

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



**НЕЧАЕВ
ИЛЬЯ ВАСИЛЬЕВИЧ**

**1-ГИДРОКСИИНДОЛИЗИНЫ.
СВОЙСТВА И СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор	5
1.1. Индолизины. Применение и нахождение в природе	5
1.2. Методы синтеза индолизинов	7
1.3. Индолизины с –OR группами в пиррольном цикле	10
1.3.1. Получение 3-оксииндолизинов	10
1.3.2. Получение 2-оксииндолизинов	12
1.3.3. Получение 1-оксииндолизинов	15
1.3.4. Получение 1-гидроксииндолизинов	19
1.4. Индолизины с гидроксигруппой в пиридиновом цикле	23
1.5. Химические свойства индолизинов	24
1.5.1. Протонирование и реакции с электрофильными реагентами	24
1.5.2. Металлирование и реакции кросс-сочетания индолизинов	26
1.5.3. Индолизины в реакциях циклоприсоединения	31
1.5.4. Подвижность карбонильных групп в положениях C1/C3 индолизинов	32
1.5.5. Восстановление индолизинов	33
1.5.6. Окисление индолизинов	35
1.5.7. Фотоиндуцированное окисление индолизинов	38
1.5.8. Окислительные превращения гидрокси- и аминоиндолизинов	40
Глава 2. Обсуждение результатов	47
2.1. Трехкомпонентная реакции 3,3-дифторциклопропенов пиридинов и тетразинов	47
2.1.1. Индолизин-1-ол <i>in situ</i> : ключевой интермедиат трехкомпонентной реакции	52
2.1.2. Реакция индолизин-1-олов <i>in situ</i> с тетразинами; Возможности и ограничения	55
2.2. Димеризация C3-незамещенного индолизин-1-ола	60
2.3. Реакция индолизин-1-олов <i>in situ</i> с тиюфенолами	62
2.3.1. Окислительная рециклизация 3-(2-гидроксифенилсульфанил)- индолизин-1-ола	67
2.4. Реакция индолизин-1-олов <i>in situ</i> с TEMPO; Синтез 3-оксо-3H- индолизиний-1-олатов	69
2.5. Реакции индолизин-1-олов <i>in situ</i> с акцепторами Михаэля	71

2.5.1. Реакция аэробного дегидрирования С3-замещенных индолизин-1-олов.....	72
2.6. Реакции 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов с <i>N</i> -нуклеофилами	76
2.6.1. Реакция 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимида с первичным амином; Образование индолизин-1,5-диона	80
2.6.2. Реакции 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов с гидразином и гидроксиламином; Синтез 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов	82
2.6.3. Реакции 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов с <i>S</i> - и <i>P</i> -нуклеофилами	85
2.6.4. 3-(1-Ацетоксииндолизин-3-ил)-сукцинимиды в качестве управляемой ковалентной ловушки	88
2.7. Реакции индолизин-1-олов <i>in situ</i> с тозилокситропонами	89
2.8. Цветовые переходы индолизин-1-олов	92
2.9. Реакции индолизин-1-олов <i>in situ</i> с <i>N</i> -электрофилом; Синтез и окисление азосоединений	93
2.10. Окислительная реакция индолизин-1-олов <i>in situ</i> и анилинов; Синтез (<i>E</i>)-3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизиний-1-олатов.....	97
2.10.1. Механизм окислительной реакции индолизин-1-олов и анилинов	104
2.11. Оптические свойства (<i>E</i>)-3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизиний-1-олатов	107
2.12. Химические свойства (<i>E</i>)-3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизиний-1-олатов; Реакции по С5-положению	109
2.13. С5-Оксигенирование (<i>E</i>)-3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизиний-1-олатов; Синтез индолизин-1,5-дионов	113
2.14. Внутримолекулярная реакция (<i>E</i>)-3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизиний-1-олата по С3 положению; Кинетический и термодинамический контроль	115
2.15. Реакция (<i>E</i>)-3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизиний-1-олата по С7-положению	116
Выводы.....	119
Приложение.....	120
TMSCF ₃ как источник дифторкарбена; Синтез 3,3-дифторциклопропенов.....	120
Глава 3. Экспериментальная часть	123
Список литературы.....	241

Введение

Исследование гетероароматических соединений является важнейшей областью органической химии, где каждый класс гетероциклов обладает собственными уникальными свойствами.

