

Простой метод синтеза производных изоиндолина

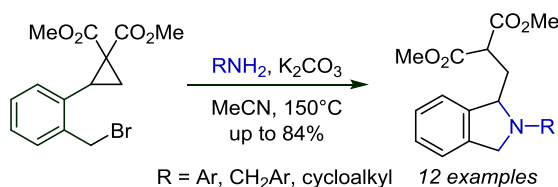
Виталий В. Шорохов¹, Данила С. Лебедев¹, Максим А. Бойченко¹,
Сергей С. Жохов¹, Игорь В. Трушков², Ольга А. Иванова^{1*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: iv@kinet.chem.msu.ru

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия

Поступило 20.11.2022

Принято 1.12.2022



Разработан метод синтеза производных изоиндолина, основанный на домино-реакции с участием донорно-акцепторного циклопропана, содержащего в *орто*-положении ароматического заместителя бромметильную группу, и первичных аминов различного строения (анилинов, бензиламинов, циклоалкиламинов). Показано, что полученный *N*-бензил-1,3-дигидроизоиндол в условиях гидрогенолиза при комнатной температуре подвергается селективному расщеплению экзоциклической связи N–CH₂Ar с последующей *in situ* лактамизацией с образованием бензо[*b*]пирролизидинона. Тот же продукт был получен в результате домино-реакции, начинающейся с восстановления азидометильной группы в *орто*-положении донорного ароматического заместителя. Аналогично генерация *орто*-2-аминоэтильной группы сопровождается протеканием двух последовательных реакций циклизации и приводит к образованию бензо[*e*]индолизидинона.

Ключевые слова: анилины, бензо[*e*]индолизидины, бензо[*b*]пирролизидины, изоиндолины, донорно-акцепторные циклопропаны, домино-реакция.

Полифункциональные донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны,¹ содержащие дополнительные реакционные центры в своей структуре помимо групп, выполняющих роль катион- и анионстабилизирующих заместителей, являются привлекательными субстратами в органическом синтезе. Присутствие многих реакционных центров обеспечивает широкие возможности для разработки оригинальных перегруппировок, реакций расширения цикла и циклоприсоединения, домино-реакций и других превращений.^{2,3} Эти процессы ведут к заметному усложнению структуры за одну синтетическую стадию и открывают пути к синтезу различных карбо- и гетероциклических соединений.

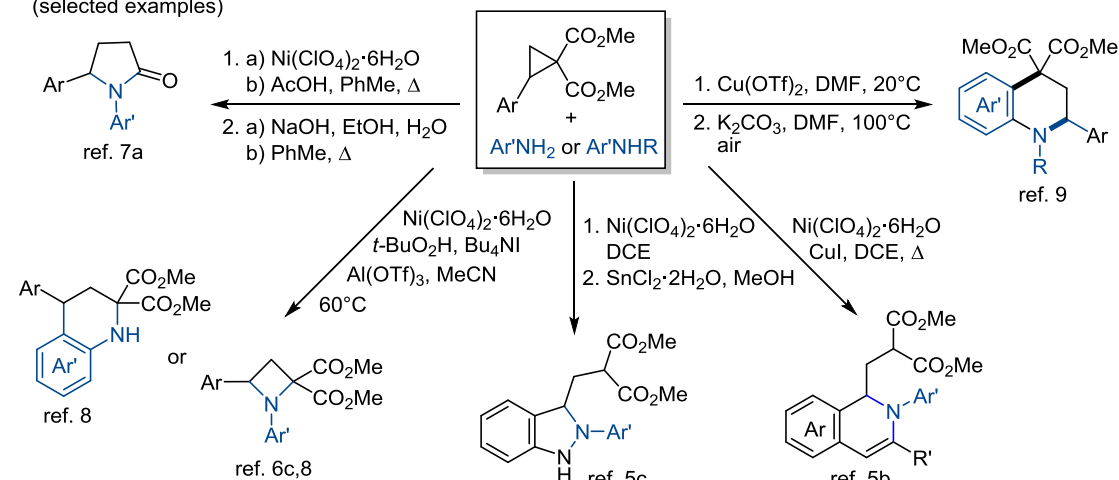
ДА циклопропаны, в составе донорной группы которых присутствуют заместители, способные служить новыми нуклеофильными центрами, довольно часто используются в синтезе различных циклических систем.⁴ Напротив, циклопропановые субстраты с прединсталлированным электрофильным центром в донорном заместителе редко применяются в химии ДА циклопропанов.⁵ С другой стороны, такие субстраты могут быть перспективными строительными блоками в

реакциях с партнерами, обладающими несколькими нуклеофильными центрами. В этой связи мы предположили, что подходящей реакцией такого типа является взаимодействие циклопропана, содержащего в качестве донора ароматический фрагмент с бромметильной группой в *орто*-положении, с первичными аминами.

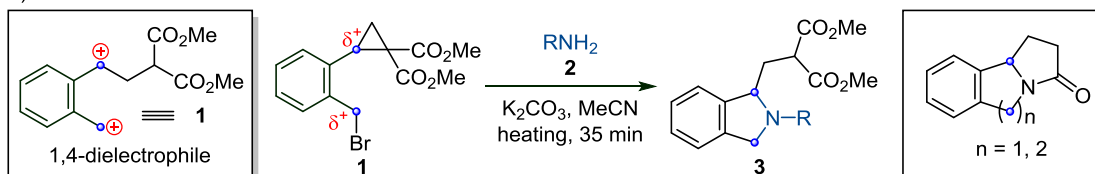
Необходимо отметить, что взаимодействие ДА циклопропанов с первичными аминами достаточно широко изучено. В зависимости от структуры исходных соединений и условий проведения реакции оно может приводить к ациклическим продуктам раскрытия цикла⁶ и целому ряду циклических продуктов: пирролидоном,^{6a,d,7} азетидинам,^{6c,8} дигидро- и тетрагидрохинолинам^{5b,6,8,9} и др.¹⁰ (схема 1a). В частности, в реакции анилинов с 2-алкиниларилзамещенными циклопропанами образуются дигидрохинолины: в этом процессе алкинильная группа в составе арильного заместителя выступает в качестве второго электрофильного центра (схема 1a).^{5b} Тем не менее изученными превращениями эта область химии далеко не исчерпывается.

Схема 1

a) DA cyclopropane opening with amines in the synthesis of azaheterocycles (selected examples)



b) This work



В данной работе на основе домино-реакции с участием циклопропана **1**, содержащего в *орто*-положении ароматического заместителя бромметильную группу, с первичными аминами **2** был разработан метод синтеза замещенных изоиндолинов **3** (схема 1b). С формальных позиций ДА циклопропаны в этом процессе выступают в необычной для себя роли 1,4-дieleктрофила, в котором один центр находится на атоме углерода C-2 малого цикла, а второй центр – у бензильного атома бромметильного фрагмента. Синтез новых производных изоиндолинов представляет значительный интерес, поскольку представители этого типа соединений обладают различными видами биоактивности.¹¹ Кроме этого, родственный подход был использован нами для получения производных бензо[*b*]пирролизидина и бензо[*e*]индолизидина (схема 1b).

