединённые органические фракции промыли водой (5×20 мл), высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Метилловый эфир 4-азидо-4-фенилбутановой кислоты (**2.13a**) [102]

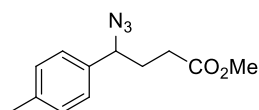


Время реакции 15 ч. Выход 161 мг (85%); бесцветное масло; $R_f = 0.60$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.07$ (дддд, ²J 14.1, ³J 7.6, ³J 7.4, ³J 6.2 Гц, 1H, CH₂), 2.12 (дддд, ²J 14.1, ³J 8.2, ³J 7.6, ³J 6.8 Гц, 1H, CH₂), 2.36–2.44 (м, 2H, CH₂), 3.67 (с, 3H, CH₃O), 4.54 (дд, ³J 8.2, ³J 6.2 Гц, 1H, CHN₃), 7.31–7.33 (м, 2H, Ph), 7.34–7.35 (м, 1H, Ph), 7.38–7.41 (м, 2H, Ph).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 30.5$ (CH₂), 31.3 (CH₂), 51.7 (CH₃O), 65.3 (CHN₃), 126.9 (2×CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 139.0 (C, Ph), 173.1 (CO₂Me).

Метилловый эфир 4-азидо-4-*n*-толилбутановой кислоты (**2.13b**)



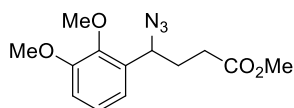
Время реакции 20 ч. Выход 170 мг (80%); бесцветное масло; $R_f = 0.63$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.07$ (дддд, ²J 14.1, ³J 7.6, ³J 7.5, ³J 6.2 Гц, 1H, CH₂), 2.12 (дддд, ²J 14.1, ³J 8.2, ³J 7.4, ³J 6.9 Гц, 1H, CH₂), 2.36–2.43 (м, 2H, CH₂), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.68 (с, 3H, CH₃O), 4.52 (дд, ³J 8.2, ³J 6.2 Гц, 1H, CHN₃), 7.19–7.24 (м, 4H, Ar).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 21.1$ (¹J_{CH} 126 Гц, CH₃), 30.6 (¹J_{CH} 128 Гц, CH₂), 31.3 (¹J_{CH} 130 Гц, CH₂), 51.6 (¹J_{CH} 146 Гц, CH₃O), 65.1 (¹J_{CH} 142 Гц, CHN₃), 126.8 (2×CH, Ar), 129.6 (2×CH, Ar), 135.9 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 173.2 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 2965, 2120, 1745, 1615, 1520, 1445, 1370, 1350, 1330, 1315, 1260, 1210, 1180, 1120, 1080, 1050, 1030, 910, 890, 830, 735.

МСВР: $m/z = 256.1063$ [M + Na]⁺ (256.1056 вычислено для C₁₂H₁₅N₃NaO₂).

Метилловый эфир 4-азидо-4-(2,3-диметоксифенил)бутановой кислоты (2.13c)

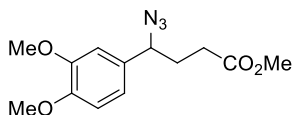
Время реакции 28 ч. Выход 107 мг (76%); бесцветное масло; $R_f = 0.42$
(диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.05$ (дддд, 2J 14.2, 3J 8.6, 3J 7.0, 3J 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.15 (дддд, 2J 14.2, 3J 8.4, 3J 8.2, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.39 (ддд, 2J 16.4, 3J 8.4, 3J 7.0 Гц, 1H, CH_2), 2.43 (ддд, 2J 16.4, 3J 8.6, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 3.88 (с, 3H, CH_3O), 3.90 (с, 3H, CH_3O), 4.99 (дд, 3J 8.2, 3J 6.0 Гц, 1H, CHN_3), 6.91 (дд, 3J 8.2, 4J 1.2 Гц, 1H, Ar), 6.95 (дд, 3J 7.9, 4J 1.2 Гц, 1H, Ar), 7.12 (дд, 3J 8.2, 3J 7.9 Гц, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.5$ ($^1J_{\text{CH}}$ 130 Гц, CH_2), 30.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_2), 51.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CH_3O), 55.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH_3O), 59.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CHN_3), 61.1 ($^1J_{\text{C}}$ 144 Гц, CH_3O), 112.5 (CH, Ar), 118.9 (CH, Ar), 124.3 (CH, Ar), 132.5 (C, Ar), 147.0 (C, Ar), 152.7 (C, Ar) 173.1 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2975, 2855, 2120, 1745, 1590, 1490, 1440, 1350, 1330, 1280, 1230, 1210, 1180, 1100, 1075, 1020, 940, 900, 870, 800, 765.

МСВР: $m/z = 302.1106$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (302.1111 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4$).

Метилловый эфир 4-азидо-4-(3,4-диметоксифенил)бутановой кислоты (2.13d)

Время реакции 20 ч. Выход 259 мг (71%); бесцветное масло; $R_f = 0.28$
(диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

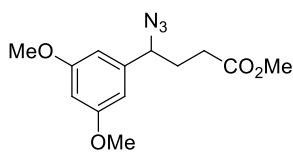
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.05$ (дддд, 2J 14.1, 3J 7.6, 3J 7.3, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.12 (дддд, 2J 14.1, 3J 8.2, 3J 7.3, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2), 2.36–2.42 (м, 2H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 3.89 (с, 3H, CH_3O), 3.91 (с, 3H, CH_3O), 4.48 (дд, 3J 8.2 Гц, 3J 6.4, 1H, CHN_3), 6.82–6.83 (м, 1H, Ar), 6.86–6.87 (м, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.6$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_2), 31.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2), 51.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 55.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 65.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 109.8 (CH, Ar), 111.2 (CH, Ar), 119.5 (CH, Ar), 131.4 (C, Ar), 149.2 (C, Ar), 149.4 (C, Ar), 173.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2860, 2130, 1745, 1605, 1530, 1465, 1440, 1370, 1330, 1275, 1250, 1220, 1160, 1090, 1040, 945, 870, 850, 825, 780.

МАЛДИ: $m/z = 302$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (302 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 55.91; H, 6.14; N, 15.05. Найдено: C, 55.87; H, 6.15; N, 14.99.

Метилловый эфир 4-азидо-4-(3,5-диметоксифенил)бутановой кислоты (2.13e)

Время реакции 23 ч. Выход 171 мг (81%); бесцветное масло; $R_f = 0.32$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

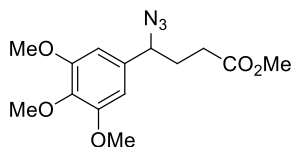
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.02$ (дддд, 2J 14.1, 3J 7.7, 3J 7.4, 3J 6.3 Гц, 1H, CH_2), 2.06 (дддд, 2J 14.1, 3J 8.2, 3J 7.3, 3J 6.7 Гц, 1H, CH_2), 2.33–2.41 (м, 2H, CH_2), 3.69 (с, 3H, CH_3O), 3.81 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 4.48 (дд, 3J 8.2, 3J 6.3 Гц, 1H, CHN_3), 6.43 (т, 4J 2.3 Гц, 1H, Ar), 6.46 (д, 4J 2.1 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_2), 31.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 51.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 55.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 65.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 100.0 (CH, Ar), 104.8 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 141.3 (C, Ar), 161.1 ($2 \times \text{C}$, Ar), 173.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2855, 2120, 1740, 1610, 1470, 1440, 1360, 1330, 1300, 1270, 1255, 1210, 1170, 1075, 1030, 1005, 935, 900, 870, 850, 810, 710.

МАЛДИ: $m/z = 318$ [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ (318 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{KN}_3\text{O}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 55.91; H, 6.14; N, 15.05. Найдено: C, 55.75; H, 5.94; N, 14.82.

Метилловый эфир 4-азидо-4-(3,4,5-триметоксифенил)бутановой кислоты (2.13f)

Время реакции 24 ч. Выход 200 мг (65%); желтоватое масло; $R_f = 0.32$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

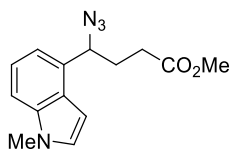
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.97$ –2.08 (м, 2H, CH_2), 2.31–2.40 (м, 2H, CH_2), 3.64 (с, 3H, CH_3O), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.84 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 4.45 (дд, 3J 8.0, 3J 6.5 Гц, 1H, CHN_3), 6.49 (с, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2), 31.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 51.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 56.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 60.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CH_3O), 65.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 103.7 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 134.5 (C, Ar), 137.8 (C, Ar), 153.4 ($2 \times \text{C}$, Ar), 173.0 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2960, 2855, 2120, 1740, 1595, 1515, 1470, 1430, 1345, 1250, 1135, 1020, 795, 775.

МАЛДИ: $m/z = 332$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (332 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_5$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 54.36; H, 6.19; N, 13.58. Найдено: C, 54.39; H, 6.21; N, 13.50.

Метилловый эфир 4-азидо-4-(1-метил-1H-индол-4-ил)бутановой кислоты (2.13g)

Время реакции 24 ч. Выход 185 мг (68%); желтоватое масло; $R_f = 0.38$ (диэтиловый эфир: петролейный эфир; 1:1).

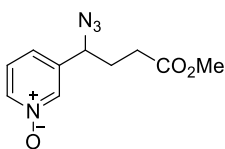
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.28\text{--}2.32$ (м, 2H, CH_2), 2.42–2.51 (м, 2H, CH_2), 3.71 (с, 3H, CH_3O), 3.80 (с, 3H, CH_3N), 5.03–5.05 (м, 1H, CHN_3), 6.67 (уш.д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ind), 7.13 (д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ind), 7.14 (д, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.28 (дд, 3J 8.1, 3J 7.3 Гц 1H, Ind), 7.35 (д, 3J 8.1 Гц, 1H, Ind).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 130 Гц, CH_2), 30.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2), 32.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_3N), 51.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 63.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 99.0 (CH, Ind), 109.4 (CH, Ind), 117.2 (CH, Ind), 121.3 (CH, Ind), 126.1 (C, Ind), 129.0 (CH, Ind), 130.5 (C, Ind), 136.9 (C, Ind), 173.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2970, 2115, 1745, 1530, 1455, 1350, 1305, 1270, 1215, 1180, 1105, 1040, 890, 770, 730.

МАЛДИ: $m/z = 229$ [$\text{M} - \text{HN}_3$] $^+$ (229 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58. Найдено: C, 62.04; H, 5.76; N, 20.43.

Метилловый эфир 4-азидо-4-(1-оксидопиридин-3-ил)бутановой кислоты (2.13h)

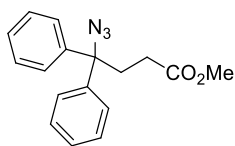
Соединение **2.13h** было синтезировано по аналогичной процедуре с добавлением LiCl (170 мг, 4 ммоль) вместе с водой. Реакционную смесь выдерживали при 125 °С в течение 12 ч. Выход 132 мг (28%); коричневое масло; $R_f = 0.39$ (метанол : этилацетат; 1:5).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.99\text{--}2.10$ (м, 2H, CH_2), 2.38 (ддд, 2J 16.8, 3J 7.0, 3J 6.8 Гц, 1H, CH_2), 2.45 (ддд, 2J 16.8, 3J 7.6, 3J 7.4 Гц, 1H, CH_2), 3.67 (с, 3H, CH_3O), 4.61 (дд, 3J 8.1, 3J 5.9 Гц, 1H, CHN_3), 7.31 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 1H, Py), 7.34 (дд, 3J 7.9, 3J 6.2 Гц, 1H, Py), 8.25 (уш. д, 3J 6.2 Гц, 1H, Py), 8.32 (уш. с, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 29.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_2), 31.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 51.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 61.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 125.3 (CH, Py), 126.2 (CH, Py), 138.0 (CH, Py), 138.9 (CH, Py), 139.4 (C, Py), 172.6 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2980, 2950, 2130, 1735, 1495, 1450, 1360, 1270, 1180, 1030, 930, 820.

МСВР: $m/z = 237.0986$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (237.0982 вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$).

Метилловый эфир 4-азидо-4,4-дифенилбутановой кислоты (2.13i)

Соединение **2.13i** было получено по общей методике для **2.12**; реакционную смесь выдерживали при 135 °С в течение 12 ч. Выход 45 мг (48%); бесцветное масло; $R_f = 0.63$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

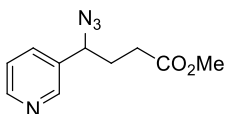
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.24\text{--}2.30$ (м, 2H, CH_2), 2.75–2.81 (м, 2H, CH_2), 3.65 (с, 3H, CH_3O), 7.27–7.40 (м, 10H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 29.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2), 33.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 51.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 71.9 (C), 127.0 (4 \times CH, Ph), 127.7 (2 \times CH, Ph), 128.4 (4 \times CH, Ph), 142.2 (2 \times C, Ph), 173.4 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3070, 3040, 2965, 2125, 1745, 1500, 1380, 1320, 1265, 1205, 1185, 1170, 1040, 890, 770, 715.

МАЛДИ: $m/z = 295$ $[\text{M}]^+$ (295 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 69.14; H, 5.80. Найдено: C, 69.53; H, 6.13.

Метилловый эфир 4-азидо-4-(пиридин-3-ил)бутановой кислоты (2.13j)

Смесь азида **2.12p** (1.11 г, 4 ммоль), LiCl (1.7 г, 40 ммоль), воды (80 ммоль, 1.5 мл) и пиридина (30 мл) кипятили в течение 12 ч. Основную часть растворителя отогнали при пониженном давлении. Остаток разбавили CH_2Cl_2 (50 мл), промыли водой и водным раствором NaCl, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 0.52 г (59%); бесцветное масло; $R_f = 0.58$ (этилацетат).

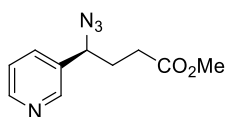
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.00$ (дддд, 2J 14.1, 3J 7.6, 3J 7.4, 3J 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.05 (дддд, 2J 14.1, 3J 8.4, 3J 7.6, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.33 (ддд, 2J 16.6, 3J 7.6, 3J 6.4 Гц, 1H, CH_2), 2.36 (ддд, 2J 16.6, 3J 7.6, 3J 7.4 Гц, 1H, CH_2), 3.59 (с, 3H, CH_3O), 4.55 (дд, 3J 8.4, 3J 6.0 Гц, 1H, CHN_3), 7.26 (ддд, 3J 7.9, 3J 4.8, 5J 0.7 Гц, 1H, Py), 7.59 (ддд, 3J 7.9, 4J 2.3, 4J 1.7 Гц, 1H, Py), 8.50 (уш. д, 4J 2.3 Гц, 1H, Py), 8.52 (дд, 3J 4.8, 4J 1.7 Гц, 1H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2), 31.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 51.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 62.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 123.6 (CH, Py), 134.0 (CH, Py), 134.5 (C, Py), 148.3 (CH, Py), 149.7 (CH, Py), 172.6 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3020, 2970, 2110, 1740, 1440, 1370, 1245, 1230, 1210, 1160, 1025, 720.

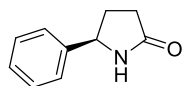
МАЛДИ: $m/z = 259$ $[\text{M} + \text{K}]^+$ (259 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{KN}_4\text{O}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 54.54; H, 5.49; N, 25.44. Найдено: C, 54.40; H, 5.38; N, 25.32.



Метилловый эфир (4*S*)-4-азидо-4-(пиридин-3-ил)бутановой кислоты ((*S*)-2.13j**)** был синтезирован по аналогичной методике из (*S*)-**2.12p** (370 мг, 1.33 ммоль). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.0$ (с 1.00, MeOH); er 78:22.

(5*R*)-5-Фенилпирролидин-2-он ((*R*)-2.14a**)**



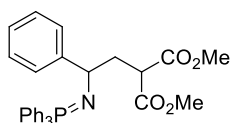
К раствору азида (*R*)-**2.12a** (111 мг, 0.4 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавили трифенилфосфин (105 мг, 0.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. К остатку добавили ТГФ (2 мл) и воду (0.1 мл), полученную смесь кипятили в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток пропустили через тонкий слой силикагеля, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в метаноле (0.6 мл), полученный раствор добавили по каплям к охлаждённому до 0 °С раствору КОН (36 мг, 0.64 ммоль) в воде (1.1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч, затем промыли диэтиловым эфиром (3×10 мл) и подкислили концентрированной HCl до pH 1. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл), объединённые органические фракции высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в толуоле (2.5 мл), полученный раствор кипятили в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 51 мг (79%); жёлтые кристаллы; т. пл. 103–104 °С (лит.: 105–106 °С [120]; 104–106 °С [161]); er 98:2. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 50.4$ (0.90, CH_2Cl_2).

Лит.: для (*R*)-**2.14a** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 41.0$ (0.4, CH_2Cl_2 ; 92% ee) [162]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 50.0$ (1.01, CH_2Cl_2) [120];
для (*S*)-**2.14a** $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -51.0$ (0.97, CH_2Cl_2) [120]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.5$ (1.00, CHCl_3) [163].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.92\text{--}1.99$ (м, 1H, CH_2), 2.36–2.48 (м, 2H, CH_2), 2.53–2.59 (м, 1H, CH_2), 4.75 (дд, 3J 7.5, 3J 6.8 Гц, 1H, CHPh), 6.96 (уш. с, NH), 7.28–7.30 (м, 3H, Ph), 7.35–7.38 (м, 2H, Ph). Спектральные данные согласуются с литературными [163].

3-3. Трансформации азидов 2.12, 2.13

Диметилвый эфир {2-фенил-2-[(трифенил-λ⁵-фосфанилиден)амино]этил}малоновой кислоты (2.15а)



К раствору азида **2.12а** (277 мг, 1 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл) добавили трифенилфосфин (262 мг, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении.

Продукт **2.15а** (бесцветное вязкое масло) был использован в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) δ = 2.32 (дддд, ²J 13.4, ³J 9.0, ³J 4.8, ⁴J_{PH} 4.7 Гц, 1H, CH₂), 2.39 (ддд, ²J 13.4, ³J 8.6, ³J 5.4 Гц, 1H, CH₂), 3.50 (с, 3H, CH₃O), 3.63 (с, 3H, CH₃O), 3.92 (дд, ³J 9.0, ³J 5.4 Гц, 1H, CH), 4.06 (ддд, ³J_{PH} 19.4, ³J 8.6, ³J 4.8 Гц, 1H, CHN), 7.04–7.08 (м, 1H, Ph), 7.10–7.15 (м, 2H, Ph), 7.27–7.31 (м, 2H, Ph), 7.32–7.38 (м, 6H, Ph), 7.42–7.46 (м, 3H, Ph), 7.49–7.55 (м, 6H, Ph).

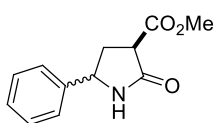
ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) δ = 41.6 (¹J_{CH} 132, ³J_{CP} 21 Гц, CH₂), 49.4 (¹J_{CH} 133 Гц, CH), 52.0 (¹J_{CH} 147 Гц, CH₃O), 52.1 (¹J_{CH} 147 Гц, CH₃O), 57.5 (¹J_{CH} 134 Гц, ²J_{CP} 3 Гц, CH), 125.8 (CH, Ph), 127.1 (2×CH, Ph), 127.7 (2×CH, Ph), 128.1 (³J_{CP} 11 Гц, 6×CH, Ph), 130.9 (3×CH, Ph), 132.0 (¹J_{CP} 97 Гц, 3×C, Ph), 132.6 (²J_{CP} 9 Гц, 6×CH, Ar), 148.3 (C, Ph), 170.3 (CO₂Me), 170.8 (CO₂Me).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, 162 МГц) δ = 9.5.

ИК (плёнка, см⁻¹) 3210, 3060, 2880, 2830, 1730, 1710, 1440, 1265, 1190, 1160, 1120.

МСВР: *m/z* = 512.1980 [M + H]⁺ (512.1985 вычислено для C₃₁H₃₁NO₄P).