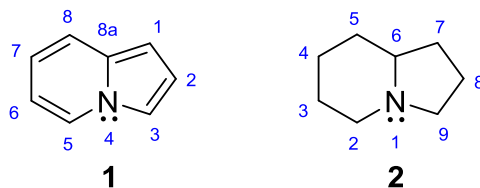
Индолизины представляют собой простейшие незаряженные 10-π электронные системы с узловым атомом азота. Благодаря своей уникальной структуре, они вызывают возрастающий интерес в химии красителей, а являясь изомерами индола – представляют ценность в медицинской химии. Методы синтеза индолизинов из солей *N*-алкилпиридиния были разработаны еще в начале XX века. Так, классический метод Чичибабина или реакция [3+2] циклоприсоединения алкенов и алкинов к илидам пиридиния позволяют получать производные индолизинов с электроноакцепторными группами в пиррольном цикле. Индолизины с электронодонорными группами более сложны в получении и успехи в их синтезе были достигнуты во многом благодаря развитию металлокомплексного катализа. Тем не менее, некоторые производные индолизина остаются практически не изученными. К таковым, в частности, относятся индолизин-1-олы, сведения о методах получения и реакционной способности которых весьма ограничены. Однако даже малочисленные публикации об этом типе соединений дают основание полагать, что изучение их химии имеет большие перспективы. Таким образом, разработка простых и эффективных методов синтеза индолизин-1-олов является, безусловно, актуальным направлением фундаментальной органической химии, успехи в котором могут открыть перспективы для их практического применения.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Индолизины. Применение и нахождение в природе

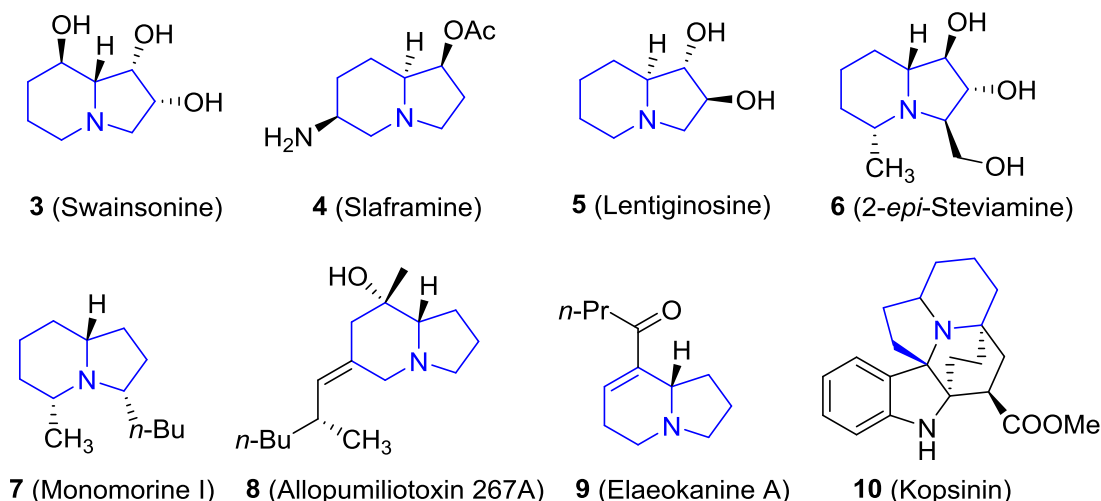
Индолизины — ароматические соединения изомерные индолу и содержащие π -избыточный пиррольный цикл, конденсированный с π -дефицитной пиридиновой системой (Рис 1).

Рис 1. Структура и нумерация атомов индолизина 1 и индолизидина 2.



В ранней литературе индолизин назывался пирроколином или пириндолом, и впервые был получен Шольцом из пиколина и уксусного ангидрида [1–3]. Полностью насыщенный вариант индолизина, 1-азабицикло[4.3.0]нонан 2 (имеющий также тривиальные названия: индолизидин или дельта-коницеин) образует структурную основу различных природных алкалоидов (Рис. 2).

Рис. 2. Природные индолизидиновые алкалоиды.