На начальном этапе работы мы изучили взаимодействие синтетически доступного 2-(2-бромметил)-фенилзамещенного циклопропана **1**¹² и незамещенного анилина (**2a**) в присутствии K₂CO₃ и KI в MeCN при нагревании в закрытой виае и показали, что оно приводит к образованию производного изоиндолина **3a** (схема 2). Короткая оптимизация условий показала, что методика, подобная применяемой для получения вторичных аминов из анилинов,¹³ хорошо подходит и для изучаемого нами процесса с участием циклопропанового субстрата **1** (схема 2, табл. 1). Так, было найдено, что в этих условиях процесс не останавливается на стадии генерации вторичного амина, а приводит к получению изоиндолина **3a**. Уменьшение количества анилина (**2a**), а также замена MeCN на более полярный растворитель, такой как ДМФА, приводили к понижению выхода продукта **3a** (табл. 1,

Схема 2

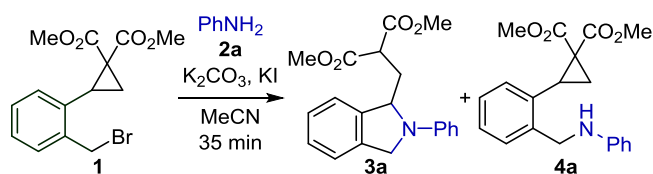


Таблица 1. Оптимизация условий реакции циклопропана **1** с анилином (**2a**)

Опыт	Растворитель (с соединением 1 , моль/л)	Количество PhNH ₂ (2a), экв.	Количество K ₂ CO ₃ , экв.	Температура, °C	Выходы соединений, %	
					3a	4a
1	MeCN (0.75)	3	1	150	91	–
2	MeCN (0.75)	2	1	150	88	–
3	MeCN (0.75)	1.1	1	150	55	–
4	ДМФА (0.75)	3	1	150	87	–
5	MeCN (0.37)	3	1	150	89	–
6	MeCN (0.75)	3	1	130	49	40
7	MeCN (0.75)	3	1	100	25	66
8	MeCN (0.75)	3	1	90	5	89
9	MeCN (0.75)**	3	1	150	91	–
10	MeCN (0.75)	3	–	150	87	–

* Выходы определены по данным спектров ЯМР ¹H в присутствии гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта.

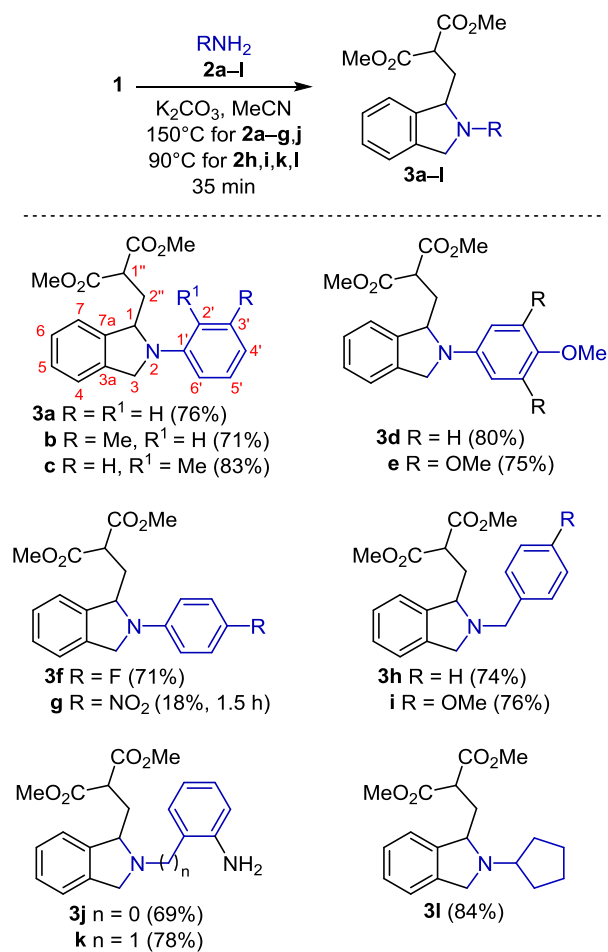
** Реакция проведена в отсутствие KI.

опыты 2–4). Разбавление реакционной смеси в два раза привело к небольшому уменьшению выхода изоиндолина **3a** (опыты 1, 5). Понижение температуры

реакции драматически сказывалось на выходе изоиндолина **3a**, при этом в реакционной смеси в качестве побочного продукта наблюдался вторичный амин **4a** (опыты 6, 7). Продукт **4a** становился единственным при проведении реакции при 90°C (опыт 8). Отметим, что добавление KI никак не сказывалось на выходе целевого продукта **3a** (опыты 1, 9). При проведении реакции в отсутствие K₂CO₃ выход продукта **3a** немного упал (опыт 10). Таким образом, оптимальными условиями для получения изоиндолина **3a** является проведение реакции в MeCN в присутствии 3 экв. анилина (**2a**) и 1 экв. K₂CO₃ при нагревании в течение 35 мин в закрытой виале на бане, нагретой до 150°C.

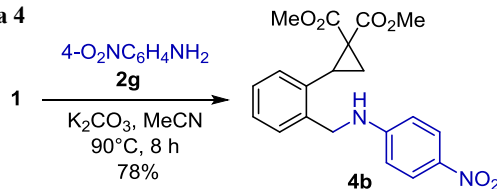
Нами была изучена сфера применимости этого процесса и показано, что разнообразные анилины **2b–e**, содержащие алкильные заместители или алкокси-группы, с высокими выходами образуют изоиндолины **3b–e** (схема 3). Реакция с 4-фторанилином приводит к целевому продукту **3f** с выходом 71%, в то время как взаимодействие циклопропана **1** с 4-нитроанилином (**2g**) даже при увеличении времени реакции до 1.5 ч протекает с образованием изоиндолина **3g** с выходом только 18%. Основным продуктом в этих условиях является вторичный амин **4b**. Таким образом, введение сильных акцепторных заместителей существенно замедляет стадию раскрытия малого цикла.

Схема 3



При проведении реакции циклопропана **1** и 4-нитроанилина (**2g**) в присутствии K₂CO₃ при 90°C в MeCN в течение 8 ч продукт **4b** был получен с выходом 78% (схема 4).

Схема 4

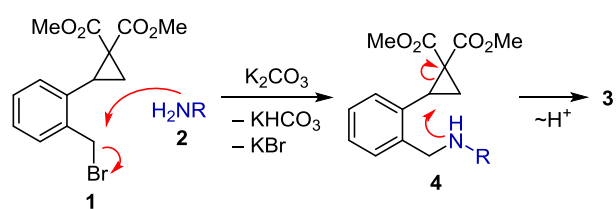


Более нуклеофильные, в сравнении с анилинами, бензиламины также могут быть эффективно использованы в данном процессе, при этом температура может быть снижена до 90°C. В то же время мы обнаружили, что такие изоиндолины обладают гораздо меньшей стабильностью и их требуется хранить без доступа воздуха в атмосфере аргона. Способность к легкому окислению изоиндолинов хорошо известна,¹⁴ и присутствие донорного алкильного заместителя этому благоприятствует.

Отметим, что взаимодействие ДА циклопропана **1** с орто-фенилендиамином (**2j**) и 2-(аминометил)анилином (**2k**) также селективно приводит к изоиндолинам **3j,k**. Анализ двумерных спектров ЯМР (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC) продукта **3k**, полученного из анилина **2k**, показывает, что в реакцию вступает исключительно аминотимильная группа. Кроме этого, применимость разработанного метода в отношении алифатических первичных аминов была показана на примере циклопентиламина (**2l**). Так, в условиях, аналогичных условиям реакции с бензиламины при 90°C, продукт **3l** был получен с выходом 84%.