Метилвый эфир 2-оксо-5-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (2.17а)



К раствору азида **2.12а** (277 мг, 1 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавили трифенилфосфин (262 мг, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении.

К остатку добавили ТГФ (5 мл) и воду (0.2 мл), полученную смесь кипятили в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 195 мг (89%); белые кристаллы; т. пл. 151–152 °С; *R_f* = 0.73, 0.60 (этилацетат); **A:B** (dr) = 53:47.

A: ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) δ = 2.19 (ддд, ²J 13.2, ³J 9.2, ³J 6.1 Гц, 1H, CH₂), 2.92 (дддд, ²J 13.2, ³J 7.7, ³J 5.2, ⁵J 0.6 Гц, 1H, CH₂), 3.54 (дд, ³J 9.2, ³J 5.2 Гц, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 4.92 (дд, ³J 7.7, ³J 6.1 Гц, 1H, CHPh), 6.66 (уш. с, 1H, NH), 7.25–7.41 (м, 5H, Ph).

В: ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.43$ (ддд, 2J 13.2, 3J 10.3, 3J 8.5 Гц, 1H, CH_2), 2.76 (дддд, 2J 13.2, 3J 9.2, 3J 7.2, 5J 0.7 Гц, 1H, CH_2), 3.55 (дд, 3J 10.3, 3J 9.2 Гц, 1H, CH), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 4.70 (дд, 3J 8.5, 3J 7.2 Гц, 1H, CHPh), 6.58 (уш. с, 1H, NH), 7.25–7.41 (м, 5H, Ph).

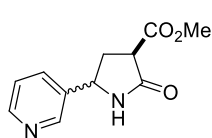
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 35.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 35.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_2), 47.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 139 Гц, CH), 48.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 56.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH), 56.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH), 125.6 ($2\times\text{CH}$, Ph), 126.1 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 128.9 ($2\times\text{CH}$, Ph), 129.0 ($2\times\text{CH}$, Ph), 141.1 (C, Ph), 141.6 (C, Ph), 170.0 (CO_2Me), 170.1 (CO_2Me), 172.7 (NHCO), 172.9 (NHCO).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}): 3220, 2970, 2870, 1740, 1705, 1465, 1380, 1270, 1210, 1175, 1080, 1040, 715.

МАЛДИ: $m/z = 242$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (242 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Найдено: C, 65.69; H, 5.75; N, 6.19.

Метилловый эфир 2-оксо-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2.17b)



Соединение **2.17b** синтезировали из **2.12p** (278 мг, 1 ммоль) по аналогичной методике. Выход 190 мг (86%); вязкое жёлтое масло; $R_f = 0.29, 0.21$ (метанол : этилацетат; 1:10); **A:B** (dr) = 1:1

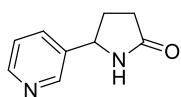
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.14$ (ддд, 2J 13.3, 3J 9.2, 3J 6.2 Гц, 1H, CH_2), 2.36 (ддд, 2J 13.3, 3J 9.6, 3J 8.1 Гц, 1H, CH_2), 2.78 (ддд, 2J 13.3, 3J 9.2, 3J 7.7 Гц, 1H, CH_2), 2.92 (ддд, 2J 13.3, 3J 7.7, 3J 5.1 Гц, 1H, CH_2), 3.52 (дд, 3J 9.2, 3J 5.1 Гц, 1H, CH), 3.54 (дд, 3J 9.6, 3J 9.2 Гц, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.74 (дд, 3J 8.1, 3J 7.7 Гц, 1H, CHN), 4.94 (дд, 3J 7.7, 3J 6.2 Гц, 1H, CHN), 7.26–7.33 (м, 2H, Py), 7.58 (уш. с, 1H, NH), 7.61 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 1H, Py), 7.64 (уш. с, 1H, NH), 7.73 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 1H, Py), 8.49–8.54 (м, 4H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 34.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 34.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 137 Гц, CH_2), 47.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH), 48.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 54.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH), 54.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CH), 123.8 (CH, Py), 123.9 (CH, Py), 133.2 (CH, Py), 133.7 (CH, Py), 136.9 (C, Py), 137.2 (C, Py), 147.6 (CH, Py), 147.9 (CH, Py), 149.4 (CH, Py), 149.6 (CH, Py), 169.82 (CO_2Me), 169.84 (CO_2Me), 173.08 (NHCO), 173.12 (NHCO).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3250, 2970, 2880, 1740, 1710, 1585, 1440, 1360, 1275, 1210, 1175, 1080, 1040, 825, 725.

МСВР: $m/z = 221.0925$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (221.0921 вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$).

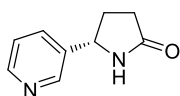
Синтез (-)-никотина

5-(Пиридин-3-ил)пирролидин-2-он (норкотинин) (2.14b)

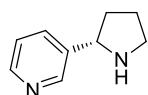
К раствору азида **2.13j** (520 мг, 2.36 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл) добавили трифенилфосфин (625 мг, 2.39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. К остатку добавили ТГФ (15 мл) и воду (0.5 мл), полученную смесь кипятили в течение 2 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в толуоле (12 мл), полученный раствор кипятили в течение 1 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 342 мг (89%); жёлто-коричневые кристаллы; т. пл. 110–111 °С ([164]: 89–91 °С); $R_f = 0.31$ (метанол : этилацетат; 1:4).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.94$ (дддд, 2J 13.0, 3J 9.4, 3J 8.3, 3J 6.7 Гц, 1H, CH_2), 2.40 (ддд, 2J 17.1, 3J 9.2, 3J 8.3 Гц, 1H, CH_2), 2.45 (ддд, 2J 17.1, 3J 9.4, 3J 5.1 Гц, 1H, CH_2), 2.59 (дддд, 2J 13.0, 3J 9.2, 3J 7.8, 3J 5.1 Гц, 1H, CH_2), 4.78 (дд, 3J 7.8, 3J 6.7 Гц, 1H, CHN), 7.23 (уш. с, 1H, NH), 7.29 (дд, 3J 7.8, 3J 4.8 Гц, 1H, Py), 7.60–7.65 (м, 1H, Py), 8.50–8.56 (м, 2H, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 30.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 30.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_2), 55.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 123.7 (CH, Py), 133.1 (CH, Py), 138.0 (C, Py), 147.7 (CH, Py), 149.3 (CH, Py), 178.7 (NHCO).

**(S)-5-(Пиридин-3-ил)пирролидин-2-он ((S)-норкотинин) ((S)-2.14b)**

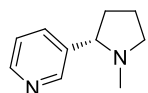
синтезировали по аналогичной методике из (*S*)-**2.13j** (170 мг, 0.77 ммоль); er 79:21. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.3$ (с 0.80, MeOH); [164]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60.9$ (с 1.12, MeOH).

(2S)-2-(Пиридин-3-ил)пирролидин ((S)-норникотин) ((S)-2.18)

К суспензии LiAlH_4 (85 мг, 2.18 ммоль) в сухом ТГФ (1.5 мл) добавили по каплям раствор (*S*)-**2.14b** (110 мг, 0.68 ммоль) в сухом ТГФ (1.5 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь кипятили в течение 10 ч, охладили и медленно разбавили избытком 2M водного раствора NaOH. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 . К органической фракции медленно добавили 2M раствор HCl, полученный раствор промыли CH_2Cl_2 (5 мл). Затем к раствору добавили порциями насыщенный водный раствор NaHCO_3 до прекращения выделения CO_2 (pH 8). Продукт экстрагировали этилацетатом, объединённые органические фракции промыли водным раствором NaCl, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Выход 55 мг (55%); er 79:21. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.7$ (с 1.10, MeOH). [165]: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -35.8$ (с 2.18, MeOH), er > 99:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = 1.58–1.68 (м, 1Н, CH_2), 1.79–1.96 (м, 2Н, CH_2), 2.15–2.35 (м, 2Н, CH_2 + NH), 2.98–3.05 (м, 1Н, CH_2), 3.13–3.20 (м, 1Н, CH_2), 4.10–4.15 (м, 1Н, CHN), 7.18–7.23 (м, 1Н, Py), 7.65–7.70 (м, 1Н, Py), 8.42–8.46 (м, 1Н, Py), 8.54–8.58 (м, 1Н, Py). Спектральные данные соответствуют описанным ранее [139].

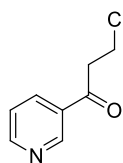
(2S)-1-Метил-2-(пиридин-3-ил)пирролидин ((S)-никотин)



(S)-Никотин синтезировали из ((S)-**2.18**) (55 мг, 0.37 ммоль) по описанной методике [139]. Выход 52 мг (87%); жёлтое масло; er 79:21. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.8$ (с 1.04, MeOH). [166]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -127.0$ (с 1.00, EtOH).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = 1.71–1.79 (м, 1Н, CH_2), 1.80–1.88 (м, 1Н, CH_2), 1.93–2.02 (м, 1Н, CH_2), 2.16–2.26 (м, 1Н, CH_2), 2.18 (с, 3Н, CH_3), 2.30–2.36 (м, 1Н, CH_2), 3.08–3.13 (м, 1Н, CH_2), 3.23–3.28 (м, 1Н, CHN), 7.26 (дд, 3J 7.8, 3J 4.7 Гц, 1Н, Py), 7.70 (уш. д, 3J 7.8 Гц, 1Н, Py), 8.50 (дд, 3J 4.7, 4J 1.6 Гц, 1Н, Py), 8.55 (д, 4J 1.9 Гц, 1Н, Py). Спектральные данные соответствуют описанным ранее [139].

Метилловый эфир 4-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутановой кислоты (2.19)



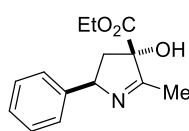
Соединение **2.19** было получено из **2.12p** по общей методике для синтеза азидов **2.13**, но с добавлением LiCl (60 мг, 1.4 ммоль) вместе с водой. Реакционную смесь выдерживали при 125 °С в течение 12 ч. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 15 мг (11%); жёлтое масло; $R_f = 0.48$ (этилацетат).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = 2.78–2.82 (м, 2Н, CH_2), 3.31–3.34 (м, 2Н, CH_2), 3.71 (с, 3Н, CH_3O), 7.43 (ддд, 3J 7.9, 3J 4.8, 5J 0.9 Гц, 1Н, Py), 8.25 (ддд, 3J 7.9, 4J 2.2, 4J 1.7 Гц, 1Н, Py), 8.79 (дд, 3J 4.9, 4J 1.7 Гц, 1Н, Py), 9.20 (дд, 4J 2.2, 5J 0.9 Гц, 1Н, Py).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) δ = 27.7 (CH_2), 33.6 (CH_2), 51.9 (CH_3O), 123.6 (CH , Py), 131.9 (C , Py), 135.3 (CH , Py), 149.5 (CH , Py), 153.6 (CH , Py), 173.0 (CO_2Me), 196.9 (CO). Спектральные данные соответствуют описанным ранее [136].

Этиловый эфир 3-гидрокси-2-метил-5-фенил-4,5-дигидро-3H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2.21a)

К раствору азида **2.12ae** (275 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл) добавили трифенилфосфин (262 мг, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 200 мг (81%); **A:B** (dr) = 69:31.



A: желтоватые кристаллы; т. пл. 100–101 °С; $R_f = 0.67$ (этилацетат).

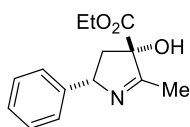
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.25\text{--}1.30$ (м, 3H, CH_3), 2.06 (д, 5J 2.1 Гц, 3H, CH_3), 2.34 (дд, 2J 14.0, 3J 6.7 Гц, 1H, CH_2), 2.56 (дд, 2J 14.0, 3J 7.5 Гц, 1H, CH_2), 3.97 (уш. с, 1H, OH), 4.27 (дк, 2J 10.7, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2O), 4.32 (дк, 2J 10.7, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2O), 5.33 (ддк, 3J 7.5, 3J 6.7, 5J 2.1 Гц, 1H, CHN), 7.23–7.30 (м, 3H, Ph), 7.31–7.37 (м, 2H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 14.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 45.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 62.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_2O), 73.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CHN), 87.2 (C), 126.4 (2 \times CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 128.2 (2 \times CH, Ph), 142.6 (C, Ph), 172.0 (C=N), 173.2 (CO_2Et).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3180, 2985, 2875, 2820, 1710, 1670, 1500, 1460, 1380, 1200, 1090, 760.

МСВР: $m/z = 248.1279$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (248.1281 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Найдено: C, 67.66; H, 7.19; N, 5.56.



B: желтоватое вязкое масло; $R_f = 0.47$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.34$ (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 2.02 (дд, 2J 13.6, 3J 7.7 Гц, 1H, CH_2), 2.06 (д, 5J 2.2 Гц, 3H, CH_3), 2.91 (дд, 2J 13.6, 3J 7.3 Гц, 1H, CH_2), 3.99 (уш. с, 1H, OH), 4.34 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 5.09 (ддк, 3J 7.7, 3J 7.3, 5J 2.2 Гц, 1H, CHN), 7.24–7.38 (м, 5H, Ph).

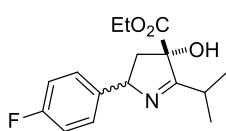
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.1$ (CH_3), 14.7 (CH_3), 45.8 (CH_2), 63.0 (CH_2O), 73.0 (CHN), 87.9 (C), 126.7 (2 \times CH, Ph), 127.2 (CH, Ph), 128.5 (2 \times CH, Ph), 142.9 (C, Ph), 172.4 (C=N), 173.6 (CO_2Et).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3500–3200, 2990, 2870, 1740, 1660, 1500, 1460, 1380, 1300, 1245, 1190, 1085, 1060, 1030, 920, 770, 710.

МСВР: $m/z = 248.1281$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (248.1281 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Найдено: C, 67.63; H, 6.95; N, 5.56.

Этиловый эфир 5-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-изопропил-4,5-дигидро-3H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2.21b)



К раствору азида **2.12af** (161 мг, 0.5 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавили трифенилфосфин (131 мг, 0.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 137 мг (94%); **A:B** (dr) = 60:40.

A: желтоватые кристаллы; т. пл. 72–73 °С; $R_f = 0.45$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.21$ (д, 3J 6.8 Гц, 3Н, CH_3), 1.20–1.25 (м, 3Н, CH_3), 1.28 (д, 3J 6.9 Гц, 3Н, CH_3), 2.25 (дд, 2J 14.0, 3J 6.1 Гц, 1Н, CH_2), 2.54 (дд, 2J 14.0, 3J 7.8 Гц, 1Н, CH_2), 2.57–2.66 (м, 1Н, СН), 4.22 (дк, 2J 10.8, 3J 7.2 Гц, 1Н, CH_2O), 4.26 (дк, 2J 10.8, 3J 7.2 Гц, 1Н, CH_2O), 5.36 (дд, 3J 7.8, 3J 6.1 Гц, 1Н, СН), 7.00 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^3J_{\text{HF}}$ 8.8 Гц, 2Н, Ar), 7.20 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{HF}}$ 5.4 Гц, 2Н, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.9$ ($^1J_{\text{CH}}$ 128 Гц, CH_3), 21.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 21.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 29.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 126 Гц, СН), 46.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 62.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_2O), 72.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, СН), 87.7 (С), 115.1 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 128.1 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 138.9 (С, Ar), 161.9 ($^1J_{\text{CF}}$ = 245 Гц, С, Ar), 174.0 (CO_2Et), 179.8 (С=N).

В: желтоватое масло; $R_f = 0.65$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.11$ (д, 3J 7.0 Гц, 3Н, CH_3), 1.29 (д, 3J 6.8 Гц, 3Н, CH_3), 1.30–1.35 (м, 3Н, CH_3), 1.91 (дд, 2J 13.5, 3J 8.1 Гц, 1Н, CH_2), 2.74–2.82 (м, 1Н, СН), 2.85 (дд, 2J 13.5, 3J 7.1 Гц, 1Н, CH_2), 3.97 (уш. с, 1Н, ОН), 4.30 (дк, 2J 10.8, 3J 7.2 Гц, 1Н, CH_2O), 4.33 (дк, 2J 10.8, 3J 7.2 Гц, 1Н, CH_2O), 5.05 (дд, 3J 8.1, 3J 7.1 Гц, 1Н, СН), 7.00 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, $^3J_{\text{HF}}$ 8.9 Гц, 2Н, Ar), 7.25 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, $^4J_{\text{HF}}$ 5.4 Гц, 2Н, Ar).

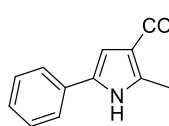
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 20.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 20.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 28.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 126 Гц, СН), 47.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 62.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_2O), 71.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, СН), 87.5 (С), 115.3 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 128.2 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 139.2 (С, Ar), 162.0 ($^1J_{\text{CF}}$ 245 Гц, С, Ar), 174.1 (CO_2Et), 180.4 (С=N).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 3200, 2960, 2870, 1745, 1655, 1520, 1470, 1385, 1265, 1230, 1195, 1140, 1120, 1070, 1025, 850.

МАЛДИ: $m/z = 294$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FNO}_3$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$: С, 65.51; Н, 6.87; N, 4.78. Найдено: С, 65.39; Н, 6.83; N, 4.71.

Этиловый эфир 2-метил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2.22a)

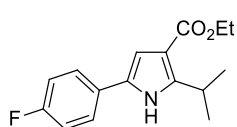


К раствору **2.21a** (95 мг, 0.39 ммоль) и триэтиламина (130 мкл, 0.93 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавили мезилхлорид (35 мкл, 0.46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в толуоле (4 мл) и к полученному раствору добавили DBU (60 мкл, 0.40 ммоль). Полученную смесь кипятили в течение 4 ч, охладили до комнатной температуры и разложили водой (15 мл). Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл), объединённые органические фракции высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 48 мг (55%); жёлтые кристаллы; т. пл. 113–114 °С ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: 115–116 °С).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.38$ (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3), 4.31 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.86 (д, 4J 2.9 Гц, 1H, Pyr), 7.25–7.30 (м, 1H, Ar), 7.32–7.38 (м, 2H, Ar), 7.46–7.53 (м, 2H, Ar), 9.11 (уш. с, 1H, NH). Спектральные данные соответствуют описанным ранее [141].

Синтез тетразамещённого пиррола 2.23

Этиловый эфир 5-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2.22b)



К раствору азида **2.12af** (640 мг, 2 ммоль) в *орто*-ксилоле (13 мл) добавили трифенилфосфин (525 мг, 2 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч. Затем в реакцию добавили 10% Pd/C (270 мг), полученную смесь кипятили в течение 6 ч, добавили ещё порцию 10% Pd/C (270 мг) и кипятили дополнительные 6 ч. Реакционную смесь охладили, пропустили через тонкий слой силикагеля и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 435 мг (79%); белые кристаллы; т. пл. 106–107 °С; $R_f = 0.38$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.34$ (д, 3J 7.0 Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.37 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 3.86 (септет, 3J 7.0 Гц, 1H, CH), 4.30 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.77 (д, 4J 3.0 Гц, 1H, Pyr), 7.07 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9, $^3J_{\text{HF}}$ 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.43 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9, $^4J_{\text{HF}}$ 5.2 Гц, 2H, Ar), 8.38 (уш. с, 1H, NH).

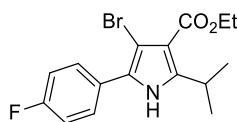
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 21.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 26.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH), 59.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CH_2O), 107.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 173 Гц, CH, Ar), 111.8 (C, Ar), 115.7 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2 \times \text{CH}$, Ar), 125.6 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2 \times \text{CH}$, Ar), 128.3 (C, Ar), 129.1 (C, Ar), 146.1 (C, Ar), 161.6 ($^1J_{\text{CF}}$ 247 Гц, C, Ar), 165.4 (CO_2Et).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 3320, 2950, 1665, 1500, 1350, 1280, 1230, 1150, 1095, 1075, 850, 790.

МАЛДИ: $m/z = 275$ [$\text{M}]^+$ (275 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$: C, 69.80; H, 6.59; N, 5.09. Найдено: C, 69.81; H, 6.40; N, 4.88.