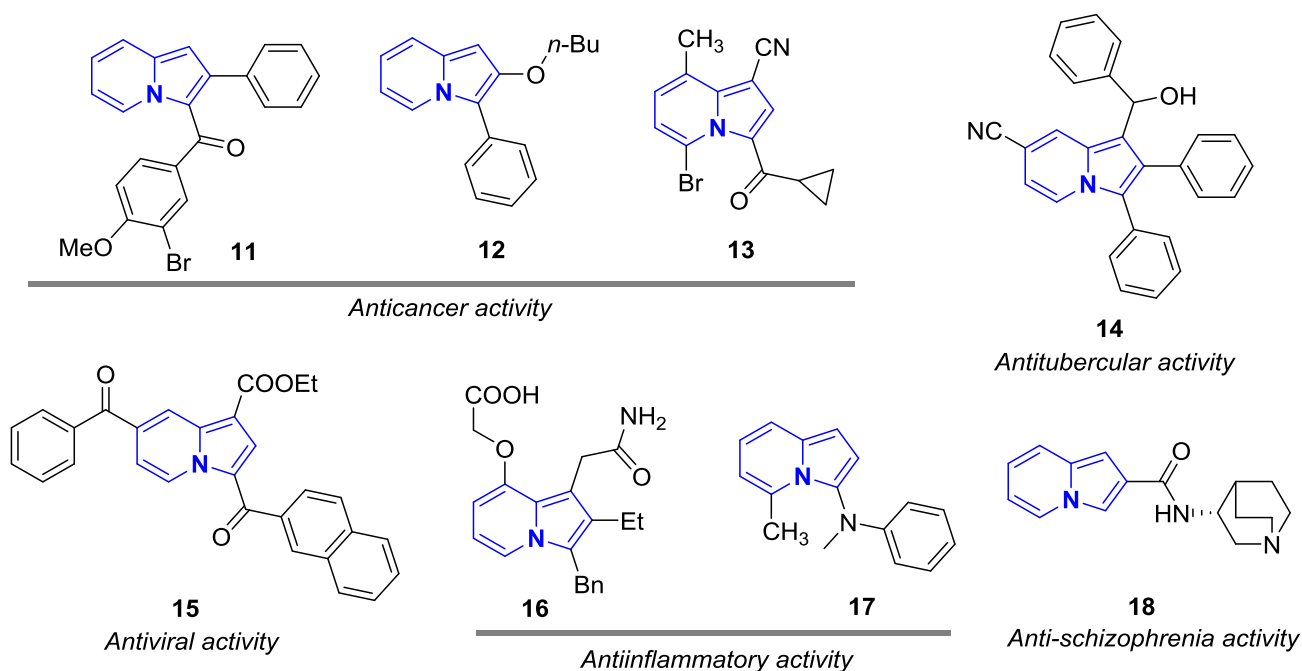


Типичными представителями являются алкалоиды растений: свайнсонин 3, слафрамин 4, лентигинозин 5, стевиамин 6, элеоканин 9 и др. Мономорин 7 является феромоном муравьёв *Monomorium pharaonis* [4], а группа

пумилиотоксинов (8 и др.) найдена в кожных покровах ядовитых лягушек *Dendrobates pumilio* [5]. Разнообразно аннелированный фрагмент индолизидина 2 просматривается в структурах и более сложных алкалоидов, таких как копсинин 10 [6]. В природе, биосинтез простых алкалоидов индолизидина (2, 4) происходит из L-лизина [7].

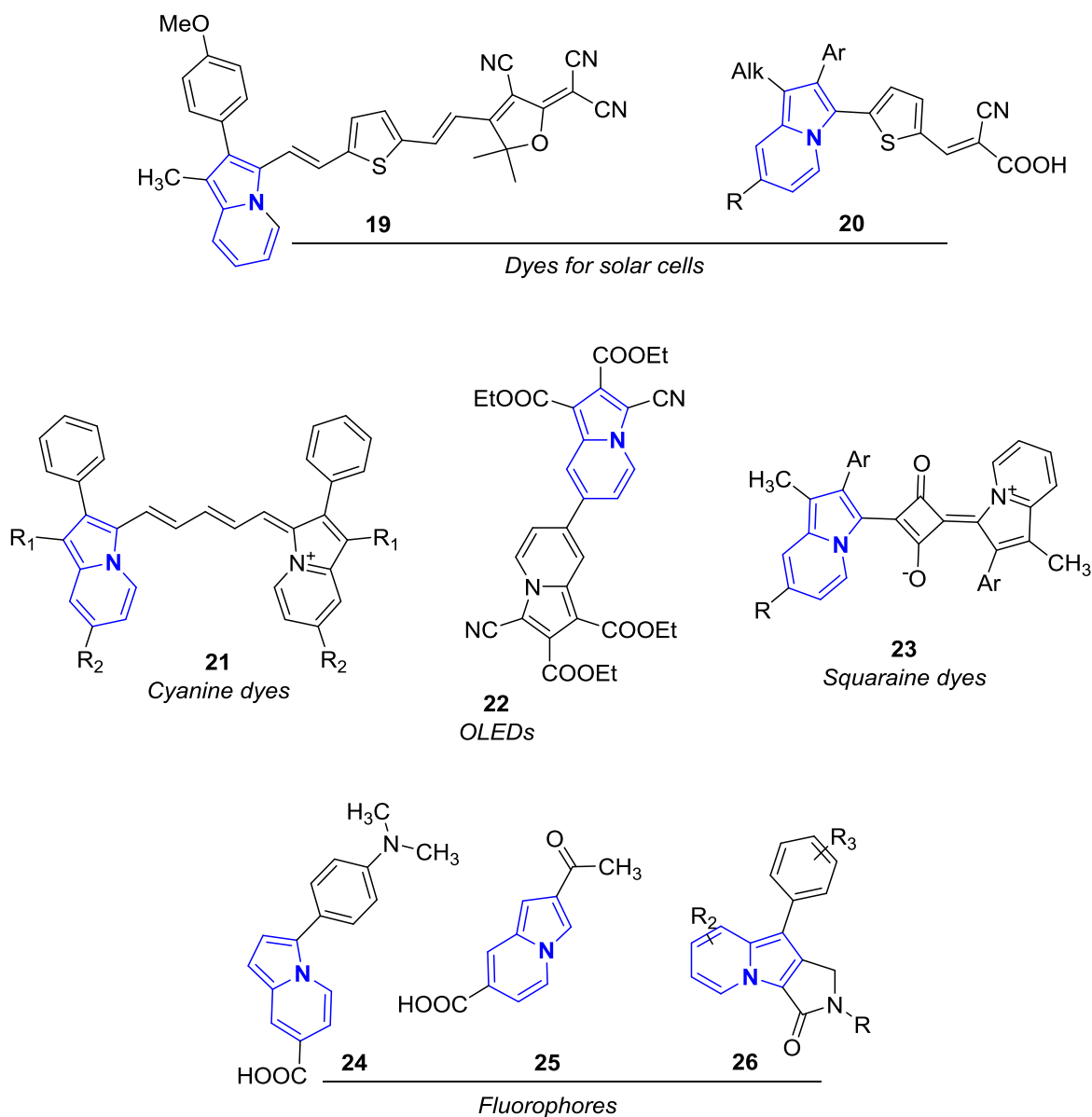
В то же время полностью ненасыщенное ядро индолизидина 1 (как и большинства других гетероциклов с узловым атомом азота) не распространено в природе. Несмотря на то, что спектр биологической активности природных индолизидинов и синтетических индолизинов весьма широк [8–11] (Рис. 3), в настоящее время отсутствуют лекарственные препараты на их основе [12].