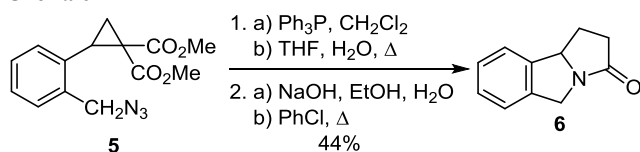
На основании полученных данных мы полагаем, что механизм образования изоиндолинов **3** представляет собой домино-реакцию, включающую нуклеофильное замещение атома брома амином и последующую внутримолекулярную атаку того же атома азота по электрофильному атому С-2 циклопропана **1** (схема 5). Действительно, при понижении температуры до 90°C (табл. 1, опыт 8) или при недостаточной нуклеофильности амина **2g** термической активации оказалось недостаточно для раскрытия малого цикла, и основными продуктами стали вторичные амины **4a,b**. Нужно отметить, что, в отличие от межмолекулярных реакций аминов с ДА циклопропанами или реакции родственного субстрата с 2-гидроксиимильной группой,^{4d} нуклеофильное раскрытие цикла в данном случае не требовало катализа кислотами Льюиса.

Схема 5



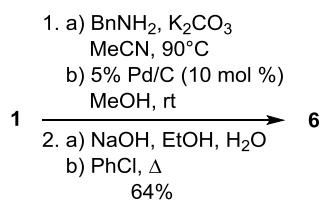
Успешный синтез простых изоиндолинов подтолкнул нас к построению на основе этой стратегии конденсированных гетероциклических систем, содержащих изоиндолиновый фрагмент, в одnoreакторных условиях. Из доступного азида **5** при действии трифенилфосфина в CH_2Cl_2 с последующим гидролизом иминофосфорана в смеси ТФГ– H_2O сразу образовывался трициклический скелет бензо[*b*]пирролизидина. Другими словами, после получения изоиндолина за счет взаимодействия аминогруппы и сложноэфирной группы протекало образование пирролидинового цикла. Щелочное омыление сложноэфирной группы и термолиз позволили получить трициклический пирролидон **6** с общим выходом 44% за четыре стадии (схема 6).

Схема 6



Еще более простой альтернативный подход к синтезу бензо[*b*]пирролизидина **6** был разработан нами исходя из бромида **1**. Мы показали, что в условиях гидрогенолиза в присутствии 5% Pd/C (10 моль. %) из полученного *in situ* продукта **3h** сразу образуется трициклический скелет бензо[*b*]пирролизидина. При этом отметим, что гидрогенолиз изоиндолина **3h** протекает селективно и затрагивает только экзоциклическую связь $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$, несмотря на то, что в его структуре присутствуют еще две эндоциклические связи $\text{N}-\text{CH}(\text{R})\text{Ar}$. Щелочное омыление сложноэфирной группы и термолиз позволили получить трициклический пирролидон **6** с общим выходом 64% с одной хроматографической очисткой на финальной стадии (схема 7).

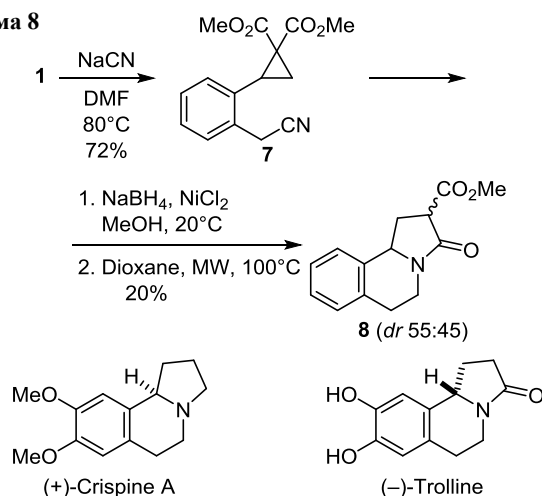
Схема 7



Кроме того, введение бромида **1** в реакцию нуклеофильного замещения с NaCN позволило нам с высоким выходом получить нитрил **7**, восстановление которого NaBH_4 в присутствии NiCl_2 привело к генерации аминоэтильного фрагмента в *ortho*-положении ароматического цикла. При нагревании полученного продукта в микроволновом реакторе в диоксане, образовавшаяся первичная аминогруппа в условиях реакции внутримолекулярно атакует последовательно трехчленный цикл и одну из сложноэфирных групп с образованием тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолинового скелета **8**, входящего в структуры таких алкалоидов как (+)-кристин А, (–)-троллин и др.¹⁵ (схема 8).

Таким образом, на основе взаимодействия циклопропана, содержащего в качестве донора аромати-

Схема 8



ческий фрагмент с бромметильной группой в *ortho*-положении, с анилинами, бензиламинами и циклоалкиламинами был разработан метод синтеза производных изоиндолина. Эта реакция протекает как домино-процесс, включающий последовательное алкилирование амина бромметильным фрагментом и электрофильным атомом С-2 малого цикла. В дополнение к этому мы показали, что генерация донорно-акцепторных циклопропанов с 2-(аминоалкил)фенильной группой в качестве донорного заместителя сопровождается протеканием двойной циклизации с образованием производных бензо[*b*]пирролизидина и бензо[*e*]индолизидина.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре IR 200 ThermoNicolet при разрешении 4 см^{-1} , число сканов 20, с помещением проб на рабочую поверхность элемента внутреннего отражения (НПВО) из ZnSe с углом падения 45° . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно) и Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Двумерные спектры $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC зарегистрированы на приборе Bruker Avance-600. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Bruker micrOTOF-QTM. Температуры плавления определены на приборе Stuart® SMP3. Реакции в условиях микроволнового облучения проведены в микроволновом реакторе Monowave 50 – Anton Paar в герметичных реакционных сосудах.

Исходный циклопропан **1** получен по известному методу.¹² Азид **5** получен описанным способом.¹⁶

Получение соединений 3a–l, 4a,b (общая методика). В винтовую виалу на 4 мл помещают 0.75 М раствор циклопропана **1** в MeCN , добавляют 1 экв. K_2CO_3 и 3 экв. амина **2a–l**. Реакционную смесь перемешивают в закрытой виале, нагревая на масляной бане при 150°C (в реакции с анилинами **2a–g,j**) или при 90°C (в реакциях с бензиламинами **2h,i,k** и циклопентил-

амином **2l**) в течение 35 мин, после чего фильтруют через силикагель, используя EtOAc в качестве элюента. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 12:1 до 3:1).

Диметил[2-фенил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-метилпропандиоат (3a) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 83 мкл (0.92 ммоль) анилина **2a**. Выход 79 мг (76%), оранжевое масло, R_f 0.43 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3641, 3466, 3030, 2953, 2844, 2387, 2287, 1743, 1727, 1599, 1502, 1466, 1436, 1376, 1343, 1240, 1198, 1151, 1041, 868, 751, 695. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (1H, д. д. д, $^2J = 14.1$, $^3J = 4.3$, $^3J = 2.1$, H-2"); 3.03 (1H, д. д, $^3J = 9.4$, $^3J = 4.3$, H-1"); 3.09 (1H, д. д. д, $^2J = 14.1$, $^3J = 9.4$, $^3J = 5.0$, H-2"); 3.22 (3H, с, OCH₃); 3.56 (3H, с, OCH₃); 4.50 (1H, д, $^2J = 13.1$, H-3); 4.73 (1H, д. д, $^2J = 13.1$, $^4J = 3.5$, H-3); 5.26–5.29 (1H, м, H-1); 6.74 (2H, д, $^3J = 7.3$, H Ph); 6.76–6.79 (1H, м, H-4'); 7.26–7.36 (6H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 32.9 (C-2"); 47.4 (C-1"); 51.9 (OCH₃); 52.6 (OCH₃); 55.4 (C-3); 61.7 (C-1); 112.6 (C-2',6'); 117.0 (C-4'); 122.5 (C-7); 122.7 (C-4); 127.6 (C-5); 127.9 (C-6); 129.3 (C-3',5'); 138.1 (C-3a); 139.5 (C-7a); 146.4 (C-1'); 168.6 (CO₂Me); 169.9 (CO₂Me). Найдено, m/z : 340.1055 [M+H]⁺. C₂₀H₂₂NO₄. Вычислено, m/z : 340.1043.