Этиловый эфир 4-бром-5-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты



К охлаждённой до 0 °С смеси **2.22b** (210 мг, 0.76 ммоль), пиридина (155 мкл, 1.9 ммоль) и сухого CH_2Cl_2 (2 мл) добавили раствор брома (43 мкл, 0.84 ммоль) в CH_2Cl_2 (840 мкл). Смесь перемешивали 15 мин и вылили в насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл). Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл), объединённые органические фракции промыли охлаждённым 0.1M раствором HCl, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 205 мг (76%); белые кристаллы; т. пл. 130–131 °С (с разложением); $R_f = 0.57$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.31$ (д, 3J 7.0 Гц, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.37 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 3.79 (септет, 3J 7.0 Гц, 1H, CH), 4.31 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.10 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{HF}}$ 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.57 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^4J_{\text{HF}}$ 5.3 Гц, 2H, Ar), 8.55 (уш. с, 1H, NH).

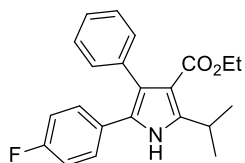
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 21.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, $2\times\text{CH}_3$), 26.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH), 59.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_2O), 95.7 (C, Ar), 111.0 (C, Ar), 115.6 ($^2J_{\text{CF}}$ 22 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 127.4 (C, Ar), 127.6 (C, Ar), 129.5 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 145.3 (C, Ar), 162.2 ($^1J_{\text{CF}}$ 248 Гц, C, Ar), 164.2 (CO_2Et).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 3295, 2950, 2880, 1685, 1500, 1350, 1230, 1170, 1095, 1070, 845.

МАЛДИ: $m/z = 353$ $[\text{M}]^+$ (353 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrFNO}_2$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrFNO}_2$: C, 54.25; H, 4.84; N, 3.95. Найдено: C, 54.23; H, 4.81; N, 3.90.

Этиловый эфир 5-(4-фторфенил)-2-изопропил-4-фенил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2.23)

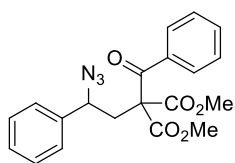


К смеси этилового эфира 4-бром-5-(4-фторфенил)-2-изопропил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (36 мг, 0.10 ммоль), фенилборной кислоты (20 мг, 0.15 ммоль) и ДМФА (0.8 мл) добавили последовательно раствор K_2CO_3 (40 мг, 0.29 ммоль) в воде (0.2 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 мг, 0.003 ммоль). Полученную смесь кипятили в течение 3 ч, охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом (20 мл), пропустили через тонкий слой силикагеля и промыли охлаждённым 1 М раствором HCl . Органический слой отделили, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 26 мг (73%); белые кристаллы; т. пл. 193–194 °С; $R_f = 0.64$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.00$ (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 1.37 (д, 3J 7.0 Гц, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.86 (септет, 3J 7.0 Гц, 1H, CH), 4.06 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.91 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^3J_{\text{HF}}$ 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.09 (дд, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{HF}}$ 5.4 Гц, 2H, Ar), 7.20–7.31 (м, 5H, Ph), 8.30 (уш. с, 1H, NH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 22.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, $2\times\text{CH}_3$), 26.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH), 59.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_2O), 111.3 (C, Ar), 115.5 ($^2J_{\text{CF}}$ 21 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 123.3 (C, Ar), 126.2 (C, Ar), 126.3 (CH, Ar), 127.6 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.6 (C, Ar), 128.7 ($^3J_{\text{CF}}$ 8 Гц, $2\times\text{CH}$, Ar), 130.7 ($2\times\text{CH}$, Ar), 136.0 (C, Ar), 144.8 (C, Ar), 161.6 ($^1J_{\text{CF}} = 247$ Гц, C, Ar), 165.4 (CO_2Et). Спектральные данные соответствуют описанным ранее [149].

Диметиловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)-2-бензоилмалоновой кислоты (2.24)



К охлаждённой суспензии гидрида натрия (52 мг, 1.3 ммоль) в сухом ТГФ (2.5 мл) добавили по каплям раствор азида **2.12a** (300 мг, 1.08 ммоль) в ТГФ (2.5 мл). Полученную смесь перемешивали 20–25 мин до прекращения выделения водорода. Затем к суспензии медленно добавили раствор бензоилхлорида (124 мкл, 1.08 ммоль) в сухом ТГФ (2.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, вылили в разбавленный раствор HCl (10 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединённые органические фракции промыли водой (5×20 мл) и водным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 338 мг (82%); жёлтое масло; $R_f = 0.63$ (этилацетат: петролейный эфир; 1:2).

¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.73$ (дд, ²J 14.8, ³J 9.2 Гц, 1H, CH₂), 2.77 (дд, ²J 14.8, ³J 3.9 Гц, 1H, CH₂), 3.67 (с, 3H, CH₃O), 3.69 (с, 3H, CH₃O), 4.97 (дд, ³J 9.2, ³J 3.9 Гц, 1H, CHN₃), 7.32–7.34 (м, 2H, Ph), 7.36–7.39 (м, 3H, Ph), 7.41–7.44 (м, 2H, Ph), 7.52–7.55 (м, 1H, Ph), 7.85–7.86 (м, 2H, Ph).

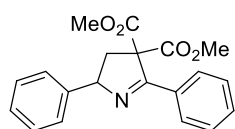
¹³C ЯМР (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 41.1$ (¹J_{CH} 136 Гц, CH₂), 53.0 (¹J_{CH} 148 Гц, CH₃O), 53.1 (¹J_{CH} 148 Гц, CH₃O), 62.4 (¹J_{CH} 145 Гц, CHN₃), 66.5 (C), 126.9 (2×CH, Ph), 128.5 (3×CH, Ph), 128.7 (2×CH, Ph), 128.9 (2×CH, Ph), 133.1 (CH, Ph), 135.6 (C, Ph), 139.6 (C, Ph), 167.6 (CO₂Me), 167.9 (CO₂Me), 190.8 (COPh).

ИК (плёнка, см⁻¹) 2970, 2125, 1745, 1695, 1610, 1590, 1500, 1460, 1440, 1335, 1295, 1260, 1190, 1165, 1110, 1080, 1040, 1010, 945, 820, 775, 750, 720, 680.

МАЛДИ: $m/z = 352$ [M – N₂ – H]⁻ (352 вычислено для C₂₀H₁₈NO₅).

МСВР: $m/z = 404.1213$ [M + Na]⁺ (404.1217 вычислено для C₂₀H₁₉N₃NaO₅).

Диметиловый эфир 2,5-дифенил-4,5-дигидро-3H-пиррол-3,3(4H)-дикарбоновой кислоты (2.25)



К раствору азида **2.24** (150 мг, 0.39 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавили трифенилфосфин (108 мг, 0.41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3.5 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 99 мг (75%); жёлтое масло; $R_f = 0.79$ (этилацетат: петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.61$ (дд, 2J 13.1, 3J 8.5 Гц, 1H, CH_2), 3.39 (дд, 2J 13.1, 3J 6.9 Гц, 1H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 5.37 (дд, 3J 8.5, 3J 6.9 Гц, 1H, CHN), 7.29–7.33 (м, 1H, Ph), 7.38–7.47 (м, 7H, Ph), 7.99–8.00 (м, 2H, Ph).

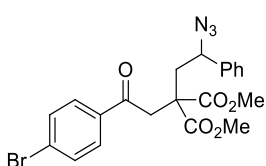
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 45.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 53.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.2 (1J 148 Гц, CH_3O), 70.8 (C), 73.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CHN), 126.7 ($2\times\text{CH}$, Ph), 127.4 (CH, Ph), 128.2 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.6 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.7 ($2\times\text{CH}$, Ph), 130.7 (CH, Ph), 132.9 (C, Ph), 142.4 (C, Ph), 167.8 (CO_2Me), 168.9 (CO_2Me), 170.0 (C=N).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2955, 1730, 1605, 1575, 1490, 1450, 1435, 1290, 1265, 1240, 1195, 1170, 1065, 1025, 965, 920, 875, 805, 795, 760, 735, 690, 675.

МАЛДИ: $m/z = 338$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (338 вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$).

МСВР: $m/z = 338.1400$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (338.1387 вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$).

Диметилловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)-2-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]малоновой кислоты (2.26)



К охлаждённой суспензии гидрида натрия (80 мг, 1.99 ммоль) в сухом ТГФ (4.5 мл) добавили по каплям раствор азида **2.12a** (500 мг, 1.81 ммоль) в ТГФ (4.5 мл). Полученную смесь перемешивали 40–45 мин до прекращения выделения водорода. Затем к суспензии медленно добавили раствор 4-бромфенацилбромида (499 мг, 1.81 ммоль) в сухом ДМФА (2.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, вылили в разбавленный раствор HCl (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×40 мл). Объединённые органические фракции промыли водой (5×40 мл) и водным раствором NaCl , высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 776 мг (93%); белые кристаллы; т. пл. 76–78 °С; $R_f = 0.67$ (этилацетат: петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.51$ (дд, 2J 15.0, 3J 9.7 Гц, 1H, CH_2), 2.66 (дд, 2J 15.0, 3J 3.7 Гц, 1H, CH_2), 3.73 (д, 2J 18.2 Гц, 1H, CH_2CO), 3.74 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.88 (д, 2J 18.2 Гц, 1H, CH_2CO), 4.66 (дд, 3J 9.7, 3J 3.7 Гц, 1H, CHN₃), 7.25–7.34 (м, 5H, Ph), 7.59 (д, 3J 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.81 (д, 3J 8.5 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 39.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 42.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2CO), 53.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 54.0 (C), 62.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN₃), 126.8 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.7 (C, Ar), 129.0 ($2\times\text{CH}$, Ar), 129.5 ($2\times\text{CH}$, Ar), 132.0 ($2\times\text{CH}$, Ar), 135.1 (C, Ar), 139.3 (C, Ar), 170.6 (CO_2Me), 170.7 (CO_2Me), 195.4 (COAr).

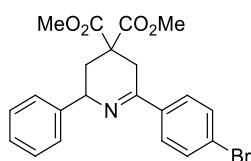
ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 2125, 1740, 1695, 1590, 1495, 1460, 1440, 1405, 1360, 1295, 1255, 1225, 1190, 1095, 1080, 1040, 1010, 980, 960, 935, 920, 900, 865, 830, 770, 750, 715, 680, 660.

МАЛДИ: $m/z = 473, 475$ $[\text{M}]^-$ (473, 475 вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_5$).

МСВР: $m/z = 496.0480, 498.0461$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (496.0479, 498.0458 вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{NaO}_5$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_5$: С, 53.18; Н, 4.25; N, 8.86. Найдено: С, 53.32; Н, 4.37; N, 8.72.

Диметилловый эфир 2-(4-бромфенил)-6-фенил-5,6-дигидропиридин-4,4(3H)-дикарбоновой кислоты (2.27)



К раствору азида **2.26** (200 мг, 0.42 ммоль) в CH_2Cl_2 (2.5 мл) добавили трифенилфосфин (116 мг, 0.44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3.5 ч, сконцентрировали при пониженном давлении и разбавили ТГФ (2.5 мл). Смесь кипятили в течение 5 ч, охладили до комнатной температуры и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 139 мг (77%); жёлтое масло; $R_f = 0.81$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.89$ (дд, 2J 13.7, 3J 11.3 Гц, 1H, CH_2), 2.78 (ддд, 2J 13.7, 3J 4.7, 4J 1.7 Гц, 1H, CH_2), 2.94 (дд, 2J 17.8, 5J 3.2 Гц, 1H, CH_2), 3.48 (ддд, 2J 17.8, 4J 1.7, 5J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.84 (с, 3H, CH_3O), 4.74–4.76 (м, 1H, CHN), 7.29–7.41 (м, 5H, Ph), 7.57 (д, 3J 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.84 (д, 3J 8.6 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 31.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 35.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 51.9 (C), 53.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 59.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CHN), 124.8 (C, Ar), 126.8 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 127.1 (CH, Ar), 128.1 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 131.5 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 137.7 (C, Ar), 143.8 (C, Ar), 162.6 (C=N), 170.3 (CO_2Me), 170.9 (CO_2Me).

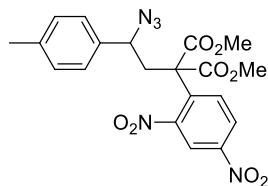
ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 1740, 1645, 1590, 1495, 1455, 1440, 1400, 1335, 1285, 1260, 1210, 1190, 1100, 1080, 1060, 1020, 970, 960, 925, 890, 835, 765, 750, 715.

МАЛДИ: $m/z = 429, 431$ $[\text{M}]^+$ (429, 431 вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Br}$).

МСВР: $m/z = 430.0649, 432.0633$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (430.0648, 432.0628 вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$: С, 58.62; Н, 4.68; N, 3.26. Найдено: С, 58.54; Н, 4.69; N, 3.08.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(4-метилфенил)этил]-2-(2,4-динитрофенил)малоновой кислоты (2.28)



К раствору азида **2.12b** (145 мг, 0.5 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавили гидрид натрия (25 мг, 0.6 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 20 мин до прекращения выделения водорода. Затем к суспензии добавили 1-хлор-2,4-динитробензол (102 мг, 0.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч и разложили водой (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), объединённые органические фракции промывали водным раствором NaCl (4×10 мл), высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 167 мг (73%); вязкое жёлтое масло; $R_f = 0.21$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

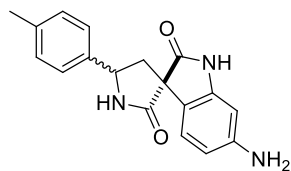
ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.34$ (с, 3H, CH₃), 2.97 (дд, ²J 15.0, ³J 3.6 Гц, 1H, CH₂), 3.11 (дд, ²J 15.0, ³J 9.2 Гц, 1H, CH₂), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 4.61 (дд, ³J 9.2, ³J 3.6 Гц, 1H, CHN₃), 7.14–7.17 (м, 4H, Ar), 7.65 (д, ³J 8.7 Гц, 1H, Ar), 8.45 (дд, ³J 8.7, ⁴J 2.5 Гц, 1H, Ar), 8.85 (д, ⁴J 2.5 Гц, 1H, Ar).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 21.0$ (¹J_{CH} 127 Гц, CH₃), 41.3 (¹J_{CH} 135 Гц, CH₂), 53.6 (¹J_{CH} 149 Гц, 2×CH₃O), 62.3 (C), 62.4 (¹J_{CH} 146 Гц, CHN₃), 121.1 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 126.7 (2×CH, Ar), 129.5 (2×CH, Ar), 132.5 (CH, Ar), 135.8 (C, Ar), 137.9 (C, Ar), 138.6 (C, Ar), 147.1 (C, Ar), 149.7 (C, Ar), 168.1 (CO₂Me), 168.3 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 3120, 2970, 2950, 2880, 2125, 1755, 1740, 1610, 1550, 1465, 1445, 1375, 1360, 1250, 1180, 1080, 1035, 940, 840, 800, 770.

МСВР: $m/z = 480.1120$ [M + Na]⁺ (480.1126 вычислено для C₂₀H₁₉N₅NaO₈).

6-Амино-5'-(4-метилфенил)-2'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2'(1H)-дион (2.29)



К раствору **2.28** (100 мг, 0.22 ммоль) в смеси этанола (2 мл) и воды (0.6 мл) добавили хлорид аммония (200 мг, 3.74 ммоль) и активированный цинк (170 мг, 2.62 ммоль). Полученную суспензию кипятили в течение 1 ч, охладили до комнатной температуры, непрореагировавший цинк отфильтровали. К фильтрату добавили 1 М раствор HCl и промыли CH₂Cl₂ (5 мл). Затем к раствору дабавили порциями насыщенный водный раствор NaHCO₃ до прекращения выделения CO₂ (pH 8). Продукт экстрагировали этилацетатом, объединённые органические фракции промывали водным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 45 мг (68%); вязкое жёлтое масло; $R_f = 0.20$ (этилацетат); **A:B** (dr) = 53:47.

А: ЯМР ^1H (CD_3OD , 600 МГц) $\delta = 2.22$ (дд, 2J 13.5, 3J 7.5 Гц, 1H, CH_2), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.99 (дд, 2J 13.5, 3J 7.6 Гц, 1H, CH_2), 5.10 (дд, 1H, 3J 7.6 Гц, 3J 7.5 Гц, CH), 6.33 (уш. д, 4J 2.0 Гц, 1H, Ind), 6.35 (дд, 3J 8.0, 4J 2.0 Гц, 1H, Ind), 6.82 (дд, 3J 8.0, 5J 0.4 Гц, 1H, Ind), 7.22 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.39 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , 150 МГц) $\delta = 21.1$ (CH_3), 43.39 (CH_2), 57.6 (CH), 60.6 (C), 99.0 (CH, Ar), 110.2 (CH, Ar), 119.9 (C, Ar), 124.4 (CH, Ar), 127.5 ($2\times\text{CH}$, Ar), 130.4 ($2\times\text{CH}$, Ar), 139.0 (C, Ar), 140.2 (C, Ar), 144.4 (C, Ar), 150.38 (C, Ar), 176.8 (CONH), 179.9 (CONH).

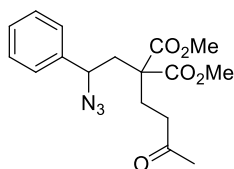
В: ЯМР ^1H (CD_3OD , 600 МГц) $\delta = 2.35$ (с, 3H, CH_3), 2.57 (дд, 2J 13.0, 3J 8.8 Гц, 1H, CH_2), 2.61 (дд, 2J 13.0, 3J 7.1 Гц, 1H, CH_2), 5.08 (дд, 1H, 3J 8.8 Гц, 3J 7.1 Гц, CH), 6.36 (уш. д, 4J 2.0 Гц, 1H, Ind), 6.41 (дд, 3J 8.0, 4J 2.0 Гц, 1H, Ind), 7.13 (дд, 3J 8.0, 5J 0.4 Гц, 1H, Ind), 7.24 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.32 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , 150 МГц) $\delta = 21.1$ (CH_3), 43.44 (CH_2), 56.4 (CH), 60.4 (C), 98.8 (CH, Ar), 110.3 (CH, Ar), 121.2 (C, Ar), 125.1 (CH, Ar), 127.0 ($2\times\text{CH}$, Ar), 130.6 ($2\times\text{CH}$, Ar), 138.9 (C, Ar), 140.7 (C, Ar), 145.0 (C, Ar), 150.36 (C, Ar), 176.9 (CONH), 180.5 (CONH).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3450–3200, 2950, 2880, 1715, 1645, 1525, 1470, 1445, 1385, 1350, 1320, 1265, 1230, 1180, 1140, 1080, 1050, 800, 770.

МСВР: $m/z = 330.1213$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (330.1213 вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$).

Диметилловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)-2-(3-оксобутил)малоновой кислоты (2.30)



К раствору азида **2.12a** (277 мг, 1 ммоль) и метилвинилкетона (165 мкл, 2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ [153] (5 мг, 0.03 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и сконцентрировали при пониженном давлении.

Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 302 мг (87%); белые кристаллы; т. пл. 86–87 °С; $R_f = 0.16$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:2).

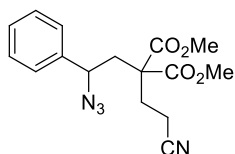
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.14$ (с, 3H, CH_3), 2.18–2.39 (м, 5H, CH_2), 2.48–2.57 (м, 1H, CH_2), 3.66 (с, CH_3O), 3.73 (с, CH_3O), 4.59 (дд, 3J 9.6, 3J 3.9 Гц, 1H, CHN_3), 7.30–7.36 (м, 3H, Ph), 7.37–7.42 (м, 2H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 30.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 38.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 125 Гц, CH_2), 39.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 52.68 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.70 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 55.2 (C), 62.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 126.8 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.9 ($2\times\text{CH}$, Ph), 139.1 (C, Ph), 171.1 (CO_2Me), 171.2 (CO_2Me), 207.0 (CO).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 2950, 2870, 2130, 1750, 1725, 1710, 1470, 1450, 1380, 1320, 1290, 1265, 1220, 1190, 1130, 1060, 890, 770.