Рис. 3. Структуры некоторых синтетических биологически активных индолизинов.



Благодаря уникальным особенностям электронного распределения, индолизины находят широкое применение в дизайне флуоресцентных сенсоров [13–16], красителей [17–20], сенсibilизаторов солнечных батарей [21–23] и органических светодиодов [24] (Рис 4). Незамещенный индолизин уже сам по себе обладает синей флуоресценцией. Сообщалось о кристаллохромном эффекте простых представителей ряда данных гетероциклов [25].

Рис. 4. Структуры некоторых красителей, основанных на ядре индолизина.

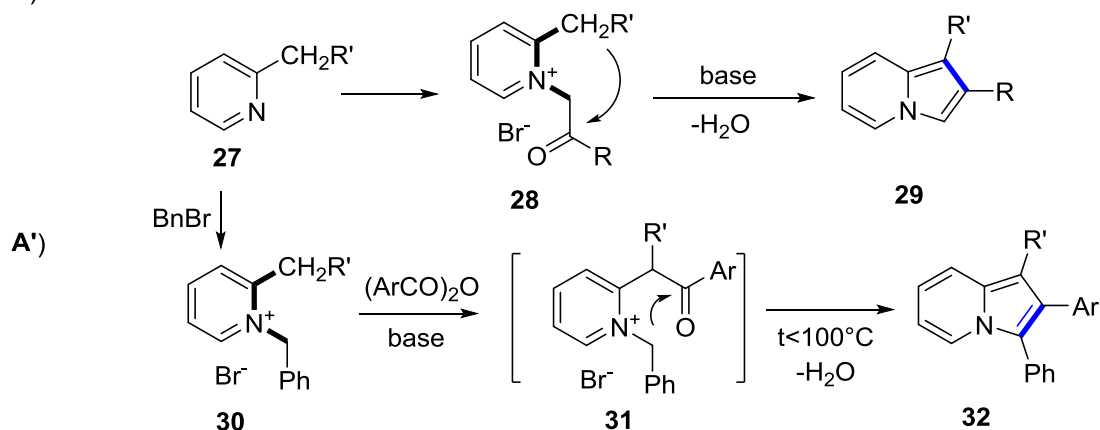


1.2. Методы синтеза индолизинов

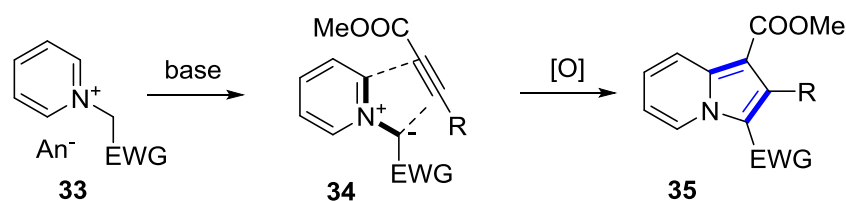
Множество обзоров посвящено синтезу индолизинов [11, 26–28], и синтетическая методология постоянно расширяется. Большинство способов использует аннелирование пиррольного кольца к пиридинам, ввиду большей доступности пиридиновых (а не пиррольных) прекурсоров. Дополнительным фактором является высокая реакционная способность пиридиновых солей: легкость депротонирования алкильных заместителей (при атомах N1, C2/C6) используется в классических подходах к построению индолизинов (**Схема 1**).

Схема 1. Классические методы синтеза индолизинов.