Диметил[2-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]метилпропандиоат (3b) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 98 мкл (0.92 ммоль) *мета*-толуидина **2b**. Выход 77 мг (71%), оранжевое масло, R_f 0.49 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 2.52–2.58 (1H, м, CH₂); 3.01–3.12 (2H, м, CH₂, CH); 3.24 (3H, с, OCH₃); 3.55 (3H, с, OCH₃); 4.49 (1H, д, $^2J = 13.0$, CH₂N); 4.72 (1H, д. д, $^2J = 13.0$, $^4J = 3.3$, CH₂N); 5.23–5.29 (1H, м, CHN); 6.55–6.57 (2H, м, H Ar); 6.60 (1H, уш. д, $^3J = 7.5$, H Ar); 7.15–7.19 (1H, м, H Ar); 7.25–7.36 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 22.0; 32.9; 47.4; 52.0; 52.6; 55.5; 61.7; 109.8; 113.3; 117.9; 122.6; 122.7; 127.5; 127.9; 129.2; 138.2; 139.0; 139.5; 146.5; 168.7; 169.9. Найдено, m/z : 354.1695 [M+H]⁺. C₂₁H₂₄NO₄. Вычислено, m/z : 354.1700.

Диметил[2-(2-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]метилпропандиоат (3c) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 98 мкл (0.92 ммоль) *орто*-толуидина (**2c**). Выход 90 мг (83%), оранжевое масло, R_f 0.46 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.39–2.48 (4H, м, CH₂, CH₃); 2.54 (1H, д. д. д, $^2J = 14.4$, $^3J = 6.9$, $^3J = 5.0$, CH₂); 3.47–3.53 (7H, м, CH, 2OCH₃); 4.10 (1H, д, $^2J = 13.2$, CH₂N); 4.97 (1H, д. д, $^2J = 13.2$, $^4J = 2.7$, CH₂N); 5.31–5.36 (1H, м, CHN); 6.95–7.00 (1H, м, H Ar); 7.11–7.32 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 19.9; 32.3; 47.6; 52.3; 52.4; 58.2; 62.9; 119.4; 122.3; 122.6; 122.8; 126.6; 127.0; 127.6; 131.9; 132.1; 139.0; 140.5; 147.6; 169.7; 170.3. Найдено, m/z : 354.1707 [M+H]⁺. C₂₁H₂₄NO₄. Вычислено, m/z : 354.1700.

Диметил[2-(4-метоксифенил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]метилпропандиоат (3d) получают из 100 мг

(0.31 ммоль) циклопропана **1** и 113 мг (0.92 ммоль) *пара*-анизидина (**2d**). Выход 90 мг (80%), оранжевое масло, R_f 0.46 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.51–2.58 (1H, м, H-2"); 3.00–3.08 (2H, м, H-1",2"); 3.25 (3H, с, OCH₃); 3.55 (3H, с, OCH₃); 3.77 (3H, с, OCH₃); 4.43 (1H, д, $^2J = 12.9$, H-3); 4.70 (1H, д. д, $^2J = 12.9$, $^4J = 3.3$, H-3); 5.17–5.21 (1H, м, H-1); 6.68 (2H, уш. д, $^3J = 9.0$, H-2',6'); 6.89 (2H, уш. д, $^3J = 9.0$, H-3',5'); 7.23–7.27 (1H, м, H Ar); 7.28–7.34 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 32.9 (CH₂); 47.3 (CH); 51.9 (OCH₃); 52.5 (OCH₃); 55.9 (OCH₃); 56.0 (CH₂N); 62.0 (CHN); 113.3 (C-2',6' Ar); 115.0 (C-3',5' Ar); 122.4 (C-7 Ar); 122.6 (C-4 Ar); 127.4 (C-5 Ar); 127.8 (C-6 Ar); 138.3 (C-7a Ar); 139.6 (C-3a Ar); 141.1 (C-1' Ar); 151.6 (C-4' Ar); 168.6 (CO₂Me); 169.9 (CO₂Me). Найдено, m/z : 370.1651 [M+H]⁺. C₂₁H₂₄NO₅. Вычислено, m/z : 370.1649.

Диметил[2-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]метилпропандиоат (3e) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 168 мг (0.92 ммоль) 3,4,5-триметоксианилина (**2e**). Выход 98 мг (75%), желтое масло, R_f 0.51 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (1H, д. д. д, $^2J = 14.4$, $^3J = 5.7$, $^3J = 2.1$, CH₂); 2.90 (1H, д. д. д, $^2J = 14.4$, $^3J = 8.7$, $^3J = 5.7$, CH₂); 3.09 (1H, д. д, $^3J = 8.7$, $^3J = 5.7$, CH); 3.34 (3H, с, OCH₃); 3.56 (3H, с, OCH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 3.90 (6H, с, 2OCH₃); 4.43 (1H, д, $^2J = 13.1$, CH₂N); 4.70 (1H, д. д, $^2J = 13.1$, $^4J = 3.1$, CH₂N); 5.16–5.21 (1H, м, CHN); 5.93 (2H, с, H Ar); 7.23–7.33 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 32.8; 47.4; 52.1; 52.6; 55.5; 56.2; 56.3; 61.2; 61.8; 90.2 (2C); 122.5; 122.6; 127.5; 127.9; 129.9; 137.9; 139.4; 143.2; 154.0 (2C); 168.7; 169.7. Найдено, m/z : 430.1852 [M+H]⁺. C₂₃H₂₈NO₇. Вычислено, m/z : 430.1860.

Диметил[2-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]метилпропандиоат (3f) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 87 мкл (0.92 ммоль) *пара*-фторанилина (**2f**). Выход 78 мг (71%), желтое масло, R_f 0.40 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.49–2.60 (1H, м, CH₂); 2.97–3.08 (2H, м, CH₂, CH); 3.25 (3H, с, OCH₃); 3.56 (3H, с, OCH₃); 4.44 (1H, д, $^2J = 13.1$, CH₂N); 4.70 (1H, д. д, $^2J = 13.1$, $^4J = 3.3$, CH₂N); 5.18–5.22 (1H, м, CHN); 6.64 (2H, д. д, $^3J = 9.1$, $^4J_{\text{HF}} = 4.2$, H Ar); 6.98–7.02 (2H, м, H Ar); 7.24–7.38 (1H, м, H Ar); 7.29–7.34 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 32.8; 47.3; 52.0; 52.6; 55.9; 62.0; 113.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.0$, 2CH); 115.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.3$, 2CH); 122.5; 122.7; 127.6; 128.0; 138.0; 139.4; 143.0; 155.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 234.9$); 168.6; 169.8. Найдено, m/z : 358.1453 [M+H]⁺. C₂₀H₂₁FNO₄. Вычислено, m/z : 358.1449.