Вычислено (%) для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 58.78; Н, 6.09; N, 12.10. Найдено: С, 58.76; Н, 6.00; N, 12.16.

Диметиловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)-2-(2-цианоэтил)малоновой кислоты (2.31)



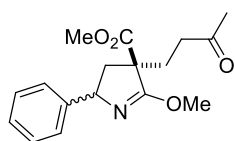
К раствору азида **2.12a** (277 мг, 1 ммоль) и акрилонитрила (132 мкл, 2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ [153] (5 мг, 0.03 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 263 мг (80%); бесцветное масло; $R_f = 0.40$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.25\text{--}2.47$ (м, 6H, CH_2), 3.65 (с, CH_3O), 3.69 (с, CH_3O), 4.54 (дд, 3J 9.6, 3J 4.0 Гц, 1H, CHN_3), 7.26–7.31 (м, 3H, Ph), 7.32–7.37 (м, 2H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 12.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_2), 28.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_3), 39.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 52.59 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 52.64 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 55.1 (C), 61.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 118.6 (CN), 126.6 (2 \times CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.7 (2 \times CH, Ph), 138.7 (C, Ph), 169.8 (CO_2Me), 170.0 (CO_2Me).

Вычислено (%) для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 58.17; Н, 5.49; N, 16.96. Найдено: С, 58.17; Н, 5.45; N, 16.70.

Метилловый эфир 2-метокси-3-(3-оксобутил)-5-фенил-4,5-дигидро-3H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2.32)



К раствору азида **2.30** (173 мг, 0.5 ммоль) в бензоле (5 мл) добавили трифенилфосфин (131 мг, 0.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем кипятили в течение 3 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 104 мг (69%); **A:B** (dr) = 68:32.

A: жёлтое масло; $R_f = 0.48$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.80$ (дд, 2J 13.3, 3J 8.2 Гц, 1H, CH_2), 1.99 (ддд, 2J 14.0, 3J 10.8, 3J 4.6 Гц, 1H, CH_2), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.26 (ддд, 2J 14.0, 3J 10.7, 3J 4.9 Гц, 1H, CH_2), 2.34 (ддд, 2J 17.0, 3J 10.7, 3J 4.6 Гц, 1H, CH_2), 2.57 (ддд, 2J 17.0, 3J 10.8, 3J 4.9 Гц, 1H, CH_2), 2.95 (дд, 2J 13.3, 3J 7.4 Гц, 1H, CH_2), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 3.91 (с, 3H, CH_3O), 5.01 (дд, 3J 8.2, 3J 7.4 Гц, 1H, CHN), 7.22–7.30 (м, 3H, Ph), 7.31–7.36 (м, 2H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 28.2$ ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH_2), 29.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 39.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 126 Гц, CH_2), 44.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 56.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 58.8 (C), 66.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CHN), 126.0 ($2\times\text{CH}$, Ph), 127.0 (CH, Ph), 128.5 ($2\times\text{CH}$, Ph), 144.3 (C, Ph), 170.6 (C), 172.2 (C), 207.2 (CO).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2940, 2870, 1735, 1660, 1460, 1380, 1330, 1270, 1220, 1180, 1100, 1050, 800, 770.

МСВР: $m/z = 304.1540$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (304.1543 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$).

В: жёлтое масло; $R_f = 0.57$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

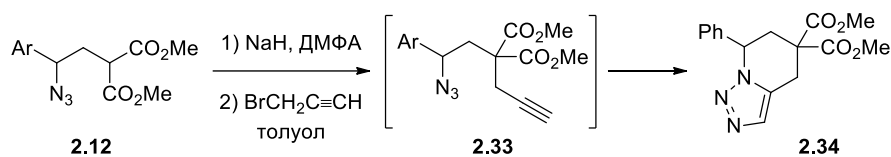
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.10$ – 2.17 (м, 1H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.20– 2.28 (м, 1H, CH_2), 2.45 (дд, 2J 13.4, 3J 7.5 Гц, 1H, CH_2), 2.50 (дд, 2J 13.4, 3J 7.6 Гц, 1H, CH_2), 2.52 (ддд, 2J 17.5, 3J 10.3, 3J 5.2 Гц, 1H, CH_2), 2.66 (ддд, 2J 17.5, 3J 10.4, 3J 5.6 Гц, 1H, CH_2), 3.71 (с, 3H, CH_3O), 3.90 (с, 3H, CH_3O), 4.96 (дд, 3J 7.6, 3J 7.5 Гц, 1H, CHN), 7.20– 7.37 (м, 5H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 27.3$ (CH_2), 29.9 (CH_3), 39.3 (CH_2), 45.2 (CH_2), 52.5 (CH_3O), 56.3 (CH_3O), 58.5 (C), 67.1 (CHN), 126.3 ($2\times\text{CH}$, Ph), 127.0 (CH, Ph), 128.4 ($2\times\text{CH}$, Ph), 144.0 (C, Ph), 171.1 (C), 172.5 (C), 207.3 (CO).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2940, 2860, 1730, 1660, 1460, 1360, 1325, 1260, 1210, 1175, 1110, 1050, 800, 770.

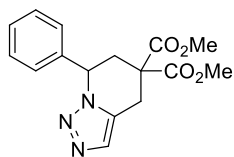
МСВР: $m/z = 304.1543$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (304.1543 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$).

Синтез триазолов 2.34



К охлаждённой до $0\text{ }^\circ\text{C}$ суспензии гидрида нитрия (24 мг, 0.60 ммоль) в смеси толуола (0.5 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавили азид **2.12** (0.50 ммоль). Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и выдержали в течение 20 мин. Затем к суспензии добавили пропаргилбромид (80% раствор в толуоле, 113 мг, 0.76 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5–2 ч и разложили водным раствором NH_4Cl . Продукт экстрагировали этилацетатом, объединённые органические фракции промыли водой и водным раствором NaCl (4×15 мл), высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Диметиловый эфир 7-фенил-6,7-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5,5(4*H*)-дикарбоновой кислоты (2.34a)



Выход 123 мг (78%); белые кристаллы; т. пл. 140–141 °С (с разложением); $R_f = 0.31$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.52$ (дд, 2J 14.3, 3J 10.3 Гц, 1H, CH_2), 3.05 (ддд, 2J 14.3, 3J 5.4, 4J 2.1 Гц, 1H, CH_2), 3.38 (д, 2J 16.6 Гц, 1H, CH_2), 3.66 (с, 3H, CH_3O), 3.67 (дд, 2J 16.6, 4J 2.1 Гц, 1H, CH_2), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 5.62 (дд, 3J 10.3, 3J 5.4 Гц, 1H, CHAr), 7.13 (уш. д, 3J 7.4 Гц, 2H, Ph), 7.33–7.35 (м, 1H, Ph), 7.37–7.39 (м, 2H, Ph), 7.62 (с, 1H, Ar).

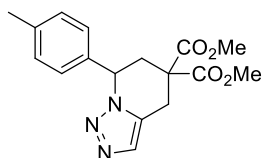
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 137 Гц, CH_2), 38.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 52.1 (C), 53.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 58.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CHAr), 126.8 (2 \times CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.9 (2 \times CH, Ar), 130.8 (CH, Ar), 131.9 (C, Ar), 139.1 (C, Ar), 169.2 (CO_2Me), 169.7 (CO_2Me).

ИК (вазелиновое масло, cm^{-1}) 2970, 2940, 2875, 1735, 1595, 1470, 1455, 1380, 1320, 1295, 1280, 1245, 1205, 1190, 1160, 1080, 1030, 775, 735.

МАЛДИ: $m/z = 316$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (316 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 60.94; H, 5.43; N, 13.33. Найдено: C, 60.79; H, 5.46; N, 13.04.

Диметиловый эфир 7-(4-метилфенил)-6,7-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5,5(4*H*)-дикарбоновой кислоты (2.34b)



Выход 114 мг (69%); вязкое прозрачное масло; $R_f = 0.36$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

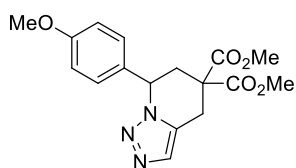
ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 600 МГц) $\delta = 2.30$ (с, 3H, CH_3), 2.62 (дд, 2J 14.2, 3J 10.4 Гц, 1H, CH_2), 2.78 (ддд, 2J 14.2, 3J 5.2, 4J 1.6 Гц, 1H, CH_2), 3.39 (д, 2J 16.4 Гц, 1H, CH_2), 3.52 (дд, 2J 16.4, 4J 1.6 Гц, 1H, CH_2), 3.58 (с, 3H, CH_3O), 3.70 (с, 3H, CH_3O), 5.51 (дд, 3J 10.4, 3J 5.2 Гц, 1H, CHAr), 7.11 (д, 3J 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.19 (д, 3J 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.64 (с, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 150 МГц) $\delta = 20.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 126 Гц, CH_3), 25.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 36.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 51.3 (C), 53.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 53.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 57.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CHAr), 127.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 159 Гц, 2 \times CH, Ar), 129.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 158 Гц, 2 \times CH, Ar), 130.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 193 Гц, CH, Ar), 132.7 (C, Ar), 136.6 (C, Ar), 137.4 (C, Ar), 169.3 (CO_2Me), 169.4 (CO_2Me).

МАЛДИ: $m/z = 330$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (330 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$).

МСВР: $m/z = 330.1448$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (330.1448 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$).

Диметиловый эфир 7-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5,5(4*H*)-дикарбоновой кислоты (2.34с)



Выход 123 мг (71%); желтоватое прозрачное масло; $R_f = 0.21$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

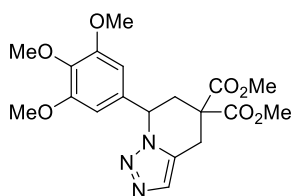
ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 600 МГц) $\delta = 2.64$ (дд, 2J 14.1, 3J 10.5 Гц, 1H, CH₂), 2.76 (ддд, 2J 14.1, 3J 5.2, 4J 1.5 Гц, 1H, CH₂), 3.38 (д, 2J 16.4 Гц, 1H, CH₂), 3.52 (дд, 2J 16.4, 4J 1.5 Гц, 1H, CH₂), 3.61 (с, 3H, CH₃O), 3.71 (с, 3H, CH₃O), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 5.50 (дд, 3J 10.5, 3J 5.2 Гц, 1H, CHAr), 6.93 (д, 3J 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.17 (д, 3J 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.63 (с, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 МГц) $\delta = 25.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH₂), 36.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH₂), 51.4 (C), 53.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH₃O), 53.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH₃O), 55.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CH₃O), 56.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHAr), 113.8 (2×CH, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 130.3 (CH, Ar), 131.4 (C, Ar), 132.6 (C, Ar), 159.1 (C, Ar), 169.3 (CO₂Me), 169.5 (CO₂Me).

МАЛДИ: $m/z = 346$ [M + H]⁺ (346 вычислено для C₁₇H₂₀N₃O₅).

Вычислено (%) для C₁₇H₁₉N₃O₅: C, 59.12; H, 5.55; N, 12.17. Найдено: C, 59.09; H, 5.80; N, 11.97.

Диметиловый эфир 7-(3,4,5-триметоксифенил)-6,7-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5,5(4*H*)-дикарбоновой кислоты (2.34d)



Выход 138 мг (68%); желтоватое прозрачное масло; $R_f = 0.52$ (этилацетат).

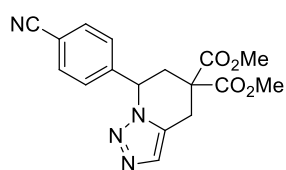
ЯМР ^1H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.45$ (дд, 2J 14.4, 3J 10.4 Гц, 1H, CH₂), 2.99 (ддд, 2J 14.4, 3J 5.4, 4J 1.9 Гц, 1H, CH₂), 3.33 (д, 2J 16.7 Гц, 1H, CH₂), 3.62 (дд, 2J 16.7, 4J 1.9 Гц, 1H, CH₂), 3.65 (с, 3H, CH₃O), 3.71 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 5.48 (дд, 3J 10.4, 3J 5.4 Гц, 1H, CHAr), 6.27 (с, 2H, Ar), 7.55 (с, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 26.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 139 Гц, CH₂), 37.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH₂), 51.8 (C), 53.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH₃O), 53.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH₃O), 56.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, 2× CH₃O), 58.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHAr), 60.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CH₃O), 103.9 (2×CH, Ar), 130.9 (CH, Ar), 131.8 (C, Ar), 134.2 (C, Ar), 137.9 (C, Ar), 153.4 (2×C, Ar), 169.1 (CO₂Me), 169.6 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 3020, 2965, 2860, 1745, 1600, 1520, 1470, 1430, 1360, 1340, 1270, 1250, 1200, 1140, 1090, 1020, 995, 800, 750.

МСВР: $m/z = 406.1614$ [M + H]⁺ (406.1609 вычислено для C₁₉H₂₄N₃O₇).

Диметилловый эфир 7-(4-цианофенил)-6,7-дигидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5,5(4H)-дикарбоновой кислоты (2.34e)



Выход 123 мг (72%); жёлтое масло; $R_f = 0.46$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

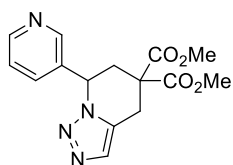
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.42$ (дд, 2J 14.3, 3J 10.3 Гц, 1H, CH_2), 3.03 (ддд, 2J 14.3, 3J 5.6, 4J 2.0 Гц, 1H, CH_2), 3.35 (д, 2J 16.6 Гц, 1H, CH_2), 3.66 (с, 3H, CH_3O), 3.67 (дд, 2J 16.6, 4J 2.0 Гц, 1H, CH_2), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 5.68 (дд, 3J 10.3, 3J 5.6 Гц, 1H, CHAr), 7.23 (д, 3J 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.61 (с, 1H, Ar), 7.66 (д, 3J 8.1 Гц, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.5$ ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_2), 37.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 51.8 (C), 53.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 57.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 151 Гц, CHAr), 112.6 (CN), 118.1 (C, Ar), 127.8 (2 \times CH, Ar), 131.1 (CH, Ar), 132.1 (C, Ar), 132.7 (2 \times CH, Ar), 144.1 (C, Ar), 169.0 (CO_2Me), 169.4 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2980, 2850, 2255, 1745, 1620, 1530, 1445, 1380, 1320, 1280, 1250, 1215, 1195, 1170, 1135, 1110, 1075, 1030, 990, 970, 870, 785, 760, 730, 715.

МСВР: $m/z = 363.1057$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (363.1064 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_4$).

Диметилловый эфир 7-пиридин-3-ил-6,7-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5,5(4H)-дикарбоновой кислоты (2.34f)



Выход 84 мг (53%); жёлтые кристаллы; т. пл. 157–158 °С (с разложением); R_f 0.13 (этилацетат).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.44$ (дд, 2J 14.3, 3J 10.4 Гц, 1H, CH_2), 2.98 (ддд, 2J 14.3, 3J 5.4, 4J 1.8 Гц, 1H, CH_2), 3.29 (д, 2J 16.7 Гц, 1H, CH_2), 3.59 (с, 3H, CH_3O), 3.61 (дд, 2J 16.7, 4J 1.8 Гц, 1H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 5.58 (дд, 3J 10.4, 3J 5.4 Гц, 1H, CHAr), 7.22 (дд, 3J 7.9, 3J 4.8 Гц, 1H, Py), 7.31 (уш. д, 3J 7.9 Гц, 1H, Py), 7.52 (с, 1H, Ar), 8.45 (д, 4J 1.1 Гц, 1H, Py), 8.51 (дд, 3J 4.8, 4J 1.1 Гц, 1H, Py).

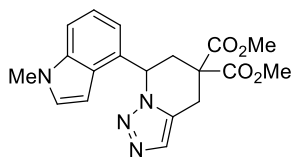
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.3$ ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 37.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 51.6 (C), 53.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 56.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CHAr), 123.5 (CH, Py), 130.9 (CH, Ar), 131.9 (C, Ar), 134.2 (CH, Py), 134.4 (C, Py), 148.4 (CH, Py), 149.7 (CH, Py), 168.9 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 3040, 2970, 1725, 1610, 1420, 1320, 1260, 1230, 1215, 1050, 850, 720.

МАЛДИ: $m/z = 317$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (317 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 56.96; H, 5.10; N, 17.71. Найдено: C, 56.67; H, 4.88; N, 17.52.

Диметиловый эфир 7-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)-6,7-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5,5(4*H*)-дикарбоновой кислоты (2.34g)



Выход 96 мг (52%); жёлтое масло; $R_f = 0.17$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

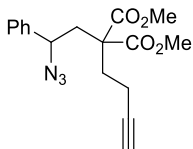
ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.73$ (дд, 2J 14.4, 3J 10.7 Гц, 1H, CH_2), 3.12 (ддд, 2J 14.4, 3J 5.6, 4J 2.3 Гц, 1H, CH_2), 3.42 (д, 2J 16.6 Гц, 1H, CH_2), 3.65 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3N), 3.77 (дд, 2J 16.6, 4J 2.3 Гц, 1H, CH_2), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 5.86 (д, 3J 3.0 Гц, 1H, Ind), 5.95 (дд, 3J 10.7, 3J 5.6 Гц, 1H, CHAr), 6.90 (д, 3J 7.2 Гц, 1H, Ind), 7.00 (д, 3J 3.0 Гц, 1H, Ind), 7.20 (дд, 3J 8.3, 3J 7.2 Гц, 1H, Ind) 7.31 (д, 3J 8.3 Гц, 1H, Ind), 7.64 (с, 1H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.6$ ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 32.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_3N), 36.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 136 Гц, CH_2), 52.1 (C), 53.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 57.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHAr), 97.8 (CH, Ind), 109.8 (CH, Ind), 118.2 (CH, Ind), 121.5 (CH, Ind), 125.3 (C, Ind), 129.4 (CH, Ind), 130.4 (C, Ind), 130.8 (CH, Ar), 131.7 (C, Ar), 137.2 (C, Ind), 169.3 (CO_2Me), 169.8 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 1740, 1525, 1455, 1440, 1345, 1305, 1280, 1225, 1090, 1070, 925, 770, 750.

МСВР: $m/z = 407.1118$ [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ (407.1116 вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{KN}_4\text{O}_4$).

Диметиловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)-2-(бут-3-ин-1-ил)малоновой кислоты (2.35)



К суспензии гидрида натрия (23 мг, 0.58 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавили азид **2.12a** (150 мг, 0.54 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали 15 мин, затем в реакцию добавили 4-бромбутин-1 (77 мкл, 0.81 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1.5 ч и вылили в воду (10 мл).

Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединённые органические фракции промыли водой (3×10 мл), высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Конверсия азида **2.12a** в продукт **2.35** 28%. Выход 44 мг (90% на прореагировавший **2.12a**); бесцветное масло; $R_f = 0.28$ (петролейный эфир : диэтиловый эфир; 2:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.97$ (т, 4J 2.6 Гц, 1H, $\text{CH}\equiv$), 2.09–2.19 (м, 1H, CH_2), 2.21–2.30 (м, 2H, CH_2), 2.32–2.44 (м, 3H, CH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 4.57 (дд, 3J 9.2, 3J 4.3 Гц, 1H, CHPh), 7.13–7.16 (м, 3H, Ph), 7.39–7.41 (м, 2H, Ph).

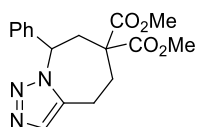
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 14.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 31.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 39.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH_2), 52.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 52.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 55.7 (C), 62.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHPh), 69.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 249 Гц, $\equiv\text{CH}$), 82.8 (C \equiv), 126.9 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 128.6 (CH, Ph), 128.9 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 139.3 (C, Ph), 170.8 (CO_2Me), 171.0 (CO_2Me).

ИК (плёнка, см^{-1}) 3305, 2960, 2860, 2115, 1740, 1465, 1450, 1285, 1250, 1215, 1190, 1120, 1090, 1040, 905, 765.