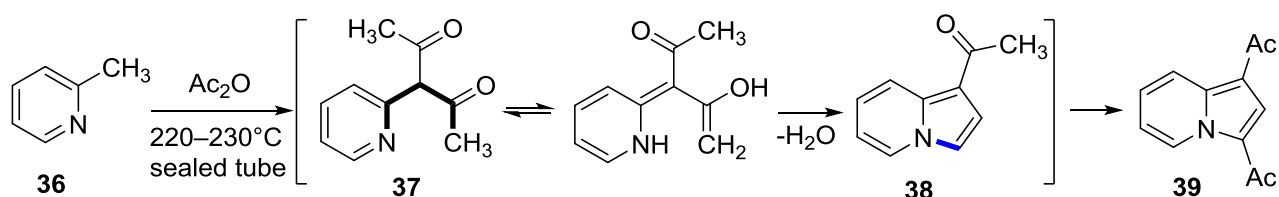
A) Chichibabin method



B) 1,3-dipolar cycloaddition



C) Scholtz method



Метод Чичибабина (A) состоит в кватернизации 2-алкилпиридинов **27** α -галогенкарбонильным соединением с последующей циклизацией пикколиниевой соли **28** [29, 30]. По сути аналогичным является способ получения индолизинов из *N*-бензил-2-алкилпиридиниевых солей **30** [31]. Другим популярным методом является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения (B). В реакцию с илидом пиридиния **34** вступают как алкины [32], так и алкены с электроноакцепторными заместителями [9]. Химии илидов пиридиния, в частности в приложении к синтезу индолизинов, посвящен обзор [33]. Метод Шольтца (C) состоит в обработке 2-пиколина **36** уксусным ангидридом при нагревании [2, 3], и скорее имеет историческую ценность. В довольно жестких условиях реакции Шольтца, 1-ацетилиндолизин **38** ацилируется далее, по реакционноспособному положению

СЗ. 1,3-Диацетилиндолизин **39** способен легко утрачивать ацетильные группы при кислотном гидролизе, превращаясь при этом в простейший индолизин.

Современные методы синтеза индолизинов изобилуют своим разнообразием и включают мультикомпонентные и каскадные реакции, а также широко используют катализ. В качестве примера, каскадная реакция **40**→**41** приведена на **схеме 2** [34], а мультикомпонентный синтез 1-аминоиндолизинов **42** с применением катализа – на **схеме 3** [35].

Схема 2. Каскадный процесс в синтезе индолизинов.

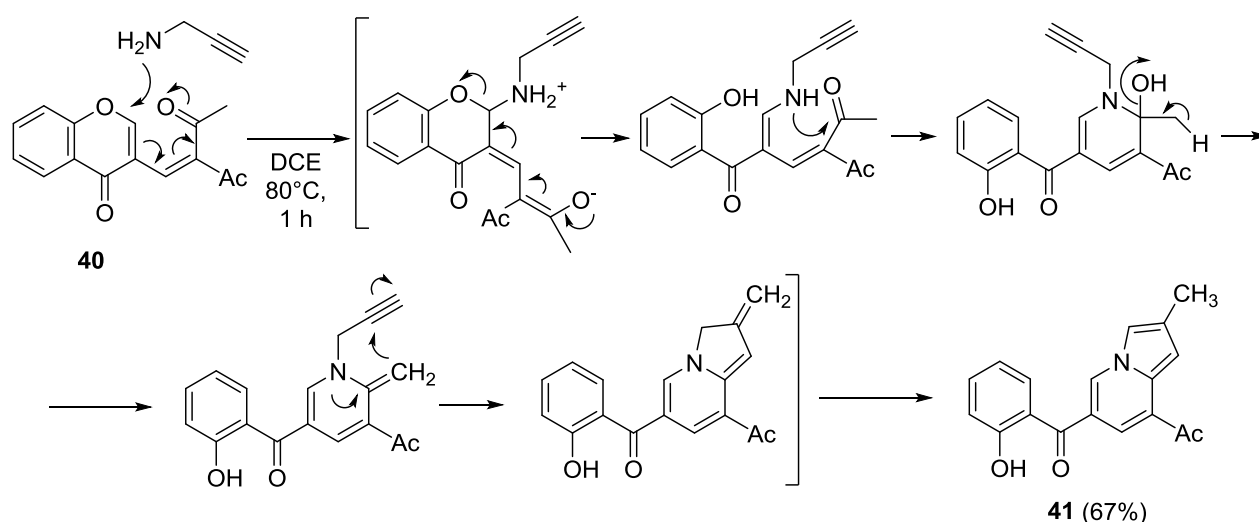
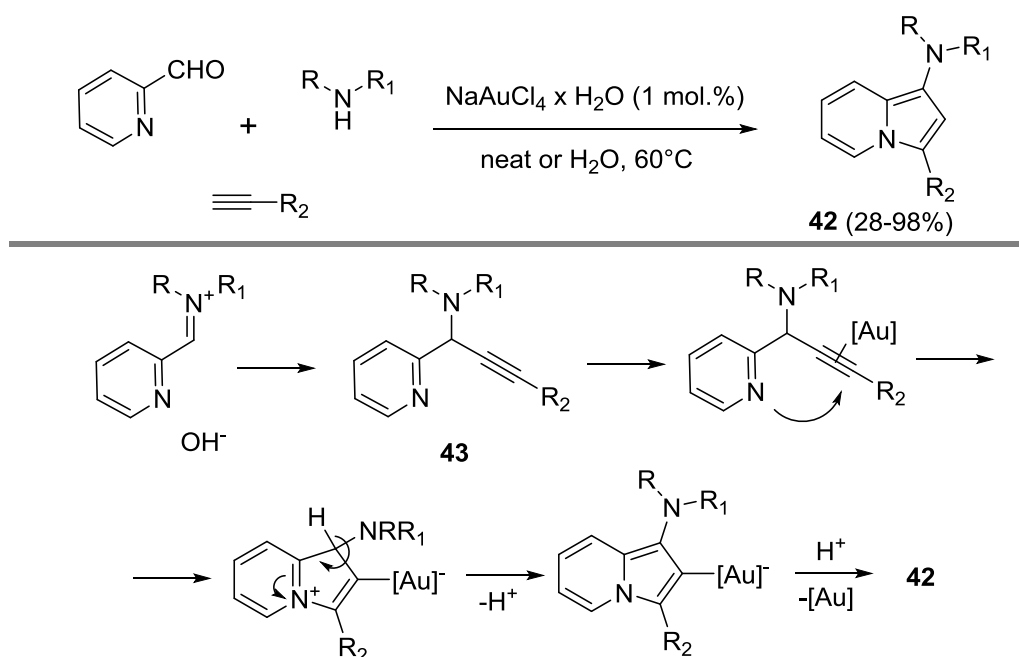