Диметил[2-(4-нитрофенил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]метилпропандиоат (3g) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 127 мг (0.92 ммоль) *пара*-нитроанилина (**2g**) в течение 1.5 ч. Очистка колоночной хроматографией на основном Al₂O₃ (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 1:1). Выход 21 мг (18%), желтое масло, R_f 0.59 (петролейный эфир – EtOAc, 3:2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.

(*J*, Гц): 2.61 (1H, д. д. д., $^2J = 14.4$, $^3J = 5.1$, $^3J = 2.3$, CH₂); 2.90–3.06 (2H, м, CH₂, CH); 3.29 (3H, с, OCH₃); 3.59 (3H, с, OCH₃); 4.61 (1H, д., $^2J = 13.7$, CH₂N); 4.79 (1H, д. д., $^2J = 13.7$, $^4J = 2.5$, CH₂N); 5.33–5.38 (1H, м, CHN); 6.71 (2H, уш. д., $^3J = 9.0$, H Ar); 7.27–7.31 (1H, м, H Ar); 7.34–7.38 (3H, м, H Ar); 8.20 (2H, уш. д., $^3J = 9.0$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 32.8; 47.1; 52.4; 52.9; 55.3; 62.2; 111.5 (2C); 122.7; 122.9; 126.3 (2C); 128.2; 128.6; 136.6; 138.1; 138.3; 151.0; 168.6; 169.3. Найдено, *m/z*: 385.1387 [M+H]⁺. C₂₀H₂₁N₂O₆. Вычислено, *m/z*: 358.1394.

Диметил{[2-(бензил-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил)-метил]пропандиоат (3h)} получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 100 мкл (0.92 ммоль) бензиламина (**2h**). Выход 80 мг (74%), белое твердое вещество, т. пл. 93–94°C (Et₂O), *R*_f 0.46 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.57 (1H, д. д. д., $^2J = 14.9$, $^3J = 5.0$, $^3J = 3.3$, CH₂); 2.74 (1H, д. д. д., $^2J = 14.9$, $^3J = 7.8$, $^3J = 4.5$, CH₂); 3.53–3.60 (5H, м, CH, CH₂, OCH₃); 3.66 (1H, уш. д., $^3J = 13.3$, CH₂); 3.68 (3H, с, OCH₃); 4.08 (1H, уш. д., $^2J = 13.3$, CH₂); 4.18 (1H, д., $^2J = 13.0$, CH₂); 4.22–4.25 (1H, м, CH); 7.14 (1H, д., $^3J = 7.2$, H Ar); 7.18 (1H, д., $^3J = 7.2$, H Ar); 7.20–7.30 (3H, м, H Ar); 7.33–7.40 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 31.0; 47.3; 52.5 (2C); 58.0; 58.1; 67.0; 122.5; 122.6; 126.9; 127.1; 127.4; 128.4 (2C); 129.1 (2C); 139.1; 140.3; 140.9; 170.5; 170.8. Найдено, *m/z*: 354.1694 [M+H]⁺. C₂₁H₂₄NO₄. Вычислено, *m/z*: 354.1700.

Диметил{[2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил]метил}пропандиоат (3i) получают из 80 мг (0.24 ммоль) циклопропана **1** и 96 мкл (0.73 ммоль) *para*-метоксибензиламина (**2i**). Выход 71 мг (76%), оранжевое масло, *R*_f 0.38 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.54 (1H, д. д. д., $^2J = 14.8$, $^3J = 4.8$, $^3J = 3.2$, CH₂); 2.71 (1H, д. д. д., $^2J = 14.8$, $^3J = 8.0$, $^3J = 4.5$, CH₂); 3.49 (1H, д., $^3J = 12.8$, CH₂); 3.51 (1H, д. д., $^3J = 8.0$, $^3J = 4.8$, CH); 3.58 (3H, с, OCH₃); 3.64 (1H, уш. д., $^2J = 13.5$, CH₂); 3.67 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 4.03 (1H, д., $^2J = 13.5$, $^4J = 2.0$, CH₂); 4.08 (1H, д., $^2J = 12.8$, CH₂); 4.17–4.21 (1H, м, CHN); 6.87 (2H, д., $^3J = 8.6$, H Ar); 7.12–7.17 (2H, м, H Ar); 7.18–7.24 (2H, м, H Ar); 7.28 (2H, д., $^3J = 8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 31.0; 47.3; 52.5 (2C); 55.3; 57.4; 57.9; 66.8; 113.7 (2C); 122.5 (2C); 126.9; 127.4; 130.2 (2C); 131.1; 140.3; 140.9; 158.7; 170.5; 170.8. Найдено, *m/z*: 384.1804 [M+H]⁺. C₂₂H₂₆NO₅. Вычислено, *m/z*: 384.1805.

Диметил{[2-(2-аминофенил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил]метил}пропандиоат (3j) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 99 мг (0.92 ммоль) *o*-фенилендиамина (**2j**). Выход 75 мг (69%), бесцветное масло, *R*_f 0.45 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.44 (1H, д. д. д., $^2J = 14.5$, $^3J = 6.2$, $^3J = 5.0$, CH₂); 2.55 (1H, д. д. д., $^2J = 14.5$, $^3J = 7.8$, $^3J = 4.6$, CH₂); 3.48 (1H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 6.2$, CH); 3.50 (3H, с, OCH₃); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.93 (1H, д. д., $^2J = 13.5$, $^4J = 2.3$, CH₂N); 4.06 (2H, уш. с, NH₂); 4.91 (1H, д. д., $^2J = 13.5$, $^4J = 2.3$, CH₂N); 5.14–5.17 (1H, м, CHN); 6.73–6.76 (1H, м, H Ar); 6.78 (1H, д. д., $^3J = 7.9$, $^4J = 1.5$, H Ar); 6.95–6.98 (1H, м, H Ar); 7.10

(1H, д. д., $^3J = 7.9$, $^4J = 1.5$, H Ar); 7.23–7.31 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 32.6; 47.9; 52.3; 52.4; 57.8; 63.7; 115.9; 118.8; 121.6; 122.4; 122.6; 125.0; 127.0; 127.6; 135.8; 139.2; 141.1; 143.1; 169.9; 170.2. Найдено, *m/z*: 355.1648 [M+H]⁺. C₂₀H₂₃N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 355.1652.

Диметил{[2-(2-аминофенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил}метил}пропандиоат (3k) получают из 80 мг (0.24 ммоль) циклопропана **1** и 89 мг (0.73 ммоль) 2-аминобензиламина (**2k**). Выход 71 мг (78%), бесцветное масло, *R*_f 0.45 (петролейный эфир – EtOAc, 5:2). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.45 (1H, д. д. д., $^2J = 14.7$, $^3J = 6.5$, $^3J = 4.9$, CH₂); 2.51 (1H, д. д. д., $^2J = 14.7$, $^3J = 7.0$, $^3J = 4.8$, CH₂); 3.54 (3H, с, OCH₃); 3.60 (1H, д., $^3J = 12.5$, CH₂); 3.66 (1H, т., $^3J = 6.7$, CH); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.72 (1H, д., $^3J = 13.7$, CH₂N); 4.05–4.12 (3H, м, CH₂N, CHN); 4.59 (2H, уш. с, NH₂); 6.65–6.72 (2H, м, H Ar); 7.04 (1H, д., $^3J = 7.6$, $^4J = 1.5$, H Ar); 7.12–7.14 (1H, м, H Ar); 7.16 (1H, уш. д., $^3J = 7.6$, H Ar); 7.18–7.25 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 32.4 (C-2"); 48.0 (C-1"); 52.5 (OCH₃); 52.7 (OCH₃); 57.9 (C-3); 58.4 (CH₂); 67.8 (C-1); 115.6 (C-3' Ar); 117.7 (C-5' Ar), 122.6 (C-4 Ar); 122.7 (C-1' Ar); 123.0 (C-5 Ar); 126.9 (C-6 Ar); 127.5 (C-7 Ar); 128.6 (C-4' Ar); 130.6 (C-6' Ar); 139.8 (C-3a Ar); 141.3 (C-7a Ar); 146.6 (C-2' Ar); 170.2 (CO₂Me); 170.3 (CO₂Me). Найдено, *m/z*: 369.1816 [M+H]⁺. C₂₁H₂₅N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 369.1809.