МАЛДИ: $m/z = 330$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (330 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 62.00; Н, 5.81; N, 12.76. Найдено: С, 61.85; Н, 5.72; N, 12.53.

Диметиловый эфир 8-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-6H-[1,2,3]триазоло[1,5-a]азепин-6,6-дикарбоновой кислоты (2.36)



Раствор **2.35** (44 мг, 0.134 ммоль) в ДМСО (10 мл) выдерживали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединённые органические фракции промыли водой (3×10 мл), высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 41 мг (93%); бесцветное масло; $R_f = 0.13$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.30\text{--}2.40$ (м, 2H, CH_2), 2.83–2.88 (м, 1H, CH_2), 2.93–2.99 (м, 2H, CH_2), 3.16–3.22 (м, 1H, CH_2), 3.55 (с, 3H, CH_3O), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 5.92–5.94 (м, 1H, CHPh), 7.13–7.16 (м, 2H, Ph), 7.33–7.39 (м, 3H, Ph), 7.51 (уш. с, 1H, Ar).

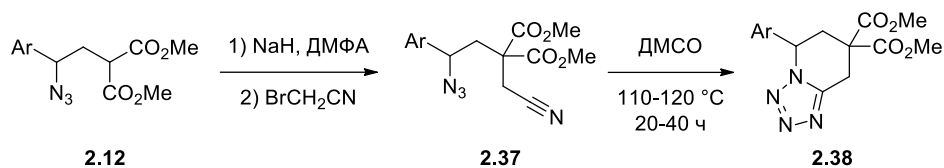
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 19.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 30.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 38.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH_2), 52.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 53.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 56.4 (C), 61.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CHPh), 127.3 (2×CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 132.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 192 Гц, CH, Ar), 137.1 (C, Ar), 137.7 (C, Ar), 170.7 (CO_2Me), 170.9 (CO_2Me).

ИК (плёнка, см^{-1}) 2970, 2930, 2865, 1740, 1465, 1445, 1310, 1280, 1250, 1235, 1210, 1190, 1105, 1090, 995, 770.

МАЛДИ: $m/z = 330$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (330 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$).

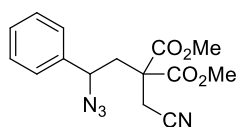
Вычислено (%) для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 62.00; Н, 5.81; N, 12.76. Найдено: С, 62.20; Н, 5.79; N, 12.57.

Синтез тетразолов 2.38



Алкилирование азидов 2.12 2-бромацетонитрилом (общая методика)

К охлаждённой до 0 °С суспензии гидрида натрия (1.1 экв.) в сухом ДМФА (0.5 М) добавили азид **2.12** (1 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30–40 мин до прекращения выделения водорода. Затем к реакции добавили 2-бромацетонитрил (1.2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 12–19 ч. Смесь вылили в воду H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединённые органические фракции промыли водой (5×20 мл) и водным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Диметилловый эфир 2-(2-азидо-2-фенилэтил)-2-(цианометил)малоновой кислоты (**2.37a**)

2.37a синтезировали из азида **2.12a** (277 мг, 1 ммоль); время реакции 12 ч. Выход 269 мг (85%); бесцветное масло; $R_f = 0.36$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.53$ (дд, ²J 15.0, ³J 4.2 Гц, 1H, CH₂), 2.58 (дд, ²J 15.0, ³J 9.8 Гц, 1H, CH₂), 3.07 (д, ²J 17.2 Гц, 1H, CH₂), 3.19 (д, ²J 17.2 Гц, 1H, CH₂), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 4.63 (дд, ³J 9.8, ³J 4.2 Гц, 1H, CHN₃), 7.34–7.38 (м, 3H, Ph), 7.39–7.43 (м, 2H, Ph).

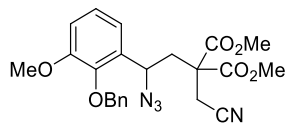
ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 22.4$ (¹J_{CH} 140 Гц, CH₂), 39.1 (¹J_{CH} 134 Гц, CH₂), 53.4 (¹J_{CH} 148 Гц, CH₃O), 53.5 (¹J_{CH} 148 Гц, CH₃O), 54.0 (C), 62.0 (¹J_{CH} 142 Гц, CHN₃), 116.0 (CN), 126.7 (2×CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 129.0 (2×CH, Ar), 138.3 (C, Ar), 168.5 (CO₂Me), 168.6 (CO₂Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 2970, 2270, 2125, 1745, 1500, 1460, 1440, 1295, 1220, 1110, 1090, 1050, 975, 925, 870, 830, 800, 775, 750, 715.

МАЛДИ: $m/z = 339$ [M + Na]⁺ (339 вычислено для C₁₅H₁₆N₄NaO₄).

Вычислено (%) для C₁₅H₁₆N₄O₄: C, 56.96; H, 5.10; N, 17.71. Найдено: C, 56.85; H, 5.12; N, 17.83.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(2-бензилокси-3-метоксифенил)этил]-2-(цианометил)-малоновой кислоты (2.37b)



2.37b синтезировали из азида **2.12h** (140 мг, 0.34 ммоль); время реакции: 15 h. Выход 103 мг (67%); бесцветное масло; $R_f = 0.34$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.36$ (дд, 2J 15.0, 3J 4.0 Гц, 1H, CH_2), 2.52 (дд, 2J 15.0, 3J 10.3 Гц, 1H, CH_2), 2.85 (д, 2J 17.1 Гц, 1H, CH_2), 3.15 (д, 2J 17.1 Гц, 1H, CH_2), 3.64 (с, 3H, CH_3O), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.93 (с, 3H, CH_3O), 4.87 (дд, 3J 10.3, 3J 4.0 Гц, 1H, CHN_3), 5.00 (д, 2J 11.2 Гц, 1H, CH_2O), 5.18 (д, 2J 11.2 Гц, 1H, CH_2O), 6.95–6.98 (м, 2H, Ar), 7.15 (дд, 3J 7.8, 3J 8.0 Гц, 1H, Ar), 7.35–7.42 (м, 3H, Ar), 7.45–7.47 (м, 2H, Ar).

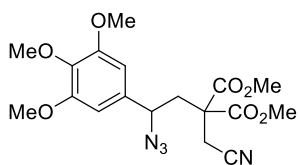
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 22.1$ ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CH_2), 38.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 53.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 54.35 (C), 55.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHN_3), 55.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, CH_3O), 75.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CH_2O), 112.7 (CH, Ar), 116.2 (CN), 118.8 (CH, Ar), 124.8 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 132.3 (C, Ar), 137.3 (C, Ar), 145.0 (C, Ar), 152.7 (C, Ar), 168.6 (CO_2Me), 168.8 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2915, 2250, 2109, 1735, 1665, 1585, 1470, 1435, 1375, 1265, 1215, 1180, 1055, 965, 890, 755, 700.

МАЛДИ: $m/z = 475$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (475 вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_6$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 61.05; H, 5.35. Найдено: C, 61.01; H, 5.65.

Диметиловый эфир 2-[2-азидо-2-(3,4,5-триметоксифенил)этил]-2-(цианометил)малоновой кислоты (2.37c)



2.37c синтезировали из азида **2.12k** (190 мг, 0.52 ммоль); время реакции 14 ч. Выход 145 мг (69%); жёлтое масло; $R_f = 0.21$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.49$ (дд, 2J 15.1, 3J 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.52 (дд, 2J 15.1, 3J 8.0 Гц, 1H, CH_2), 3.06 (д, 2J 17.2 Гц, 1H, CH_2), 3.19 (д, 2J 17.2 Гц, 1H, CH_2), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 3.89 (с, 3H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 4.56 (дд, 3J 8.0, 3J 6.0 Гц, 1H, CHN_3), 6.55 (с, 2H, Ar).

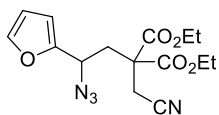
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 22.6$ ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_2), 39.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 130 Гц, CH_2), 53.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 53.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 54.1 (C), 56.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 145 Гц, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 60.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 62.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 103.8 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 116.2 (CN), 134.1 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 153.7 ($2 \times \text{C}$, Ar), 168.6 (CO_2Me), 168.7 (CO_2Me).

ИК (плёнка, см⁻¹) 2970, 2265, 2125, 1740, 1600, 1515, 1470, 1430, 1335, 1250, 1135, 1050, 1020, 975, 935, 845, 795, 750, 715.

МАЛДИ: $m/z = 429$ [M + Na]⁺ (429 вычислено для C₁₈H₂₂N₄NaO₇).

МСВР: $m/z = 429.1374$ [M + Na]⁺ (429.1381 вычислено для C₁₈H₂₂N₄NaO₇).

Диэтиловый эфир 2-[2-азидо-2-(фуран-2-ил)этил]-2-(цианометил)малоновой кислоты (2.37d)



2.37d синтезировали из азида **2.12t** (130 мг, 0.49 ммоль); время реакции 15 ч. Выход 115 мг (77%); бесцветное масло; $R_f = 0.38$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 1.28$ (т, ³J 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.29 (т, ³J 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.65 (дд, ²J 15.1, ³J 4.8 Гц, 1H, CH₂), 2.70 (дд, ²J 15.1, ³J 9.5 Гц, 1H, CH₂), 2.98 (д, ²J 17.2 Гц, 1H, CH₂), 3.16 (д, ²J 17.2 Гц, 1H, CH₂), 4.20–4.30 (м, 4H, 2×CH₂O), 4.61 (дд, ²J 9.5, ³J 4.8 Гц, 1H, CHN₃), 6.38–6.40 (м, 2H, Fu), 7.44–7.45 (м, 1H, Fu).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) $\delta = 13.84$ (¹J_{CH} 128 Гц, CH₃), 13.87 (¹J_{CH} 128 Гц, CH₃), 22.3 (¹J_{CH} 140 Гц, CH₂), 35.5 (¹J_{CH} 131 Гц, CH₂), 53.9 (C), 55.0 (¹J_{CH} 144 Гц, CHN₃), 62.8 (¹J_{CH} 149 Гц, CH₂O), 62.9 (¹J_{CH} 149 Гц, CH₂O), 108.5 (CH, Fu), 110.5 (CH, Fu), 116.0 (CN), 143.4 (CH, Fu), 150.7 (C, Fu), 168.0 (CO₂Me), 168.1 (CO₂Et).

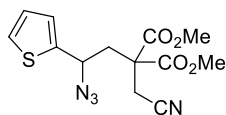
ИК (плёнка, см⁻¹) 2995, 2270, 2135, 1745, 1510, 1475, 1450, 1395, 1375, 1305, 1295, 1260, 1215, 1160, 1105, 1080, 1045, 1025, 965, 940, 895, 870, 830, 800, 750, 715.

МАЛДИ: $m/z = 357$ [M + Na]⁺ (357 вычислено для C₁₅H₁₈N₄NaO₅).

МСВР: $m/z = 357.1165$ [M + Na]⁺ (357.1165 вычислено для C₁₅H₁₈N₄NaO₅).

Вычислено (%) для C₁₅H₁₈N₄O₅: C, 53.89; H, 5.43; N, 16.76. Найдено: C, 54.24; H, 5.69; N, 16.92.

Диметилловый эфир 2-[2-азидо-2-(тиен-2-ил)этил]-2-(цианометил)малоновой кислоты (2.37e)



2.37e синтезировали из азида **2.12u** (340 мг, 1.20 ммоль); время реакции 15 ч. Выход 291 мг (75%); жёлтое масло; $R_f = 0.26$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) $\delta = 2.63$ (дд, ²J 15.0, ³J 4.3 Гц, 1H, CH₂), 2.67 (дд, ²J 15.0, ³J 9.9 Гц, 1H, CH₂), 3.07 (д, ²J 17.2 Гц, 1H, CH₂), 3.22 (д, ²J 17.2 Гц, 1H, CH₂), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 4.88 (дд, ³J 9.9, ³J 4.3 Гц, 1H, CHN₃), 7.03 (дд, ³J 5.1, ³J 3.5 Гц, 1H, Th), 7.09 (дд, ³J 3.5, ⁴J 0.9 Гц, 1H, Th), 7.35 (дд, ³J 5.1, ⁴J 0.9 Гц, 1H, Th).

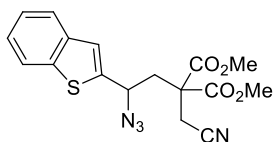
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 22.5$ ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_2), 39.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 53.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 53.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 54.0 (C), 57.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 144 Гц, CHN_3), 116.1 (CN), 126.2 (CH, Th), 126.3 (CH, Th), 127.0 (CH, Th), 140.8 (C, Th), 168.5 (CO_2Me), 168.6 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2270, 2130, 1745, 1445, 1295, 1225, 1105, 1075, 1050, 970, 925, 870, 850, 750, 725.

МАЛДИ: $m/z = 323$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 48.44; H, 4.38; N, 17.38. Найдено: C, 48.29; H, 4.27; N, 17.39.

Диметилловый эфир 2-[2-азидо-2-(бензо[*b*]тиен-2-ил)этил]-2-(цианометил)малоновой кислоты (2.37f)



2.37f синтезировали из азида **2.12w** (81 мг, 0.24 ммоль); время реакции 19 ч. Выход 71 мг (79%); жёлтое масло; $R_f = 0.61$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.68$ (дд, 2J 15.1, 3J 9.8 Гц, 1H, CH_2), 2.72 (дд, 2J 15.1, 3J 4.1 Гц, 1H, CH_2), 3.11 (д, 2J 17.2 Гц, 1H, CH_2), 3.23 (д, 2J 17.2 Гц, 1H, CH_2), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 4.99 (дд, 3J 9.8, 3J 4.1 Гц, 1H, CHN_3), 7.33 (уш. с, 1H, Ar), 7.35–7.40 (м, 2H, Ar), 7.78 (дд, 3J 6.9, 4J 1.7 Гц, 1H, Ar), 7.82–7.84 (м, 1H, Ar).

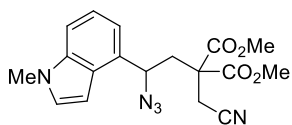
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 22.7$ ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CH_2), 39.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 53.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 53.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 54.1 (C), 58.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHN_3), 116.0 (CN), 122.5 (CH, Ar), 122.8 (CH, Ar), 124.0 (CH, Ar), 124.8 (CH, Ar), 125.1 (CH, Ar), 138.9 (C, Ar), 139.5 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 168.5 (CO_2Me), 168.6 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2940, 2870, 2270, 2130, 1740, 1600, 1545, 1525, 1460, 1445, 1295, 1230, 1135, 1090, 1075, 1040, 970, 875, 845, 765, 730.

МАЛДИ: $m/z = 373$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 54.83; H, 4.33. Найдено: C, 54.80; H, 4.30.

Диметилловый эфир 2-[2-азидо-2-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)этил]-2-(цианометил)малоновой кислоты (2.37g)



2.37g синтезировали из азида **2.12x** (100 мг, 0.3 ммоль); время реакции 26 ч. Выход 105 мг (84%); бесцветное масло; $R_f = 0.42$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.65$ (дд, 2J 15.1, 3J 3.8 Гц, 1H, CH_2), 2.72 (дд, 2J 15.1, 3J 10.6 Гц, 1H, CH_2), 3.13 (д, 2J 17.2 Гц, 1H, CH_2), 3.28 (д, 2J 17.2 Гц, 1H, CH_2), 3.79 (с, 3H, CH_3), 3.82 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, CH_3), 5.05 (дд, 3J 10.6, 3J 3.8 Гц, 1H, CHN_3), 6.68 (дд, 3J 3.2, 5J 0.9 Гц, 1H, Ind), 7.12 (д, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.13 (д, 3J 3.2 Гц, 1H, Ind), 7.25 (дд, 3J 8.2, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.35 (уш. д, 3J 8.2 Гц, 1H, Ind).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 22.4$ ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_2), 33.0 ($^1J_{\text{CH}}$ 139 Гц, CH_3N), 38.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 53.48 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.52 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 54.4 (C), 61.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 142 Гц, CHN_3), 99.1 (CH, Ind), 110.1 (CH, Ind), 116.3 (CN), 117.6 (CH, Ind), 121.6 (CH, Ind), 126.0 (C, Ind), 129.5 (CH, Ind), 130.0 (C, Ind), 137.2 (C, Ind), 168.8 (CO_2Me), 168.9 (CO_2Me).

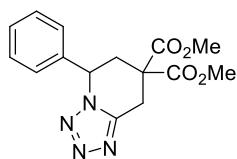
ИК (плёнка, cm^{-1}) 2950, 2870, 2210, 2120, 1715, 1620, 1500, 1475, 1385, 1355, 1315, 1260, 1140, 1100, 1035, 985, 820, 765, 715.

МСВР: $m/z = 392.1323$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (392.1329 вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}_4$).

Синтез тетразолов 2.38 (общая методика)

Раствор азида **2.37** в сухом ДМСО (0.06 М) выдерживали при 110–120 °С указанное время. Смесь охладили и вылили в воду (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×20 мл), объединённые органические фракции промыли водой (5×20 мл) и водным раствором NaCl, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Диметилвый эфир 5-фенил-5,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиридин-7,7(8*H*)-дикарбоновой кислоты (2.38а)



2.38а синтезировали из азида **2.37а** (128 мг, 0.41 ммоль); время реакции 25 ч. Выход 118 мг (92%); белые кристаллы; т. пл. 152–154 °С; $R_f = 0.36$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 600 МГц) $\delta = 2.76$ (дд, 2J 14.2, 3J 10.6 Гц, 1H, CH_2), 2.85 (ддд, 2J 14.2, 3J 5.1, 4J 1.1 Гц, 1H, CH_2), 3.64 (с, 3H, CH_3O), 3.64 (д, 2J 16.7 Гц, 1H, CH_2), 3.68 (дд, 2J 16.7, 4J 1.1 Гц, 1H, CH_2), 3.74 (с, 3H, CH_3O), 5.64 (дд, 3J 10.6, 3J 5.1 Гц, 1H, CHPh), 7.31–7.35 (м, 2H, Ph), 7.37–7.45 (м, 3H, Ph).

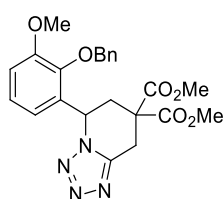
ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 150 МГц) $\delta = 26.6$ ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_2), 36.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 137 Гц, CH_2), 52.0 (C), 53.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 54.1 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 57.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CHPh), 127.9 (2×CH, Ph), 129.15 (CH, Ph), 129.17 (2×CH, Ph), 138.3 (C, Ph), 152.2 (C, Ar), 169.4 (CO_2Me), 169.6 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2940, 2870, 1750, 1610, 1540, 1505, 1470, 1440, 1375, 1360, 1330, 1315, 1300, 1275, 1245, 1220, 1160, 1140, 1090, 1080, 1030, 995, 975, 945, 925, 860, 830, 800, 780, 760, 735, 715, 685.

МАЛДИ: $m/z = 339$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (339 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_4$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 56.96; Н, 5.10; N, 17.71. Найдено: С, 56.67; Н, 5.25; N, 17.82.

Диметиловый эфир 5-[2-(бензилокси)-3-метоксифенил]-5,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиридин-7,7(8*H*)-дикарбоновой кислоты (2.38b)



2.38b синтезировали из азида **2.37b** (80 мг, 0.18 ммоль); время реакции 20 ч.