Схема 3. Мультикомпонентный подход к синтезу 1-аминоиндолизинов на основе золото-катализируемой циклоизомеризации.



Механизм образования **42** включает циклоизомеризацию 2-пропаргилпиридинов **43** и, как будет показано далее, такой подход обладает достаточно высокой общностью и эффективностью.

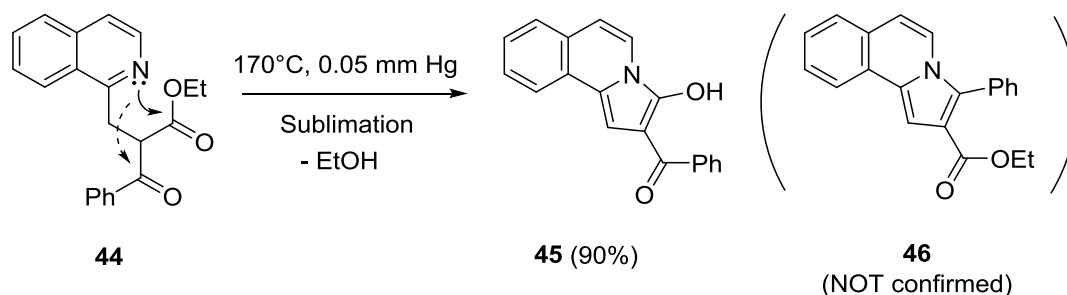
1.3. Индолизины с –OR группами в пиррольном цикле

Ниже будут рассмотрены методы синтеза индолизинов с –OR заместителями в пиррольном цикле. В подавляющем большинстве случаев $R \neq H$, что обусловлено пониженной стабильностью индолизинов с незащищенной гидроксигруппой в пиррольном кольце. Редкие примеры полученных (1/2/3)-гидроксииндолизинов обычно имеют в молекуле дополнительные электроноакцепторные группы в качестве стабилизирующего “противовеса”.

1.3.1. Получение 3-оксииндолизинов

Методы синтеза 3-оксииндолизинов весьма немногочисленны, а *O*-незащищенные представители – неустойчивы. Еще в начале 50-х годов, в своей работе, Годфрей и Бокельхейл, пытаясь синтезировать 3-фенилпирроло[2,1-*a*]изохинолин **46** (Схема 4), отмечали нестибильность неожиданно полученного ими пирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-ола **45** [36].

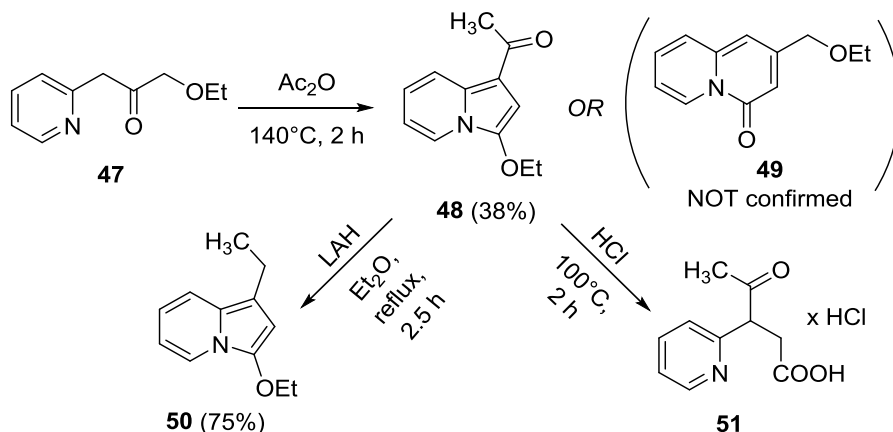
Схема 4. Ранний пример синтеза бензаннелированного 1-гидроксииндолизина.