Диметил{[2-циклопентил-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил]метил}пропандиоат (3l) получают из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 90.3 мкл (0.92 ммоль) циклопентиламина (**2l**). Выход 89 мг (84%), желтоватое масло, *R*_f 0.39 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.38–1.58 (4H, м, 2CH₂); 1.38–1.58 (3H, м, 2CH₂); 1.81–1.88 (1H, м, CH₂); 2.59 (1H, д. д. д., $^2J = 14.5$, $^3J = 4.8$, $^3J = 3.0$, H-2"); 2.90 (1H, д. д. д., $^2J = 14.5$, $^3J = 8.9$, $^3J = 5.0$, H-2"); 3.16–3.22 (1H, м, H-1"); 3.09 (1H, д. д., $^3J = 8.9$, $^3J = 4.8$, H-1"); 3.56 (3H, с, OCH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.91 (1H, д. д., $^2J = 13.6$, $^4J = 2.0$, H-3); 4.70 (1H, д. д., $^2J = 13.6$, $^4J = 2.5$, H-3); 4.30–4.34 (1H, м, H-1); 7.09–7.13 (1H, м, H Ar); 7.17–7.22 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 24.0 (CH₂); 24.2 (CH₂); 27.7 (CH₂); 31.0 (CH₂); 32.7 (C-2"); 47.5 (C-1"); 52.2 (OCH₃); 52.4 (OCH₃); 54.6 (C-3); 62.7 (C-1'); 65.7 (C-1); 122.5 (2CH Ar); 126.9 (CH Ar); 127.3 (CH Ar); 140.5 (C Ar); 141.3 (C Ar); 170.4 (CO₂Me); 170.6 (CO₂Me). Найдено, *m/z*: 332.1855 [M+H]⁺. C₁₉H₂₆NO₄. Вычислено, *m/z*: 332.1856.

Диметил-2-[2-(анилинометил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат (4a) получают при температуре 90°C из 80 мг (0.24 ммоль) циклопропана **1** и 67 мкл (0.73 ммоль) анилина (**2a**) в течение 35 мин. Выход 49 мг (59%), белое твердое вещество, т. пл. 101–102°C (Et₂O), *R*_f 0.38 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.79 (1H, д. д., $^3J = 9.2$, $^2J = 5.3$, CH₂); 2.38 (1H, д. д., $^3J = 8.3$, $^2J = 5.3$, CH₂); 3.31 (1H, д. д., $^3J = 9.2$, $^3J = 8.3$, CH); 3.39 (3H, с, OCH₃); 3.63 (3H, с, OCH₃); 4.32–4.48 (3H, м, CH₂N, NH); 6.64 (2H, уш. д., $^3J = 8.5$, H Ph); 6.70–6.72 (1H, м, H Ph); 7.07–7.11 (1H, м, H Ar); 7.19 (2H, д. д., $^3J = 8.5$, $^3J = 7.3$, H Ph);

7.22–7.29 (2H, м, Н Ar); 7.39–7.40 (1H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 18.2; 30.6; 37.1; 46.4; 52.4; 52.9; 112.6 (2C); 117.2; 127.0; 127.3; 128.0; 128.9; 129.2 (2C); 132.5; 139.5; 148.2; 167.2; 169.9. Найдено, m/z : 340.1540 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 340.1543.

Диметил-2-{2-[(4-нитроанилино)метил]фенил}циклопропан-1,1-дикарбоксилат (4b) получают при температуре 90°C из 100 мг (0.31 ммоль, 1.1 экв.) циклопропана **1** в 0.4 мл MeCN, 46 мг (0.33 ммоль, 1.2 экв.) K_2CO_3 и 38 мг (0.28 ммоль, 1 экв.) *para*-нитроанилина (**2g**) в течение 8 ч. Очистка колоночной хроматографией на основном Al_2O_3 (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 1:1). Выход 84 мг (78%), желтое масло, R_f 0.50 (петролейный эфир – EtOAc, 3:2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.79 (1H, д. д, $^3J = 9.2$, $^2J = 5.5$, CH_2); 2.39 (1H, д. д, $^3J = 8.1$, $^2J = 5.5$, CH_2); 3.19 (1H, д. д, $^3J = 9.2$, $^3J = 8.1$, CH); 3.38 (3H, с, OCH_3); 3.55 (3H, с, OCH_3); 4.34 (1H, д. д, $^2J = 13.5$, $^3J = 4.8$, CH_2N); 4.53 (1H, д. д, $^2J = 13.6$, $^3J = 4.6$, CH_2N); 5.72 (1H, уш. т, $^3J = 4.8$, NH); 6.58 (2H, уш. д, $^3J = 9.3$, H Ph); 7.06–7.10 (1H, м, H Ar); 7.26–7.30 (2H, м, H Ar); 7.31–7.35 (1H, м, H Ar); 8.07 (2H, уш. д, $^3J = 9.3$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 17.9; 30.4; 37.1; 46.4; 52.5; 53.0; 111.0 (2C); 126.4 (2C); 126.9; 128.2; 128.3; 129.7; 132.7; 137.3; 137.8; 153.2; 167.6; 169.6. Найдено, m/z : 385.1402 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 385.1394.

1,2,5,9b-Тетрагидро-3H-пирроло[2,1-*a*]изоиндол-3-он (6). Получение из соединения **5**. К раствору 285 мг (0.99 ммоль) азида **5** в 10 мл сухого CH_2Cl_2 добавляют 258 мг (0.99 ммоль) PPh_3 и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении, добавляют 5 мл ТГФ, 200 мкл H_2O и нагревают при 60°C в течение 6 ч в микроволновом реакторе. Затем ТГФ и H_2O упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле и выделяют продукт в виде смеси диастереомеров (133 мг, 58% за 2 стадии). Затем очищенный продукт растворяют в 3.4 мл EtOH, добавляют 1.2 мл 1 М водного раствора NaOH и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После подкисляют 1 М HCl до pH 2, экстрагируют EtOAc (3 \times 5 мл), промывают насыщенным раствором NaCl и сушат безводным Na_2SO_4 . Затем растворитель упаривают при пониженном давлении, разбавляют 10 мл хлорбензола, после кипятят в течение 7 ч в колбе с обратным холодильником. Хлорбензол упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 1:1). Выход 75 мг (44% за 4 стадии), коричневое твердое вещество, т. пл. 72–75°C, R_f 0.31 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3476, 2867, 1694, 747. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.99–2.06 (1H, м, $\text{H}-1$); 2.38–2.42 (1H, м, $\text{H}-2$); 2.69–2.74 (1H, м, $\text{H}-1$); 2.79–2.85 (1H, м, $\text{H}-2$); 4.23 (1H, д, $^2J = 15.1$, $\text{H}-5$); 4.93 (1H, д, $^2J = 15.1$, $\text{H}-5$); 5.15–5.18 (1H, м, $\text{H}-9b$); 7.24–7.31 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 29.3 (C-1); 33.9 (C-2); 48.5 (C-5); 65.9 (C-9b); 121.9 (C-7

Ar); 123.3 (C-8 Ar); 127.9 (C-6 Ar); 128.0 (C-9 Ar); 139.1 (C-5a Ar); 141.8 (C-9a Ar); 177.3 (C-3). Найдено, m/z : 174.0912 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$. Вычислено, m/z : 174.0913.