Выход 66 мг (83%); жёлтое масло; $R_f = 0.40$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

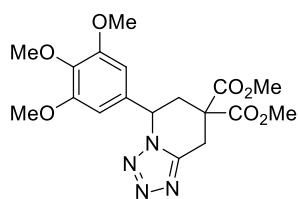
ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 600 МГц, $T = 367$ К) $\delta = 2.63$ (дд, 2J 14.3, 3J 10.8 Гц, 1H, CH_2), 2.76 (ддд, 2J 14.3, 3J 5.3, 4J 2.1 Гц, 1H, CH_2), 3.37 (д, 2J 16.9 Гц, 1H, CH_2), 3.60 (с, 3H, CH_3O), 3.65 (дд, 2J 16.9, 4J 2.1 Гц, 1H, CH_2), 3.69 (с, 3H, CH_3O), 3.91 (с, 3H, CH_3O), 4.95 (д, 2J 11.2 Гц, 1H, CH_2O), 5.06 (д, 2J 11.2 Гц, 1H, CH_2O), 5.72 (дд, 3J 10.8, 3J 5.3 Гц, 1H, CHAr), 6.61–6.62 (дд, 3J 7.9, 4J 1.3 Гц, 1H, Ar), 7.00 (дд, 3J 8.2, 4J 1.3 Гц, 1H, Ar), 7.09 (дд, 3J 8.2, 3J 7.9 Гц, 1H, Ar), 7.30–7.36 (м, 5H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.8$ (CH_2), 35.5 (CH_2), 52.2 (C), 53.4 (CH_3O), 53.5 (CH_3O), 55.0 (уш., CHAr), 55.9 (CH_3O), 74.8 (CH_2O), 113.5 (CH, Ar), 119.9 (CH, Ar), 124.5 (CH, Ar), 128.17 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 128.21 (CH, Ar), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 130.4 (C, Ar), 137.0 (C, Ar), 145.7 (C, Ar), 150.9 (C, Ar), 152.9 (C, Ar), 168.9 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2930, 2840, 1730, 1660, 1585, 1470, 1430, 1375, 1265, 1250, 1215, 1180, 1050, 970, 890, 755, 710.

МСВР: $m/z = 453.1770$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (453.1769 вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$).

Диметиловый эфир 5-(3,4,5-триметоксифенил)-5,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиридин-7,7(8*H*)-дикарбоновой кислоты (2.38c)



2.38c синтезировали из азида **2.37c** (100 мг, 0.25 ммоль); время реакции 22 ч. Выход 71 мг (71%); жёлтое масло; $R_f = 0.20$ (этилацетат : петролейный эфир; 2:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.49$ (дд, 2J 14.5, 3J 10.7 Гц, 1H, CH_2), 3.07 (ддд, 2J 14.5, 3J 5.2, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 3.52 (д, 2J 17.4 Гц, 1H, CH_2), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.80 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.94 (дд, 2J 17.4, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 5.82 (дд, 3J 10.7, 3J 5.2 Гц, 1H, CHAr), 6.31 (с, 2H, Ar).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 27.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 133 Гц, CH_2), 37.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_2), 52.1 (C), 53.67 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 53.72 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, CH_3O), 56.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 149 Гц, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 58.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CHAr), 60.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CH_3O), 104.1 ($2\times\text{CH}$, Ar), 132.3 (C, Ar), 138.6 (C, Ar), 151.0 (C, Ar), 153.8 ($2\times\text{C}$, Ar), 169.0 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me).

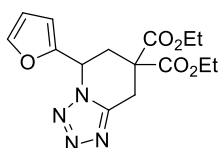
ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2875, 1745, 1600, 1520, 1470, 1340, 1315, 1275, 1250, 1210, 1170, 1140, 1090, 1015, 950, 910, 855, 835, 825, 795, 750, 715.

МАЛДИ: $m/z = 406$ $[\text{M}]^+$ (406 вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$).

МСВР: $m/z = 429.1375$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (429.1381 вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaO}_7$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$: C, 53.20; H, 5.46; N, 13.79. Найдено: C, 52.90; H, 5.56; N, 13.49.

Диэтиловый эфир 5-(фур-2-ил)-5,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиридин-7,7(8H)-дикарбоновой кислоты (2.38d)



2.38d синтезировали из азида **2.37d** (85 мг, 0.28 ммоль); время реакции 30 ч.

Выход 63 мг (74%); жёлтое масло; $R_f = 0.38$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.21$ (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 1.27 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_3), 2.78 (дд, 2J 14.4, 3J 10.9 Гц, 1H, CH_2), 3.01 (ддд, 2J 14.4, 3J 5.1, 4J .9 Гц, 1H, CH_2), 3.45 (д, 2J 17.3 Гц, 1H, CH_2), 3.89 (дд, 2J 17.3, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 4.17–4.27 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 5.70 (дд, 3J 10.9, 3J 5.1 Гц, 1H, CHF_u), 6.41 (дд, 3J 3.2, 3J 1.8 Гц, 1H, Fu), 6.50 (уш. д, 3J 3.2 Гц, 1H, Fu), 7.41 (уш. д, 3J 1.8 Гц, 1H, Fu).

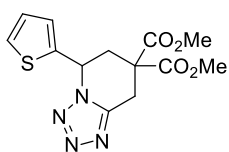
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 13.8$ ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 13.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 127 Гц, CH_3), 26.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_2), 33.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_2), 51.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CHF_u), 52.2 (C), 62.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_2O), 62.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_2O), 110.6 (CH, Fu), 110.8 (CH, Fu), 143.7 (CH, Fu), 147.8 (C, Fu), 150.4 (C, Ar), 168.5 (CO_2Me), 168.6 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2995, 2850, 1740, 1540, 1510, 1470, 1450, 1395, 1375, 1330, 1310, 1270, 1250, 1230, 1205, 1160, 1095, 1075, 1030, 1000, 960, 940, 895, 870, 850, 760.

МАЛДИ: $m/z = 335$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (335 вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 53.89; H, 5.43; N, 16.76. Найдено: C, 53.79; H, 5.58; N, 16.46.

Диметиловый эфир 5-(тиен-2-ил)-5,6-дигидротетразоло[1,5-а]пиридин-7,7(8H)-дикарбоновой кислоты (2.38e)



2.38e синтезировали из азида **2.37e** (180 мг, 0.41 ммоль); время реакции 23 ч. Выход 129 мг (72%); белые кристаллы; т. пл. 104–106 °С; $R_f = 0.40$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.64$ (дд, 2J 14.5, 3J 10.8 Гц, 1H, CH_2), 3.14 (ддд, 2J 14.5, 3J 5.1, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 3.42 (д, 2J 17.4 Гц, 1H, CH_2), 3.71 (с, 3H, CH_3O), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.87 (дд, 2J 17.4, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 5.82 (ддд, 3J 10.8, 3J 5.1, 4J 0.6 Гц, 1H, CHTh), 6.98 (дд, 3J 5.1, 3J 3.5 Гц, 1H, Th), 7.11 (ддд, 3J 3.5, 4J 1.0, 4J 0.6 Гц, 1H, Th), 7.33 (дд, 3J 5.1, 4J 1.0 Гц, 1H, Th).

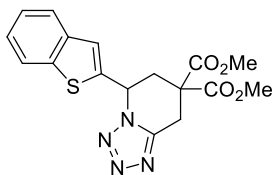
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 26.9$ ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_2), 37.4 ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_2), 52.2 (C), 53.69 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.70 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CHTh), 126.8 (CH, Th), 127.1 (CH, Th), 128.0 (CH, Th), 138.5 (C, Th), 150.2 (C, Ar), 168.8 (CO_2Me), 168.9 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2970, 2865, 1750, 1630, 1535, 1445, 1315, 1280, 1240, 1160, 1140, 1090, 1030, 995, 980, 950, 935, 840, 825, 750, 730.

МАЛДИ: $m/z = 323$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (323 вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$).

Вычислено (%) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 48.44; H, 4.38; N, 17.38, S, 9.95. Найдено: C, 48.64; H, 4.56; N, 17.47, S, 10.16.

Диметиловый эфир 5-(бензо[б]тиен-2-ил)-5,6-дигидротетразоло[1,5-а]пиридин-7,7(8H)-дикарбоновой кислоты (2.38f)



2.38f синтезировали из азида **2.37f** (65 мг, 0.18 ммоль); время реакции 34 ч. Выход 44 мг (68%); белые кристаллы; т. пл. 136–137 °С; $R_f = 0.45$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 2.73$ (дд, 2J 14.4, 3J 10.6 Гц, 1H, CH_2), 3.22 (ддд, 2J 14.4, 3J 5.3, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 3.53 (д, 2J 17.4 Гц, 1H, CH_2), 3.72 (с, 3H, CH_3O), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.94 (дд, 2J 17.4, 4J 1.9 Гц, 1H, CH_2), 5.97 (дд, 3J 10.6, 3J 5.3 Гц, 1H, CHAr), 7.36 (с, 1H, Ar), 7.37–7.39 (м, 2H, Ar), 7.76–7.82 (м, 2H, Ar).

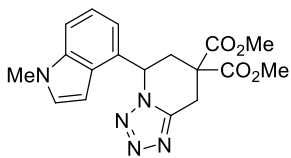
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) $\delta = 27.0$ ($^1J_{\text{CH}}$ 135 Гц, CH_2), 37.2 ($^1J_{\text{CH}}$ 139 Гц, CH_2), 52.2 (C), 53.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 53.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 148 Гц, CH_3O), 54.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 143 Гц, CHAr), 122.5 (CH, Ar), 124.2 (CH, Ar), 124.9 (2 \times CH, Ar), 125.4 (CH, Ar), 138.7 (C, Ar), 139.1 (C, Ar), 139.6 (C, Ar), 150.3 (C, Ar), 168.8 (CO_2Me), 168.9 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2915, 2845, 1730, 1530, 1460, 1375, 1305, 1265, 1225, 1205, 1195, 1180, 1125, 1075, 1060, 965, 935, 865, 825, 750, 725.

МАЛДИ: $m/z = 373$ $[M + H]^+$ (373 вычислено для $C_{17}H_{17}N_4O_4S$).

Вычислено (%) для $C_{17}H_{16}N_4O_4S$: С, 54.83; Н, 4.33; N, 15.04. Найдено: С, 54.69; Н, 4.29; N, 15.12.

Диметиловый эфир 5-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)-5,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиридин-7,7(8*H*)-дикарбоновой кислоты (2.38g)



2.38g синтезировали из азида **2.37g** (90 мг, 0.24 ммоль); время реакции 40 ч. Выход 62 мг (68%); жёлтое масло; $R_f = 0.33$ (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

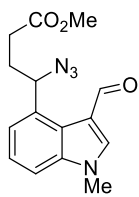
ЯМР 1H ($CDCl_3$, 600 МГц) $\delta = 2.75$ (дд, 2J 14.6, 3J 10.8 Гц, 1H, CH_2), 3.15 (ддд, 2J 14.6, 3J 5.4, 4J 2.3 Гц, 1H, CH_2), 3.58 (д, 2J 17.3 Гц, 1H, CH_2), 3.70 (с, 3H, CH_3), 3.78 (с, 3H, CH_3), 3.80 (с, 3H, CH_3), 4.04 (дд, 2J 17.3, 4J 2.3 Гц, 1H, CH_2), 5.84 (д, 3J 3.0 Гц, 1H, Ind), 5.92 (дд, 3J 10.8, 3J 5.4 Гц, 1H, $CHInd$), 6.88 (д, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.03 (д, 3J 3.0 Гц, 1H, Ind), 7.21 (дд, 3J 8.1, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.35 (уш. д, 3J 8.1 Гц, 1H, Ind).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 150 МГц) $\delta = 27.1$ ($^1J_{CH}$ 134 Гц, CH_2), 33.0 ($^1J_{CH}$ 139 Гц, CH_3N), 36.4 ($^1J_{CH}$ 136 Гц, CH_2), 52.3 (C), 53.5 ($^1J_{CH}$ 148 Гц, CH_3O), 53.6 ($^1J_{CH}$ 148 Гц, CH_3O), 57.8 ($^1J_{CH}$ 144 Гц, $CHInd$), 97.6 (CH, Ind), 110.5 (CH, Ind), 118.2 (CH, Ind), 121.6 (CH, Ind), 125.2 (C, Ind), 128.4 (C, Ind), 129.9 (CH, Ind), 137.3 (C, Ind), 150.8 (C, Ar), 169.1 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2975, 2870, 1745, 1620, 1530, 1470, 1385, 1345, 1310, 1285, 1160, 1090, 1070, 1030, 995, 950, 930, 870, 760, 735.

МСВР: $m/z = 370.1507$ $[M + H]^+$ (370.1510 вычислено для $C_{18}H_{20}N_5O_4$).

Метилловый эфир 4-азидо-4-(3-формил-1-метил-1*H*-индол-4-ил)бутановой кислоты (2.39)



ДМФА (0.3 мл) и $POCl_3$ (50 мкл, 0.53 ммоль) смешали при 10 °С в атмосфере аргона. Через 20 мин к полученной смеси добавили азид **2.13g** (136 мг, 0.5 ммоль) в ДМФА (0.2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч и вылили в ледяную воду (5 мл). К полученному раствору добавили раствор NaOH

(150 мг) в воде (5 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединённые органические фракции промыли водным раствором NaCl (5×5 мл), высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 135 мг (90%); вязкое жёлтое масло; $R_f = 0.67$ (этилацетат).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, 600 МГц) $\delta = 2.08$ (дддд, 2J 14.0, $^3J = 8.5$, 3J 8.0, 3J 7.0 Гц, 1H, CH_2), 2.12 (дддд, 2J 14.0, 3J 8.8, 3J 6.8, 3J 5.6 Гц, 1H, CH_2), 2.45 (ддд, 2J 16.4, 3J 8.5, 3J 6.8 Гц, 1H, CH_2), 2.47 (ддд, 2J 16.4, 3J 8.8, 3J 7.0 Гц, 1H, CH_2), 3.58 (с, 3H, CH_3O), 3.79 (с, 3H, CH_3N), 6.31 (дд, 3J 8.0, 3J 5.6 Гц,

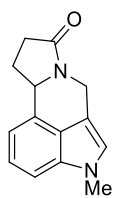
^1H , CHN_3), 7.28 (д, 3J 7.9 Гц, 1H, Ind), 7.35–7.38 (м, 1H, Ind), 7.40 (д, 3J 7.3 Гц, 1H, Ind), 7.72 (с, 1H, Ind), 9.71 (с, 1H, CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) δ = 30.5 ($^1J_{\text{CH}}$ 129 Гц, CH_2), 31.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 131 Гц, CH_2), 33.6 ($^1J_{\text{CH}}$ 140 Гц, CH_3N), 51.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 147 Гц, CH_3O), 62.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 146 Гц, CHN_3), 109.7 (CH, Ar), 118.4 (C, Ar), 120.2 (CH, Ar), 122.6 (C, Ar), 124.3 (CH, Ar), 134.2 (C, Ar), 139.0 (C, Ar), 143.9 (CH, Ar), 173.2 (CO_2Me), 183.0 (CHO).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2965, 2940, 2120, 1740, 1670, 1540, 1455, 1380, 1270, 1180, 1160, 1115, 1080, 1040, 800, 770.

Вычислено (%) для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 59.99; H, 5.37; N, 18.66. Найдено: C, 60.09; H, 5.47; N, 18.59.

4-Метил-4,9,10,10a-тетрагидродипирроло[2,1-a:4',3',2'-de]изохинолин-8(6H)-он (2.41)



К раствору азида **2.39** (60 мг, 0.2 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавили трифенилфосфин (53 мг, 0.2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили метанолом (1 мл) и к полученному раствору добавили NaBH_4 (12 мг, 0.3 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали 6 ч и вылили в насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом, объединённые органические фракции высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 28 мг (61%); коричневые кристаллы (темнеющие при стоянии); т. пл. 107–108 °С (с разложением); R_f = 0.27 (этилацетат).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ = 2.19 (дддд, 2J 12.4, 3J 9.7, 3J 9.4, 3J 7.8 Гц, 1H, CH_2), 2.52 (ддд, 2J 16.7, 3J 9.7, 3J 3.4 Гц, 1H, CH_2), 2.64 (дддд, 2J 16.7, 3J 9.4, 3J 9.3, 5J 1.5 Гц, 1H, CH_2), 2.76 (дддд, 2J 12.4, 3J 9.3, 3J 7.6, 3J 3.4 Гц, 1H, CH_2), 3.78 (с, 3H, CH_3N), 4.24 (дд, 2J 15.6, 5J 1.5 Гц, 1H, CH_2N), 5.07 (дд, 3J 7.8, 3J 7.6 Гц, 1H, CHN), 5.38 (д, 2J 15.6 Гц, 1H, CH_2N), 6.82 (уш. с, 1H, Ind), 6.86 (д, 3J 7.1 Гц, 1H, Ind), 7.18 (д, 3J 8.2 Гц, 1H, Ind), 7.24 (дд, 3J 8.2, 3J 7.1 Гц, 1H, Ind).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц) δ = 24.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 134 Гц, CH_2), 31.8 ($^1J_{\text{CH}}$ 132 Гц, CH_2), 32.9 ($^1J_{\text{CH}}$ 138 Гц, CH_3N), 37.7 ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CH_2), 57.3 ($^1J_{\text{CH}}$ 141 Гц, CHN), 107.5 (C, Ind), 107.7 (CH, Ind), 112.0 (CH, Ind), 122.1 (CH, Ind), 122.8 (CH, Ind), 124.9 (C, Ind), 131.5 (C, Ind), 134.5 (C, Ind), 175.0 (CO).

ИК (плёнка, cm^{-1}) 2950, 2880, 1685, 1480, 1440, 1425, 1375, 1310, 1260, 1250, 1215, 1160, 1075, 1050, 800, 770.

МСВР: m/z = 225.1027 $[\text{M} - \text{H}]^+$ (225.1022 вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан новый экспериментально простой метод синтеза полифункционализированных алкилазидов, основанный на нуклеофильном раскрытии ДА циклопропанов системой азид натрия – гидрохлорид триэтиламина. Синтетические возможности, надёжность и воспроизводимость метода продемонстрированы с использованием представительной серии субстратов, среди которых 2-(гет)арилциклопропан-1,1-дикарбоксилаты, нитрокарбоксилаты, оксокарбоксилаты, динитрилы и diketоны.
2. Предложен *one pot* процесс, основанный на последовательности реакций: 1) нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов азид-ионом, 2) деалкоксихидролиз по Крапчо – и позволяющий получать γ -азидобутираты – предшественники производных важнейшего нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты.
3. Выявлена стереохимическая особенность нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, а именно, полное сохранение оптической информации в сочетании с инверсией конфигурации реакционного центра ДА циклопропана. Показана принципиальная возможность синтеза оптически активных алкилазидов исходя из оптически активных ДА циклопропанов. Сделано заключение об S_N2 -подобном механизме изучаемой реакции.
4. Методом DFT локализованы переходные состояния S_N2 -подобного процесса нуклеофильного раскрытия серии изучаемых в работе ДА циклопропанов азид-ионом. Установлено, что тенденция изменения величин рассчитанных энергетических барьеров качественно коррелирует с изменением реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к азид-иону в зависимости от акцепторных и донорных заместителей, активирующих трёхчленный цикл. Показана возможность прогнозирования условий проведения данной реакции на основании результатов квантовохимических расчётов.
5. Синтетический потенциал полифункционализированных азидов как новых мультицентровых реагентов продемонстрирован спектром их химических превращений в *N*-гетероциклические соединения. Были разработаны синтетические стратегии, основанные на реакциях Штаудингера, аза-Виттига, Михаэля, нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, (3+2)-циклоприсоединения, и осуществлён синтез: **а)** рацемических и оптически активных γ -лактамов; **б)** производных пиррола; **в)** дигидропиридинов; **г)** спирооксиндол-3,3'-пирролидинов; **д)** триазоло- и тетразолопиридинов и азепинов; **е)** алкалоида (-)-никотина; **ж)** основного структурного фрагмента гипополипидемического препарата аторвастатина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grover, H. K. Carbocycles from donor–acceptor cyclopropanes / H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – № 3. – P. 655–671.
2. Novikov, R. A. Dimerization of donor–acceptor cyclopropanes / R. A. Novikov, Y. V. Tomilov // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – № 1. – P. 1–10.
3. Cavitt, M. A. Intramolecular donor–acceptor cyclopropane ring-opening cyclizations / M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43. – № 3. – P. 804–818.
4. de Nanteuil, F. Cyclization and annulation reactions of nitrogen-substituted cyclopropanes and cyclobutanes / F. de Nanteuil, F. De Simone, R. Frei, F. Benfatti, E. Serrano, J. Waser // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 75. – P. 10912–10928.
5. Schneider, T. F. A new golden age for donor-acceptor cyclopropanes / T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – № 22. – P. 5504–5523.
6. Tang, P. Recent Applications of cyclopropane-based strategies to natural product synthesis / P. Tang, Y. Qin // *Synthesis* – 2012. – V. 44. – № 19. – P. 2969–2984.
7. Wang, Z. Polar intramolecular cross-cycloadditions of cyclopropanes toward natural product synthesis / Z. Wang // *Synlett* – 2012. – V. 23. – № 16. – P. 2311–2327.
8. Mel'nikov, M. Y. Recent advances in ring-forming reactions of donor–acceptor cyclopropanes / M. Y. Mel'nikov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V. 21. – № 6. – P. 293–301.
9. Lebold, T. P. Intramolecular annulations of donor–acceptor cyclopropanes / T. P. Lebold, M. A. Kerr // *Pure Appl. Chem.* – 2010. – V. 82. – № 9. – P. 1797–1812.
10. De Simone, F. Cyclization and cycloaddition reactions of cyclopropyl carbonyls and imines / F. De Simone, J. Waser // *Synthesis* – 2009. – V. 2009. – № 20. – P. 3353–3374.
11. Agrawal, D. Silylmethyl-substituted cyclopropyl and other strained ring systems: cycloaddition with dipolarophiles / D. Agrawal, V. K. Yadav // *Chem. Commun.* – 2008. – № 48. – P. 6471–6488.
12. Yu, M. Recent advances in donor–acceptor (DA) cyclopropanes / M. Yu, B. L. Pagenkopf // *Tetrahedron* – 2005. – V. 61. – № 2. – P. 321–347.
13. Reissig, H. Donor-acceptor-substituted cyclopropane derivatives and their application in organic synthesis / H. Reissig, R. Zimmer // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – № 4. – P. 1151–1196.
14. Driver, T. G. Recent advances in transition metal-catalyzed N-atom transfer reactions of azides / T. G. Driver // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – № 17. – P. 3831.