Строение продукта **45**, представляющего собой красное кристаллическое вещество, подтверждалось на основании ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Конроу, Фульмер и Леонард изучали поведение пиколина **47** в условиях реакции Шольтца [37] (Схема 5).

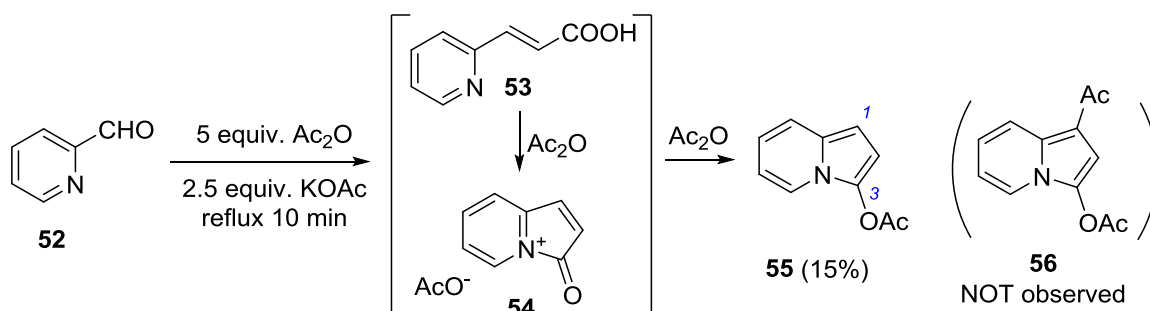
Схема 5. Синтез 1-ацетил-3-этоксииндолизина по реакции Шольтца.



Структура полученного 3-этоксииндолизина **48** устанавливалась с помощью элементного анализа, а так же спектральными (ИК, УФ), и химическими методами. При этом альтернативный изомер (хинолизинон **49**) не подтверждался.

В работе Э. Пойалы [38], изучавшего конденсацию пиридин-2-альдегида **52** с уксусным ангидридом по реакции Перкина, был выделен 3-ацетоксииндолизин **55** с низким выходом (Схема 6).

Схема 6. Реакция пиридин-2-альдегида с уксусным ангидридом. Синтез 3-ацетоксииндолизина.

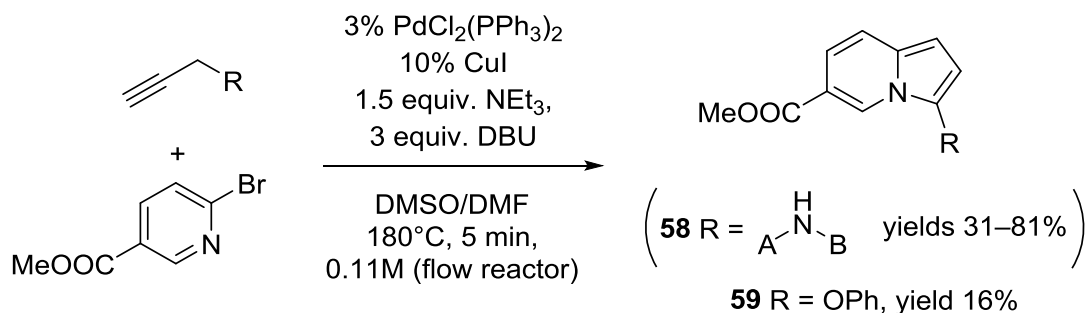


При увеличении времени реакции, 3-ацетоксииндолизин **55** исчезал из реакционной смеси, разрушаясь или вступая в побочные реакции. На удивление, 3-ацетоксииндолизин **55** не ацетилировался по положению С1 в условиях избытка Ac_2O , хотя 3-метилиндолизин легко ацилируется по этому положению [39].

Современные методы синтеза 3-оксииндолизинов, обеспечивающие достаточную общность и препаративную значимость, практически отсутствуют. В работе [40], посвященной получению 3-аминоиндолизинов **58** из 2-бромпиридинов и пропаргиламинов (Схема 7), при расширении охвата реакции и

замене *N*-пропаргиламина на *O*-пропаргилфенол, 3-феноксииндолизин **59** был получен с посредственным выходом.

Схема 7. Применение методологии синтеза 3-аминоиндолизинов к получению 3-феноксииндолизинов.