Получение из соединения **1**. К раствору 160 мг (0.49 ммоль) циклопропана **1** в 0.640 мл MeCN добавляют 68 мг (0.49 ммоль) K_2CO_3 и 161 мкл (1.47 ммоль) бензиламина (**2h**). Реакционную смесь перемешивают в закрытой виае, нагревая на масляной бане при 90°C в течение 35 мин, после чего фильтруют через силикагель с использованием в качестве элюента системы петролейный эфир – EtOAc, 2:1. Фильтрат упаривают при пониженном давлении. Полученные 157 мг остатка растворяют в 11 мл MeOH, добавляют 94 мг (0.044 ммоль) 5% Pd/C, смесь перемешивают в атмосфере H_2 в течение 26.5 ч. Реакционную смесь отфильтровывают через слой целита, промывая MeOH, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Полученные 110 мг сырого продукта растворяют в 1.7 мл EtOH, добавляют 0.6 мл 1 М водного раствора NaOH и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. После подкисляют 1 М HCl до pH 2, экстрагируют EtOAc (3 \times 3 мл), промывают насыщенным раствором NaCl и сушат безводным Na_2SO_4 . Затем растворитель упаривают при пониженном давлении, разбавляют 5 мл хлорбензола, после кипятят в течение 7 ч в колбе с обратным холодильником. Хлорбензол упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 к 1:1). Выход 54 мг (64%).

Диметил-2-[2-(цианометил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат (7). К раствору 1.44 г (4.39 ммоль) циклопропана **1** в 2.2 мл ДМФА добавляют 0.32 г (6.59 ммоль) NaCN. Реакционную смесь перемешивают в закрытой виае, нагревая на масляной бане при 80°C в течение 5 ч, после чего охлаждают, выливают в 25 мл насыщенного раствора NaCl. Водную фазу экстрагируют EtOAc (4 \times 7 мл), промывают насыщенным раствором NaCl (5 \times 10 мл) и сушат безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 8:1 до 2:1). Выход 0.87 г (72%), бесцветное масло, R_f 0.34 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3105, 3007, 3030, 2955, 2849, 2250, 1728, 1438, 1376, 1333, 1284, 1231, 1204, 1133, 1088, 987. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.77 (1H, д. д, $^3J = 9.2$, $^2J = 5.3$, CH_2); 2.30 (1H, д. д, $^3J = 8.0$, $^2J = 5.3$, CH_2); 3.10 (1H, д. д, $^3J = 9.2$, $^3J = 8.0$, CH); 3.33 (3H, с, OCH_3); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.86 (2H, с, CH_2CN); 7.14 (1H, уш. д, $^3J = 7.3$, H Ar); 7.26–7.35 (2H, м, H Ar); 7.48 (1H, уш. д, $^3J = 7.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 18.4; 21.4; 29.9; 36.4; 52.6; 53.3; 117.7; 128.0; 128.2; 128.7 (2C); 131.2; 132.4; 166.8; 169.9. Найдено, m/z : 296.0900 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$. Вычислено, m/z : 296.0893.

(2RS,10bRS)- и (2RS,10bSR)-Метилловый эфир 3-оксо-1,2,3,5,6,10b-гексагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-карбоновой кислоты (8), смесь диастереомеров в соотношении A/B = 55:45. К раствору 227 мг (1.01 ммоль) диметилового эфира 2-[2-(цианометил)фенил]циклопропан-

малоновой кислоты (7) в 9.4 мл MeOH добавляют 122 мг (1.01 ммоль) безводного NiCl₂. Затем при охлаждении на ледяной бане порционно добавляют 320 мг (9.12 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшуюся смесь фильтруют через фильтровальную бумагу, фильтрат разбавляют 7 мл водного раствора ЭДТА. MeOH упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют 7 мл водного раствора ЭДТА. Водную фазу экстрагируют EtOAc (4 × 7 мл) и сушат безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 6 мл диоксана. Полученную смесь нагревают в микроволновом реакторе в закрытой вials при температуре 100°C в течение 7 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента системы петролейный эфир – EtOAc, градиент от 8:1 до 1:1. Выход 42 мг (20%), оранжевое масло, R_f 0.31 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.07–2.12 (1H, м, CH₂ B); 2.30–2.36 (1H, м, CH₂ A); 2.78–2.81 (2H, м, CH₂ A, B); 2.86–2.90 (1H, м, CH₂ A); 2.92–3.01 (3H, м, CH₂ A, B); 3.10–3.16 (2H, м, CH₂ A, B); 3.51–3.53 (1H, д. д., ³J = 9.4, ³J = 2.0, CH₂ B); 3.64–3.68 (1H, м, CH₂ A); 3.76 (3H, с, OCH₃ A); 3.80 (3H, с, OCH₃ B); 4.22–4.29 (2H, м, CH A, B); 4.73–4.76 (1H, м, CH A); 5.00–5.02 (1H, м, CH B); 7.11–7.16 (4H, м, H Ar A), 7.19–7.26 (4H, м, H Ar B). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 28.5 (A, B); 31.6 (A, B); 37.7 (A, B); 49.3 (A); 49.4 (B); 52.7 (A); 52.9 (B); 54.8 (A); 55.8 (B); 124.8 (A); 124.9 (B); 127.0 (A, B); 127.1 (A); 127.2 (B); 129.2 (A, B); 133.4 (B); 133.5 (A); 136.5 (B); 137.0 (A); 167.8 (A); 168.1 (B); 170.2 (A); 170.4 (B). Найдено, m/z: 246.1131 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆NO₃. Вычислено, m/z: 246.1125.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектры высокого разрешения соединений **3a–l**, **4a,b**, **6–8**, а также спектры ¹H–¹³C HSQC соединений **3a,d,k,l**, **6** и спектры ¹H–¹³C HMBC соединений **3a,k**, **6**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 21-73-20095).