15. Bräse, S. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds / S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – № 33. – P. 5188–5240.
16. Vitaku, E. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals / E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – № 24. – P. 10257–10274.
17. Bone, W. A. XV.—The condensation of ethylic trimethylenedicarboxylate with ethylic malonate / W. A. Bone, W. H. Perkin // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1895. – V. 67. – P. 108–119.
18. Stewart, J. M. Nucleophilic ring-opening additions to 1,1-disubstituted cyclopropanes / J. M. Stewart, H. H. Westberg // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – № 6. – P. 1951–1955.
19. Stewart, J. M. Transmission of conjugation by the cyclopropane ring / J. M. Stewart, G. K. Pagenkopf // *J. Org. Chem.* – 1969. – V. 34. – № 1. – P. 7–11.
20. Danishefsky, S. Effects of substituents on the nucleophilic ring opening of activated cyclopropanes / S. Danishefsky, G. Rovnyak // *J. Org. Chem.* – 1975. – V. 40. – № 1. – P. 114–115.
21. Danishefsky, S. Electrophilic cyclopropanes in organic synthesis / S. Danishefsky // *Acc. Chem. Res.* – 1979. – V. 12. – № 2. – P. 66–72.
22. Kurihara, T. Ring transformations of 6H-cyclopropa(e)pyrazolo(1,5-a)pyrimidine. III. Synthesis and X-ray crystal structure determination of a 1-pyrazol-3-ylpyrrole-2-carboxylic acid. / T. Kurihara, T. Tani, K. Nasu, M. Inoue, T. Ishida // *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – V. 29. – № 11. – P. 3214–3225.
23. Kurihara, T. Ring transformations of 6H-cyclopropa(5a,6a)pyrazolo(1,5-a)pyrimidine. II. Reaction of 5a-acetyl-6a-carbethoxy-5a,6a-dihydro-6H-cyclopropa(5a,6a)pyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carbonitriles with N-methylaniline. / T. Kurihara, T. Tani, K. Nasu // *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – V. 29. – № 6. – P. 1548–1553.
24. Kurihara, T. Ring transformation of 6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. IV (1). Reduction and reaction of 5a-acetyl-6a-ethoxycarbonyl-5a,6a-dihydro-6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonitriles with primary amines / T. Kurihara, K. Nasu, T. Tani // *J. Heterocycl. Chem.* – 1982. – V. 19. – № 3. – P. 519–523.
25. Kurihara, T. Ring transformation of 6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. VI. Substituent effect of 6-substituted 5a-acetyl-6a-ethoxycarbonyl-5a,6a-dihydro-6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonitriles / T. Kurihara, E. Kawasaki, T. Morita, K. Nasu // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – V. 22. – № 3. – P. 785–791.

26. Sato, M. Psychotropic agents. V. Synthesis of 1,3-diphenyl-4-(4-substituted piperidiny)-1-butanones and related compounds. / M. Sato, F. Uchimaru // *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – V. 29. – № 11. – P. 3134–3144.
27. Seebach, D. Nucleophile Ringöffnung von α -Nitrocyclopropancarbonsäure-arylestern mit sterisch geschützter, aber elektronisch wirksamer Carbonyl- und Nitro-Gruppe. Ein neues Prinzip der α -Aminosäure-Synthese (2-Aminobutansäure- α^4 -Synthon) / D. Seebach, R. Häner, T. Vettiger // *Helv. Chim. Acta* – 1987. – V. 70. – № 6. – P. 1507–1515.
28. O'Bannon, P. E. Nitrocyclopropanes from nitrodiazomethanes. Preparation and reactivity / P. E. O'Bannon, W. P. Dailey // *Tetrahedron* – 1990. – V. 46. – № 21. – P. 7341–7358.
29. Cook, A. G. Bicyclic enamines. VI. Homoallylic participation in the formation and properties of some bicyclic enamines / A. G. Cook, W. M. Kosman, T. A. Hecht, W. Koehn // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37. – № 10. – P. 1565–1568.
30. Cook, A. G. Relative basicities of some endo and exo norbornylamines / A. G. Cook, L. R. Wesner, S. L. Folk // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – № 21. – P. 7205–7209.
31. Danishefsky, S. Highly activated cyclopropane for homoconjugate reactions / S. Danishefsky, R. K. Singh // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97. – № 11. – P. 3239–3241.
32. Budynina, E. M. Ring opening of 1,1-dinitrocyclopropane by addition of C, N, O and S nucleophiles / E. M. Budynina, O. A. Ivanova, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 5. – P. 647–649.
33. Schobert, R. 3-Functionalized tetronic acids from domino rearrangement/cyclization/ring-opening reactions of allyl tetronates / R. Schobert, G. J. Gordon, A. Bieser, W. Milius // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – V. 2003. – № 18. – P. 3637–3647.
34. Blanchard, L. A. Diethylaluminum chloride-amine complex mediated aminolysis of activated cyclopropanes / L. A. Blanchard, J. A. Schneider // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – № 8. – P. 1372–1374.
35. Magolan, J. Expanding the scope of $Mn(OAc)_3$ -mediated cyclizations: Synthesis of the tetracyclic core of tronocarpine / J. Magolan, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – № 20. – P. 4561–4564.
36. Tejada, J. E. C. Radical cyclizations for the synthesis of pyrroloindoles: progress toward the flinderoles / J. E. C. Tejada, B. K. Landschoot, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – № 9. – P. 2142–2145.

37. Tomilov, Y. V. Lewis acid catalyzed reactions of donor–acceptor cyclopropanes with 1- and 2-pyrazolines: formation of substituted 2-pyrazolines and 1,2-diazabicyclo[3.3.0]octanes / Y. V. Tomilov, R. A. Novikov, O. M. Nefedov // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66. – № 47. – P. 9151–9158.
38. Lifchits, O. A mild procedure for the Lewis acid-catalyzed ring-opening of activated cyclopropanes with amine nucleophiles / O. Lifchits, A. B. Charette // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – № 13. – P. 2809–2812.
39. Lindsay, V. N. G. Asymmetric Rh(II)-catalyzed cyclopropanation of alkenes with diaceptor diazo compounds: p-methoxyphenyl ketone as a general stereoselectivity controlling group / V. N. G. Lindsay, C. Nicolas, A. B. Charette // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – № 23. – P. 8972–8981.
40. So, S. S. Boronate urea activation of nitrocyclopropane carboxylates / S. S. So, T. J. Auvil, V. J. Garza, A. E. Mattson // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 2. – P. 444–447.
41. Nickerson, D. M. Internal Lewis acid assisted ureas: tunable hydrogen bond donor catalysts / D. M. Nickerson, V. V. Angeles, T. J. Auvil, S. S. So, A. E. Mattson // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – № 39. – P. 4289–4291.
42. Zhou, Y.-Y. Side-arm-promoted highly enantioselective ring-opening reactions and kinetic resolution of donor–acceptor cyclopropanes with amines / Y.-Y. Zhou, L.-J. Wang, J. Li, X.-L. Sun, Y. Tang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – № 22. – P. 9066–9069.
43. Kang, Q. Sidearm as a control in the asymmetric ring opening reaction of donor-acceptor cyclopropane / Q. Kang, L. Wang, Z. Zheng, J. Li, Y. Tang // *Chinese J. Chem.* – 2014. – V. 32. – № 8. – P. 669–672.
44. Liao, S. Side arm strategy for catalyst design: modifying bisoxazolines for remote control of enantioselection and related / S. Liao, X.-L. Sun, Y. Tang // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – № 8. – P. 2260–2272.
45. Izquierdo, M. L. Synthesis of E and Z 1-amino-2-aryl(alkyl)-cyclopropanecarboxylic acids via meldrum derivatives / M. L. Izquierdo, I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez // *Tetrahedron* – 1985. – V. 41. – № 1. – P. 215–220.
46. Chen, Y. The stereoselective synthesis of N-aryl-trans,trans- α -carboxyl- β -methoxycarbonyl- γ -aryl- γ -butyrolactams / Y. Chen, W. Ding, W. Cao, C. Lu // *Synth. Commun.* – 2001. – V. 31. – № 20. – P. 3107–3112.
47. Chen, Y. The reaction of electron-deficient cyclopropane derivatives with aromatic amines / Y. Chen, W. Cao, M. Yuan, H. Wang, W. Ding, M. Shao, X. Xu // *Synth. Commun.* – 2008. – V. 38. – № 19. – P. 3346–3353.

48. Schobert, R. Domino conversions of allyl tetronates and 4-allyloxycoumarins to all-trans 1,3,4,5-tetrasubstituted γ -butyrolactams / R. Schobert, A. Bieser, G. Mullen, G. Gordon // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – № 33. – P. 5459–5462.
49. Snider, B. B. Synthesis of the tricyclic triamine core of martinelline and martinelic acid / B. B. Snider, Y. Ahn, B. M. Foxman // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – № 17. – P. 3339–3342.
50. Snider, B. B. Total synthesis of (+/-)-martinellic acid. / B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare // *Org. Lett.* – 2001. – V. 3. – № 26. – P. 4217–4220.
51. Katamreddy, S. R. Discovery of 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-a]pyrimidines as orally available G protein-coupled receptor 119 agonists. / S. R. Katamreddy, A. J. Carpenter, C. E. Ammala, E. E. Boros, R. L. Brashear, C. P. Briscoe, S. R. Bullard, R. D. Caldwell, C. R. Conlee, D. K. Croom, S. M. Hart, D. O. Heyer, P. R. Johnson, J. A. Kashatus, D. J. Minick, G. E. Peckham, S. A. Ross, S. G. Roller, V. A. Samano, H. R. Sauls, S. M. Tadepalli, J. B. Thompson, Y. Xu, J. M. Way // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – № 24. – P. 10972–10994.
52. Danishefsky, S. Intramolecular homoconjugate addition. Simple entry to functionalized pyrrolizidines and indolizidines / S. Danishefsky, J. Dynak // *J. Org. Chem.* – 1974. – V. 39. – № 13. – P. 1979–1980.
53. Danishefsky, S. Kinetically controlled total syntheses of dl-trachelanthamidine and dl-isoretronecanol / S. Danishefsky, R. McKee, R. K. Singh // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – № 14. – P. 4783–4788.
54. Danishefsky, S. Approaches to the synthesis of the mitomycins. A route to the mitosanes involving activated cyclopropanes / S. Danishefsky, J. Regan, R. Doehner // *J. Org. Chem.* – 1981. – V. 46. – № 26. – P. 5255–5261.
55. Celerier, J. P. Heterocyclization of primary amines with highly activated cyclopropanes: a new route to isoretronecanol / J. P. Celerier, M. Haddad, D. Jacoby, G. Lhommet // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – № 52. – P. 6597–6600.
56. David, O. Enamino ester reduction: a short enantioselective route to pyrrolizidine and indolizidine alkaloids. Synthesis of (+)-laburnine, (+)-tashiromine, and (–)-isoretronecanol / O. David, J. Blot, C. Bellec, M.-C. Fargeau-Bellassoued, G. Haviari, J.-P. Célérier, G. Lhommet, J.-C. Gramain, D. Gardette // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – № 9. – P. 3122–3131.
57. Jacoby, D. Regiospecific synthesis of dihydropyrroles / D. Jacoby, J. P. Celerier, G. Haviari, H. Petit, G. Lhommet // *Synthesis* – 1992. – V. 1992. – № 9. – P. 884–887.

58. Wurz, R. P. Doubly activated cyclopropanes as synthetic precursors for the preparation of 4-nitro- and 4-cyano-dihydropyrroles and pyrroles / R. P. Wurz, A. B. Charette // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – № 12. – P. 2313–2316.
59. Wang, Y. Transition metal-free generation of the acceptor/acceptor-carbene via α -elimination: synthesis of fluoroacetyl cyclopropanes / Y. Wang, J. Han, J. Chen, W. Cao // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – № 41. – P. 6817–6820.
60. Nambu, H. Ring-opening cyclization of cyclohexane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes with amines: rapid access to 2-substituted 4-hydroxyindole / H. Nambu, M. Fukumoto, W. Hirota, T. Yakura // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 15. – P. 4012–4015.
61. Nambu, H. An efficient synthesis of cycloalkane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes from 1,3-cycloalkanediones using (1-aryl-2-bromoethyl)-dimethylsulfonium bromides: application to a one-pot synthesis of tetrahydroindol-4(5H)-one / H. Nambu, M. Fukumoto, W. Hirota, N. Ono, T. Yakura // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 29. – P. 4312–4315.
62. Martin, M. C. Functionalized 4-carboxy- and 4-keto-2,3-dihydropyrroles via Ni(II)-catalyzed nucleophilic amine ring-opening cyclizations of cyclopropanes / M. C. Martin, D. V. Patil, S. France // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – № 7. – P. 3030–3039.
63. Xia, Y. Asymmetric synthesis of 2,3-dihydropyrroles by ring-opening/cyclization of cyclopropyl ketones using primary amines / Y. Xia, X. Liu, H. Zheng, L. Lin, X. Feng // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – № 1. – P. 227–230.
64. Zhang, Z. Catalyst-free domino reaction of 1-acryloyl-1-N-arylcarbamylicyclopropanes with amines: one-pot approach to 2,3,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4(5H)-ones / Z. Zhang, F. Zhang, H. Wang, H. Wu, X. Duan, Q. Liu, T. Liu, G. Zhang // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – № 12. – P. 2681–2686.
65. Zhang, Z. Synthesis of multisubstituted pyrroles from doubly activated cyclopropanes using an iron-mediated oxidation domino reaction / Z. Zhang, W. Zhang, J. Li, Q. Liu, T. Liu, G. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – № 22. – P. 11226–11233.
66. Kaschel, J. Symmetric and unsymmetric 3,3'-linked bispyrroles via ring-enlargement reactions of furan-derived donor-acceptor cyclopropanes / J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – № 21. – P. 3494–3509.
67. Wang, P. InBr₃-Mediated one-pot synthesis of 2-(polyhydroxylatedalkyl)-N-aryl/-alkylpyrroles from 1,2-cyclopropa-3-pyranone and amines / P. Wang, S. Song, Z. Miao, G. Yang, A. Zhang // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – № 15. – P. 3852–3855.

68. Shen, X. Zn(OTf)₂ promoted rearrangement of 1,2-cyclopropanated sugars with amines: a convenient method for the synthesis of 3-polyhydroxyalkyl-substituted pyrrole derivatives / X. Shen, J. Xia, P. Liang, X. Ma, W. Jiao, H. Shao // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – № 44. – P. 10865–10873.
69. Maruoka, H. Synthesis of substituted 3-pyrrolidinecarbonitriles / H. Maruoka, F. Okabe, K. Yamagata // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – V. 44. – № 1. – P. 201–203.
70. Fu, Q. Efficient synthesis of polysubstituted pyrrole-3-carbonitriles via reactions of 1,1-dicyano-2,3-diarylcyclopropanes with aromatic imines / Q. Fu, C. Yan // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 34. – P. 4497–4500.
71. Ren, Z. A novel synthesis of 5-aryl-3-phenylpyrazole from 2-aryl-3-benzoyl-1,1-cyclopropanedicarbonitrile and hydrazine / Z. Ren, W. Cao, J. Chen, Y. Wang, W. Ding // *J. Heterocycl. Chem.* – 2006. – V. 43. – № 2. – P. 495–497.
72. Cao, W. 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 / W. Cao, H. Zhang, J. Chen, H. Deng, M. Shao, L. Lei, J. Qian, Y. Zhu // *Tetrahedron* – 2008. – V. 64. – № 28. – P. 6670–6674.
73. Jackson, S. K. Stereodivergent methodology for the synthesis of complex pyrrolidines / S. K. Jackson, A. Karadeolian, A. B. Driega, M. A. Kerr // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – № 12. – P. 4196–4201.
74. Lebold, T. P. Stereodivergent synthesis of fused bicyclopiperazines: access to piperazines and pyrrolidines / T. P. Lebold, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – № 19. – P. 4354–4357.
75. Lebold, T. P. Zn(II)-Catalyzed synthesis of piperidines from propargyl amines and cyclopropanes / T. P. Lebold, A. B. Leduc, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – № 16. – P. 3770–3772.
76. Du, D. A novel ring-opening based tandem domino process of an activated vinyl cyclopropane / D. Du, Z. Wang // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 6. – P. 956–959.
77. Li, L. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane-mediated ring opening of 1-acetylcyclopropanecarboxamides and its application to the construction of 3-alkylated γ -lactams / L. Li, E. Wei, S. Lin, B. Liu, F. Liang // *Synlett* – 2014. – V. 25. – № 16. – P. 2271–2274.
78. Lin, S. DABCO-catalyzed ring opening of activated cyclopropanes and recyclization leading to γ -lactams with an all-carbon quaternary center / S. Lin, L. Li, F. Liang, Q. Liu // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 72. – P. 10491–10494.

79. King, L. C. Preparation, structure and configuration of some salts derived from Δ^6 -*i*-cholestadiene and *i*-cholesten-6-one / L. C. King // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948. – V. 70. – № 8. – P. 2685–2686.
80. Morra, N. A. Synthesis of indolizines and benzoindolizines by annulation of donor-acceptor cyclopropanes with electron-deficient pyridines and quinolines / N. A. Morra, C. L. Morales, B. Bajtos, X. Wang, H. Jang, J. Wang, M. Yu, B. L. Pagenkopf // *Adv. Synth. Catal.* – 2006. – V. 348. – № 16-17. – P. 2385–2390.
81. Liu, J. Formal [3+2] cycloaddition of 1-cyanocyclopropane 1-ester with pyridine, quinoline or isoquinoline: a general and efficient strategy for construction of cyanoindolizine skeletons / J. Liu, L. Zhou, W. Ye, C. Wang // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 65. – P. 9068–9071.
82. Harrington, P. The high pressure reaction of cyclopropanes with indoles catalyzed by ytterbium triflate / P. Harrington, M. A. Kerr // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – № 34. – P. 5949–5952.
83. Kerr, M. A. The annulation of 3-alkylindoles with 1,1-cyclopropanediester / M. A. Kerr, R. G. Keddy // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – № 31. – P. 5671–5675.
84. England, D. B. Cyclopentannulation of 3-alkylindoles: a synthesis of a tetracyclic subunit of the kopsane alkaloids / D. B. England, T. D. O. Kuss, R. G. Keddy, M. A. Kerr // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – № 13. – P. 4704–4709.
85. England, D. B. The reactions of 3-alkylindoles with cyclopropanes: an unusual rearrangement leading to 2,3-disubstitution / D. B. England, T. K. Woo, M. A. Kerr // *Can. J. Chem.* – 2002. – V. 80. – № 8. – P. 992–998.
86. Emmett, M. R. Nucleophilic ring opening of cyclopropane hemimalonates using internal Brønsted acid activation / M. R. Emmett, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – № 16. – P. 4180–4183.
87. Grover, H. K. Tandem cyclopropane ring-opening/Conia-ene reactions of 2-alkynyl indoles: a [3+3] annulative route to tetrahydrocarbazoles / H. K. Grover, T. P. Lebold, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – № 2. – P. 220–223.
88. Bajtos, B. C-2/C-3 Annulation and C-2 alkylation of indoles with 2-alkoxycyclopropanoate esters / B. Bajtos, M. Yu, H. Zhao, B. L. Pagenkopf // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 31. – P. 9631–9634.
89. Bajtos, B. Synthesis of tetrahydroisoquinocarbazoles via C-2 alkylation of indoles with 2-alkoxycyclopropanoate esters / B. Bajtos, B. L. Pagenkopf // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – № 13. – P. 2780–2783.

90. Espejo, V. R. Cyclopropylazetoinolines as precursors to C(3)-quaternary-substituted indolines / V. R. Espejo, X.-B. Li, J. D. Rainier // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – № 24. – P. 8282–8284.
91. Chung, S. W. One-pot (1-ethoxycarbonylcyclopropyl)triphenylphosphonium tetrafluoroborate ring-opening and Wittig reaction / S. W. Chung, M. S. Plummer, L. A. McAllister, R. M. Oliver, J. A. Abramite, Y. Shen, J. Sun, D. P. Uccello, J. T. Arcari, L. M. Price, J. I. Montgomery // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – № 19. – P. 5338–5341.
92. Uddin, M. I. Microwave-assisted and Ln(OTf)₃-catalyzed homo-conjugate addition of N-heteroaromatics to activated cyclopropane derivatives / M. I. Uddin, A. Mimoto, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 41. – P. 5867–5870.
93. Niu, H. Diversity-oriented synthesis of acyclic nucleosides via ring-opening of vinyl cyclopropanes with purines / H. Niu, C. Du, M. Xie, Y. Wang, Q. Zhang, G. Qu, H. Guo // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – № 16. – P. 3328–3331.
94. Wang, C. Methanesulfonic-acid-catalysed ring opening and glycosylation of 1,2-(acetylcyclopropane)-annulated D-lyxofuranose / C. Wang, X. Ma, J. Zhang, Q. Tang, W. Jiao, H. Shao // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – № 21. – P. 4592–4599.
95. Caputo, R. Trimethylsilyl tetrafluoroborate. A convenient reagent for solvolysis reactions / R. Caputo, C. Ferreri, G. Palumbo, E. Wenkert // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. – № 5. – P. 577–578.
96. Vankar, Y. D. Ritter reaction with cyclopropyl ketones and cyclopropyl alcohols: Synthesis of N-actyl- γ -keto and N-acyl homoallyl amines / Y. D. Vankar, G. Kumaravel, C. T. Rao // *Synth. Commun.* – 1989. – V. 19. – № 11-12. – P. 2181–2198.
97. Huang, H. A cascade approach to fused indolizinones through Lewis acid–copper(I) relay catalysis / H. Huang, X. Ji, W. Wu, H. Jiang // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – № 32. – P. 3351–3353.
98. Lindstrom, K. J. An improved preparation of ethyl 2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate / K. J. Lindstrom, S. L. Crooks // *Synth. Commun.* – 1990. – V. 20. – № 15. – P. 2335–2337.
99. Iyengar, R. Revisiting a classic approach to the aspidosperma alkaloids: An intramolecular schmidt reaction mediated synthesis of (+)-aspidospermidine / R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – № 26. – P. 10645–10652.
100. Ok, T. Enantiomerically pure synthesis of β -substituted γ -butyrolactones: A key intermediate to concise synthesis of pregabalin / T. Ok, A. Jeon, J. Lee, J. H. Lim, C. S. Hong, H.-S. Lee // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – № 19. – P. 7390–7393.
101. Medda, A. 3,4-Methano- β -proline: a conformationally constrained β -amino acid / A. Medda, H.-S. Lee // *Synlett* – 2009. – V. 2009. – № 6. – P. 921–924.

102. Emmett, M. R. Tandem ring-opening decarboxylation of cyclopropane hemimalonates with sodium azide: a short route to γ -aminobutyric acid esters / M. R. Emmett, H. K. Grover, M. A. Kerr // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – № 15. – P. 6634–6637.
103. Flisar, M. E. Catalyst-free tandem ring-opening/click reaction of acetylene-bearing donor–acceptor cyclopropanes / M. E. Flisar, M. R. Emmett, M. A. Kerr // *Synlett* – 2014. – V. 25. – № 16. – P. 2297–2300.
104. Tokimizu, Y. Gold-catalyzed cascade cyclization of (azido)ynamides: an efficient strategy for the construction of indoloquinolines / Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 11. – P. 3138–3141.
105. Shao, H. 2-C-Branched glycosides from 2'-carbonylalkyl 2-O-Ms(Ts)-C-glycosides. A tandem S_N2-S_N2 reaction via 1,2-cyclopropanated sugars / H. Shao, S. Ekthawatchai, S. Wu, W. Zou // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – № 20. – P. 3497–3499.
106. Shao, H. 1,2-Migration of 2'-oxoalkyl group and concomitant synthesis of 2-C-branched O-, S-glycosides and glycosyl azides via 1,2-cyclopropanated sugars / H. Shao, S. Ekthawatchai, C.-S. Chen, S.-H. Wu, W. Zou // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – № 12. – P. 4726–4734.
107. Haveli, S. D. Ring opening of activated cyclopropanes with NIS/ NaN_3 : synthesis of C-1 linked pseudodisaccharides / S. D. Haveli, S. Roy, V. Gautam, K. C. Parmar, S. Chandrasekaran // *Tetrahedron* – 2013. – V. 69. – № 52. – P. 11138–11143.
108. Kishore, G. Novel synthesis of carbohydrate fused α -amino γ -lactams and glycopeptides by NIS mediated ring opening of donor–acceptor substituted cyclopropanes / G. Kishore, V. Gautam, S. Chandrasekaran // *Carbohydr. Res.* – 2014. – V. 390. – P. 1–8.
109. Ivanov, K. L. Ring opening of donor-acceptor cyclopropanes with the azide ion: a tool for construction of N-heterocycles / K. L. Ivanov, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – № 13. – P. 4975–4987.
110. Corey, E. J. Dimethyloxosulfonium methylide ($(CH_3)_2SOCH_2$) and dimethylsulfonium methylide ($(CH_3)_2SCH_2$). Formation and application to organic synthesis / E. J. Corey, M. Chaykovsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – V. 87. – № 6. – P. 1353–1364.
111. Fraser, W. Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropanobarbiturates / W. Fraser, C. J. Suckling, H. C. S. Wood // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1990. – № 11. – P. 3137.

112. Chagarovsky, A. O. Reaction of Corey ylide with α,β -unsaturated ketones: tuning of chemoselectivity toward dihydrofuran synthesis / A. O. Chagarovsky, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, E. V. Villemson, V. B. Rybakov, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 11. – P. 2830–2833.
113. Anciaux, A. J. Transition-metal-catalyzed reactions of diazo compounds. 1. Cyclopropanation of double bonds / A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – № 4. – P. 695–702.
114. Gopinath, P. Synthesis of functionalized dihydrothiophenes from doubly activated cyclopropanes using tetrathiomolybdate as the sulfur transfer reagent / P. Gopinath, S. Chandrasekaran // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – № 2. – P. 700–703.
115. Pohlhaus, P. D. Scope and mechanism for Lewis acid-catalyzed cycloadditions of aldehydes and donor-acceptor cyclopropanes: evidence for a stereospecific intimate ion pair pathway / P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – № 27. – P. 8642–8650.
116. Chagarovskiy, A. O. Reaction of dimethyl (S)-2-(p-tolyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate with acetonitrile / A. O. Chagarovskiy, K. L. Ivanov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – V. 48. – № 5. – P. 825–827.
117. Sapeta, K. The cycloaddition of nitrones with homochiral cyclopropanes / K. Sapeta, M. A. Kerr // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – № 22. – P. 8597–8599.
118. Sharpless, K. B. The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement / K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – № 10. – P. 2768–2771.
119. Sieghart, W. Subunit composition, distribution and function of GABA-A receptor subtypes / W. Sieghart, G. Sperk // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2002. – V. 2. – № 8. – P. 795–816.
120. Camps, P. Synthesis and absolute configuration of novel N,O-psiconucleosides using (R)-N-phenylpantolactam as a resolution agent / P. Camps, T. Gómez, D. Muñoz-Torrero, J. Rull, L. Sánchez, F. Boschi, M. Comes-Franchini, A. Ricci, T. Calvet, M. Font-Bardia, E. De Clercq, L. Naesens // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – № 17. – P. 6657–6665.
121. Vosko, S. H. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis / S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair // *Can. J. Phys.* – 1980. – V. 58. – № 8. – P. 1200–1211.

122. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // *Phys. Rev. B* – 1988. – V. 37. – № 2. – P. 785–789.
123. Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // *Phys. Rev. A* – 1988. – V. 38. – № 6. – P. 3098–3100.
124. Kohn, W. Density functional theory of electronic structure / W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr // *J. Phys. Chem.* – 1996. – V. 100. – № 31. – P. 12974–12980.
125. Schäfer, A. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr / A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs // *J. Chem. Phys.* – 1992. – V. 97. – № 4. – P. 2571–2577.
126. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 73–78.
127. Sinnecker, S. Calculation of solvent shifts on electronic g-tensors with the conductor-like screening model (COSMO) and its self-consistent generalization to real solvents (Direct COSMO-RS) / S. Sinnecker, A. Rajendran, A. Klamt, M. Diedenhofen, F. Neese // *J. Phys. Chem. A* – 2006. – V. 110. – № 6. – P. 2235–2245.
128. Ishida, K. The intrinsic reaction coordinate. An ab initio calculation for $\text{HNC} \rightarrow \text{HCN}$ and $\text{H}^+ + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_5^+$ / K. Ishida, K. Morokuma, A. Komornicki // *J. Chem. Phys.* – 1977. – V. 66. – № 5. – P. 2153–2156.
129. Реутов, О. А. Органическая химия. В 4 ч. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин – М.: БИНОМ : Лаборатория знаний, 2007. – Т. 2. – 623 с.
130. Gololobov, Y. G. Recent advances in the Staudinger reaction / Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin // *Tetrahedron* – 1992. – V. 48. – № 8. – P. 1353–1406.
131. Palacios, F. The aza-Wittig reaction: an efficient tool for the construction of carbon–nitrogen double bonds / F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos // *Tetrahedron* – 2007. – V. 63. – № 3. – P. 523–575.
132. Kolb, H. C. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions / H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – V. 40. – № 11. – P. 2004–2021.
133. Staudinger, H. Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine / H. Staudinger, J. Meyer // *Helv. Chim. Acta* – 1919. – V. 2. – № 1. – P. 635–646.
134. Vaultier, M. Reduction d'azides en amines primaires par une methode generale utilisant la reaction de Staudinger / M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – V. 24. – № 8. – P. 763–764.

135. Krapcho, A. P. Synthetic applications and mechanism studies of the decarbalkoxylations of geminal diesters and related systems effected in dimethyl sulfoxide by water and/or by water with added salts / A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, W. P. Stephens // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – № 1. – P. 138–147.
136. Ravelli, D. Benzoyl radicals from (hetero)aromatic aldehydes. Decatungstate photocatalyzed synthesis of substituted aromatic ketones / D. Ravelli, M. Zema, M. Mella, M. Fagnoni, A. Albini // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – № 18. – P. 4158–4164.
137. Kato, T. An approach to the synthesis of fujenoic acid / T. Kato, T. Suzuki, N. Ototani, H. Maeda, K. Yamada, Y. Kitahara // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1977. – № 2. – P. 206–210.
138. McKennis, H. Metabolites of nicotine and a synthesis of nornicotine / H. McKennis, L. B. Turnbull, H. N. Wingfield, L. J. Dewey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80. – № 7. – P. 1634–1636.
139. Vo-Thanh, G. Synthesis of ¹⁵N-labelled nornicotine and ¹⁵N-labelled nicotine / G. Vo-Thanh, F.-X. Felpin, G. Nourrisson, M. Trierweiler, R. J. Robins, J. Lebreton // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2001. – V. 44. – № 13. – P. 881–888.
140. Dehnel, A. A-Aminophosphonates. III. Cycloaddition anionique-1,3 des esters α,β -insaturés: préparation et transformations des Δ^1 -pyrrolines / A. Dehnel, J. M. Kanabus-Kaminska, G. Lavielle // *Can. J. Chem.* – 1988. – V. 66. – № 2. – P. 310–318.
141. Petruso, S. Oxidative halogenation of substituted pyrroles with Cu(II). Part II. Bromination of some ethyl 3-pyrrolicarboxylates and corresponding acids / S. Petruso, S. Caronna, M. Sferlazzo, V. Sprio // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – V. 27. – № 5. – P. 1277–1280.
142. Tsuge, O. A new general route to N-protonated azomethine ylides from N-(silylmethyl)amidines and -thioamides. Cycloaddition of synthetic equivalents of nitrile ylides / O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – № 11. – P. 1997–2004.
143. Mataka, S. A novel ring transformation of 3a,5,6a-triaryl-3,3a-dihydro-2H-furo(3,2-b)pyrrole-2,6(6aH)-diones into 3-aryl-2,5-diarylpyrrole derivatives / S. Mataka, H. Suzuki, K. Uehara, M. Tashiro // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1992. – V. 65. – № 10. – P. 2611–2615.
144. Lui, K. Synthesis and chemistry of azolenines. Part 16. Preparation of both 3H- and 2H-pyrroles from 2,2-disubstituted 1,4-diketones via the Paal-Knorr reaction, and isolation of intermediate 2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyrroles / K. Lui, M. P. Sammes // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1990. – № 3. – P. 457–468.

145. Terry, W. G. 809. Pyrroles and related compounds. Part VII. A synthesis of pyrroles from esters of toluene-p-sulphonylglycine / W. G. Terry, A. H. Jackson, G. W. Kenner, G. Kornis // *J. Chem. Soc.* – 1965. – P. 4389–4393.
146. Brown, D. Synthesis of N-substituted prodigiosenes / D. Brown, D. Griffiths, M. E. Rider, R. C. Smith // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1986. – P. 455–463.
147. Bratton, L. D. Discovery of pyrrole-based hepatoselective ligands as potent inhibitors of HMG-CoA reductase / L. D. Bratton, B. Auerbach, C. Choi, L. Dillon, J. C. Hanselman, S. D. Larsen, G. Lu, K. Olsen, J. A. Pfefferkorn, A. Robertson, C. Sekerke, B. K. Trivedi, P. C. Unangst // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – № 16. – P. 5576–5589.
148. Chang, C. K. Phenylpyrroles by Suzuki cross coupling and a synthesis of type I tetramethyltetraphenylporphyrin / C. K. Chang, N. Bag // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – № 21. – P. 7030–7032.
149. Kim, M.-S. Synthetic intermediates, process for preparing pyrrolylheptanoic acid derivatives therefrom / M.-S. Kim, M.-H. Yoo, J.-K. Rhee, Y.-J. Kim, S.-J. Park, J.-H. Choi, S.-Y. Sung, H.-G. Lim, D.-W. Cha // Патент WO2009084827A2 рег. 09.07.2008 по заявке WO2008KR07350 от 12.12.2008.
150. Galliford, C. V. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents / C. V. Galliford, K. A. Scheidt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – № 46. – P. 8748–8758.
151. Lin, W. Reduction of azides to amines or amides with zinc and ammonium chloride as reducing agent / W. Lin, X. Zhang, Z. He, Y. Jin, L. Gong, A. Mi // *Synth. Commun.* – 2002. – V. 32. – № 21. – P. 3279–3284.
152. Bella, M. Organocatalytic regio- and asymmetric C-Selective S_NAr reactions–stereoselective synthesis of optically active spiro-pyrrolidone-3,3'-oxoindoles / M. Bella, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – № 11. – P. 3670–3671.
153. Campaña, A. G. Sodium tetramethoxyborate: an efficient catalyst for Michael additions of stabilized carbon nucleophiles / A. G. Campaña, N. Fuentes, E. Gómez-Bengoia, C. Mateo, J. E. Oltra, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – № 21. – P. 8127–8130.
154. Иванов, К. Л. Способ получения производных 5-(гетеро)арил-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиридина / К. Л. Иванов, Е. В. Виллемсон, Е. М. Будынина, О. А. Иванова, И. В. Трушков // Патент РФ 2563254 рег. в Госреестре 21.08.2015 по заявке № 2013131190 от 08.07.2013.

155. Akué-Gédu, R. Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 4,5-fused-3-hydroxypyridinyl-2-propionic acid derivatives / R. Akué-Gédu, D. Couturier, J.-P. Hénichart, B. Rigo, G. Sanz, L. Van Hijfte, A. Bourry // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – № 4. – P. 1117–1127.
156. Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals / W. L. F. Armarego, D. D. Perrin – Butterworth Heinemann, 1996. – Ed. 4 – 529 p.
157. Беккер, X. Органикум. В 2 т. / X. Беккер, В. Бергер – М.: Мир, 2008. – Т. 2. – 488 с.
158. Berestovitskaya, V. M. 1,1-Bis(methoxycarbonyl)ethenes containing pyridine and benzimidazole fragments: synthesis and reactions with nitromethane / V. M. Berestovitskaya, E. S. Ostroglyadov, O. S. Vasil'yeva // *Russ. J. Org. Chem.* – 2003. – V. 39. – № 2. – P. 282–283.
159. O'Bannon, P. E. Catalytic cyclopropanation of alkenes with ethyl nitrodiazoacetate. A facile synthesis of ethyl 1-nitrocyclopropanecarboxylates / P. E. O'Bannon, W. P. Dailey // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – № 13. – P. 3096–3101.
160. Johnson, C. R. S-Ethenylsulfoximine derivatives. Reagents for ethylenation of protic nucleophiles / C. R. Johnson, J. P. Lockard, E. R. Kennedy // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – № 2. – P. 264–271.
161. Nilsson, B. M. Phenyl-substituted analogs of oxotremorine as muscarinic antagonists / B. M. Nilsson, H. M. Vargas, B. Ringdahl, U. Hacksell // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – № 2. – P. 285–294.
162. Cheemala, M. N. New P,N-ferrocenyl ligands for the asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation of imines / M. N. Cheemala, P. Knochel // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – № 16. – P. 3089–3092.
163. Shu, C. Gold-catalyzed oxidative cyclization of chiral homopropargyl amides: synthesis of enantioenriched γ -lactams / C. Shu, M.-Q. Liu, S.-S. Wang, L. Li, L.-W. Ye // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – № 7. – P. 3292–3299.
164. McKennis, H. Demethylation of cotinine in vivo 1 / H. McKennis, L. B. Turnbull, E. R. Bowman, E. Wada // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – V. 81. – № 15. – P. 3951–3954.
165. Isomura, S. An immunotherapeutic program for the treatment of nicotine addiction: hapten design and synthesis / S. Isomura, P. Wirsching, K. D. Janda // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – № 12. – P. 4115–4121.
166. Welter, C. Enantioselective synthesis of (+)(R)- and (–)(S)-nicotine based on Ir-catalysed allylic amination / C. Welter, R. M. Moreno, S. Streiff, G. Helmchen // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – № 18. – P. 3266–3268.