Список литературы

- (a) Xia, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9192. (b) Ghosh, A.; Dey, A.; Banerjee, P. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5359. (c) Augustin, A. U.; Werz, D. B. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1528. (d) Ghosh, K.; Das, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 965. (e) Pirenne, V.; Muriel, B.; Waser, J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 227. (f) Sarkar, T.; Das, B. K.; Talukdar, K.; Shah, T. A.; Punniyamurthy, T. *ACS Omega* **2020**, *5*, 26316. (g) Werz, D. B.; Biju, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3385. (h) Singh, P.; Varshnaya, R. K.; Dey, R.; Banerjee, P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1447. (i) Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2189. (j) Tomilov, Yu. V.; Menchikov, L. G.; Novikov, R. A.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 201. (k) Budynina, E. M.; Ivanov, K. L.; Sorokin, I. D.; Melnikov, M. Ya. *Synthesis* **2017**, *49*, 3035. (l) Pagenkopf, B. L.; Vemula, N. Eur. *J. Org. Chem.* **2017**, 2561. (m) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655. (n) Novikov, R. A.; Tomilov, Y. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 1. (o) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504.
- (a) Varshnaya, R. K.; Singh, P.; Kaur, N.; Banerjee, P. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1267. (b) Xu, L.; Yang, Q.; Zhong, S.; Li, H.; Tang, Y.; Cai, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9016. (c) Suh, C. W.; Kwon, S. J.; Kim, D. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1334. (d) Liu, P.; Cui, Y.; Chen, K.; Zhou, X.; Pan, W.; Ren, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2517. (e) Ma, W.; Fang, J.; Ren, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4180. (f) Wang, Z.; Chen, S.; Ren, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4184. (g) Zhu, J.; Liang, Y.; Wang, L.; Zheng, Z.-B.; Houk, K. N.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6900. (h) Zhu, W.; Fang, J.; Liu, Y.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2032. (i) Wang, Z.; Ren, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5682. (j) Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215.
- (a) Cui, Y.; Ren, J.; Lv, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9189. (b) Augustin, A. U.; Sensse, M.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14293. (c) Zhu, W.; Ren, J.; Wang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3561. (d) Ren, J.; Bao, J.; Ma, W.; Wang, Z. *Synlett* **2014**, 2260. (e) Wang, Z. *Synlett* **2012**, 2311.
- (a) Fadeev, A. A.; Makarov, A. S.; Ivanova, O. A.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 737. (b) Andreev, I. A.; Ratmanova, N. K.; Augustin, A. U.; Ivanova, O. A.; Levina, I. I.; Khrustalova, V. N.; Werz, D. B.; Trushkov, I. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 7927. (c) Wang, D.; Zhao, J.; Chen, J.; Xu, Q.; Li, H. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 2032. (d) Ivanova, O. A.; Andronov, V. A.; Vasin, V. S.; Shumsky, A. N.; Rybakov, V. B.; Voskressensky, L. G.; Trushkov, I. V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7947. (e) Ivanov, K. L.; Bezzubov, S. I.; Melnikov, M. Ya.; Budynina, E. M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3897.
- (a) Xiao, J.-A.; Peng, H.; Liang, J.-S.; Meng, R.-F.; Su, W.; Xiao, Q.; Yang, H. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13369. (b) Unnava, R.; Chahal, K.; Reddy, K. R. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6025. (c) Sahu, A. K.; Biswas, S.; Bora, S. K.; Saikia, A. K. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 12456.
- (a) Luo, W.; Sun Z.; Fernando, E. H. N.; Nesterov, V. N.; Cundari, T. R.; Wang, H. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8285. (b) Li, S. K.; Huang, L. L.; Lv, Y. D.; Feng, H. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1432. (c) Das, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11554. (d) So, S. S.; Auvil, T. J.; Garza, V. J.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 444.
- (a) Boichenko, M. A.; Plodukhin, A. Yu.; Shorokhov, V. V.; Lebedev, D. S.; Filippova, A. V.; Zhokhov, S. S.; Tarasenko, E. A.; Rybakov, V. B.; Trushkov, I. V.; Ivanova, O. A. *Molecules* **2022**, *27*, 8468. (b) Akaev, A. A.; Melnikov, M. Ya.; Budynina, E. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9795. (c) Martin, M. C.; Patil, D. V.; France, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3030. (d) Badarinarayana, V.; Mahmud, H.; Lovely, C. J. *Heterocycles* **2017**, *95*, 1082. (e) Gratia, S.; Mosesohn, K.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5320. (f) Chen, Y.; Cao, W.; Yuan, M.; Wang, H.; Ding, W.; Shao, M.; Xu, X. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3346.
- Han, J.-Q.; Zhang, H.-H.; Xu, P.-F.; Luo, Y.-C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5212.
- Das, B. K.; Pradhan, S.; Punniyamurthy, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8083.
- (a) Singh, P.; Kaur, N.; Banerjee, P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3393. (b) Karmakar, R.; Suneja, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.*

- 2016**, 18, 2636. (c) Afanasyev, O. I.; Tsygankov, A. A.; Usanov, D. L.; Chusov, D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5968. (d) Xia, Y.; Lin, L.; Chang, F.; Liao, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 12228. (e) Xia, Y.; Liu, X.; Zheng, H.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 227. (f) Nambu, H.; Fukumoto, M.; Hirota, W.; Yakura, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4012. (g) Zhang, Z.; Zhang, W.; Li, J.; Liu, Q.; Liu, T.; Zhang, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11226. (h) Jacoby, D.; Celerier, J. P.; Haviari, G.; Petit, H.; Lhomme, G. *Synthesis* **1992**, 884.
11. (a) Lin, H.; Long, J. Z.; Roche, A. M.; Svensson, K. J.; Dou, F. Y.; Chang, M. R.; Strutzenberg, T.; Ruiz, C.; Cameron, M. D.; Novick, S. J.; Berdan, C. A.; Louie, S. M.; Nomura, D. K.; Spiegelman, B. M.; Griffin, P. R.; Kamenecka, T. M. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 3224. (b) Shultz, M.; Fan, J.; Chen, C.; Cho, Y. S.; Davis, N.; Bickford, S.; Buteau, K.; Cao, X.; Holmqvist, M.; Hsu, M.; Jiang, L.; Liu, G.; Lu, Q.; Patel, C.; Suresh, J. R.; Selvaraj, M.; Urban, L.; Wang, P.; Yan-Neale, Y.; Whitehead, L.; Zhang, H.; Zhou, L.; Atadja, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4909. (c) Müller, A.; Höfner, G.; Renukappa-Gutke, T.; Parsons, C. G.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5795. (d) Van Goethem, S.; Van der Veken, P.; Dubois, V.; Soroka, A.; Lambeir, A.-M.; Chen, X.; Haemers, A.; Scharpé, S.; De Meester, I.; Augustyns, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4159. (e) Van der Veken, P.; Soroka, A.; Brandt, I.; Chen, Y.-S.; Maes, M.-B.; Lambeir, A.-M.; Chen, X.; Haemers, A.; Scharpé, S.; Augustyns, K.; De Meester, I. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5568. (f) Hamprecht, D.; Micheli, F.; Tedesco, G.; Checchia, A.; Donati, D.; Petrone, M.; Terreni, S.; Wood, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 428. (g) Jiang, W.-T.; Chen, Y.-S.; Hsu, T.; Wu, S.-H.; Chien, C.-H.; Chang, C.-N.; Chang, S.-P.; Lee, S.-J.; Chen, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 687. (h) Kukkola, P. J.; Bilci, N. A.; Ikler, T.; Savage, P.; Shetty, S. S.; DelGrande, D.; Jeng, A. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1737. (i) Berger, D.; Citarella, R.; Dutia, M.; Greenberger, L.; Hallett, W.; Paul, R.; Powell, D. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2145. (j) Kapples, K. J.; Shutske, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1335.
12. Dias, D. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3694.
13. Guest, M.; Mir, R.; Foran, G.; Hickson, B.; Necakov, A.; Dudding, T. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 13997.
14. Thapa, P.; Corral, E.; Sardar, S.; Pierce, B. S.; Foss, F. W., *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1025.
15. Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A. V.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Tetrahedron* **2020**, 76, 131031.
16. Alajarin, M.; Egea, A.; Orenes, R.-A.; Vidal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10275.