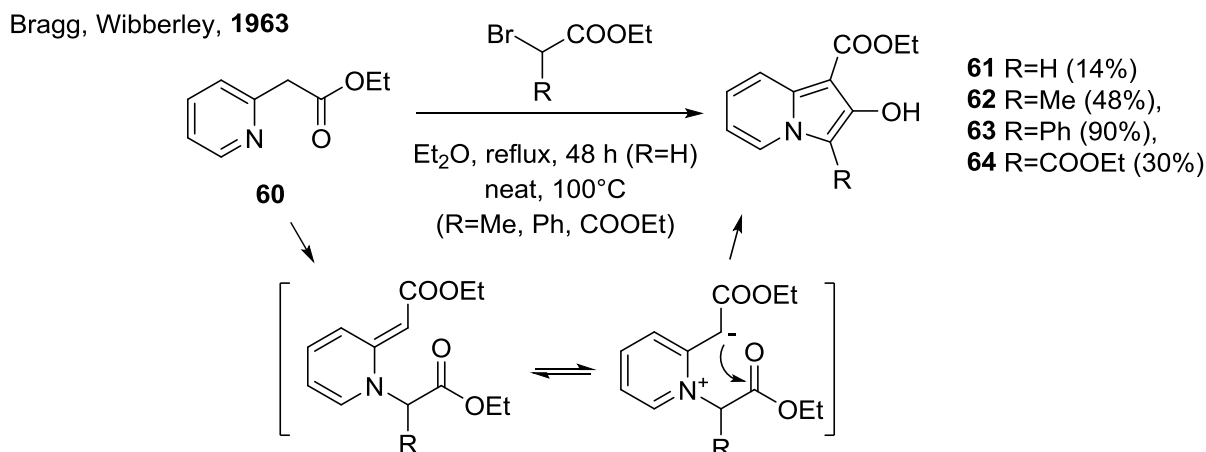
Простые алкины (например, гексин) в этом случае вообще не приводили к образованию индолизинов.

Дополнительный метод получения 3-оксииндолизинов будет отображен в разделе 1.3.4 (см. **схема 21**), посвященном 1-оксииндолизинам.

1.3.2. Получение 2-оксииндолизинов

В отличие от 3-оксииндолизинов, 2-изомеры синтетически более доступны. Брэгг и Уибберли, изучая взаимодействия этил 2-(пиридин-2-ил)ацетата **60** с α -бромэфирами, первыми сообщили об образовании 2-гидроксииндолизинов [41] (**Схема 8**).

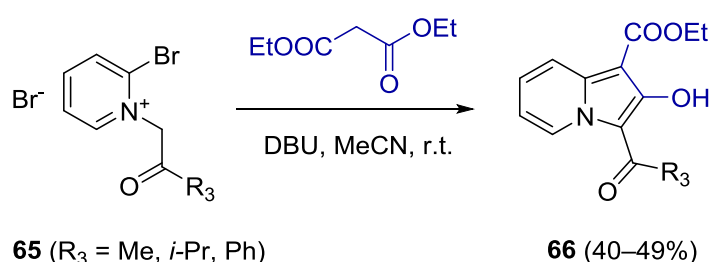
Схема 8. Ранний синтез 2-гидроксииндолизина.



Хотя в основе образования продуктов **61–64** лежит конденсация типа Дикмана, ведущая к замыканию пятичленного цикла, определенная параллель с методом Чичибабина видна невооруженным глазом. Индолизин-2-олы **61–64** давали окрашенные реакции с хлоридом железа, что не наблюдалась для соответствующих *O*-ацетильных производных. Несколько позже, Боуерс и Браун [42] описали природу неустойчивости индолизин-2-ола **62** (см. **Схема 50**).

Ньюгент и Мерфи изучали реакции 2-галогенпиридиновых солей **65** с 1,3-дикарбонильными соединениями [43]. При использовании диэтилмалоната авторы получили несколько примеров индолизин-2-олов **66** (**Схема 9**).

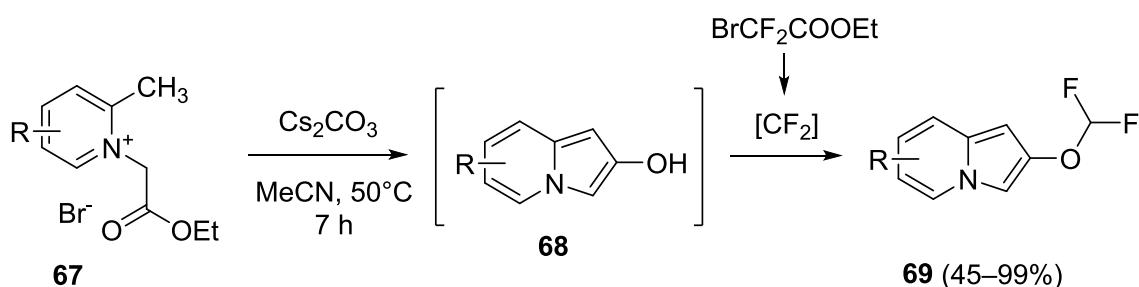
Схема 9. Синтез 2-гидроксииндолизинов из 2-бромпиридиновых солей и диэтилмалоната.



Авторы исследовали условия реакции (основания, растворители, температура) и показали решающую роль DBU для оптимального протекания процесса.

Часто современные подходы к 2-оксииндолизиновым близки к классическим. В 2020 г. Гуо и Вонг описали синтез 2-(дифторметокси)индолизинов **69** из 2-пиколиновых солей **67** и этил-2-бром-2,2-дифторацетата [44] (**Схема 10**).

Схема 10. Синтез 2-(дифторметокси)индолизинов.

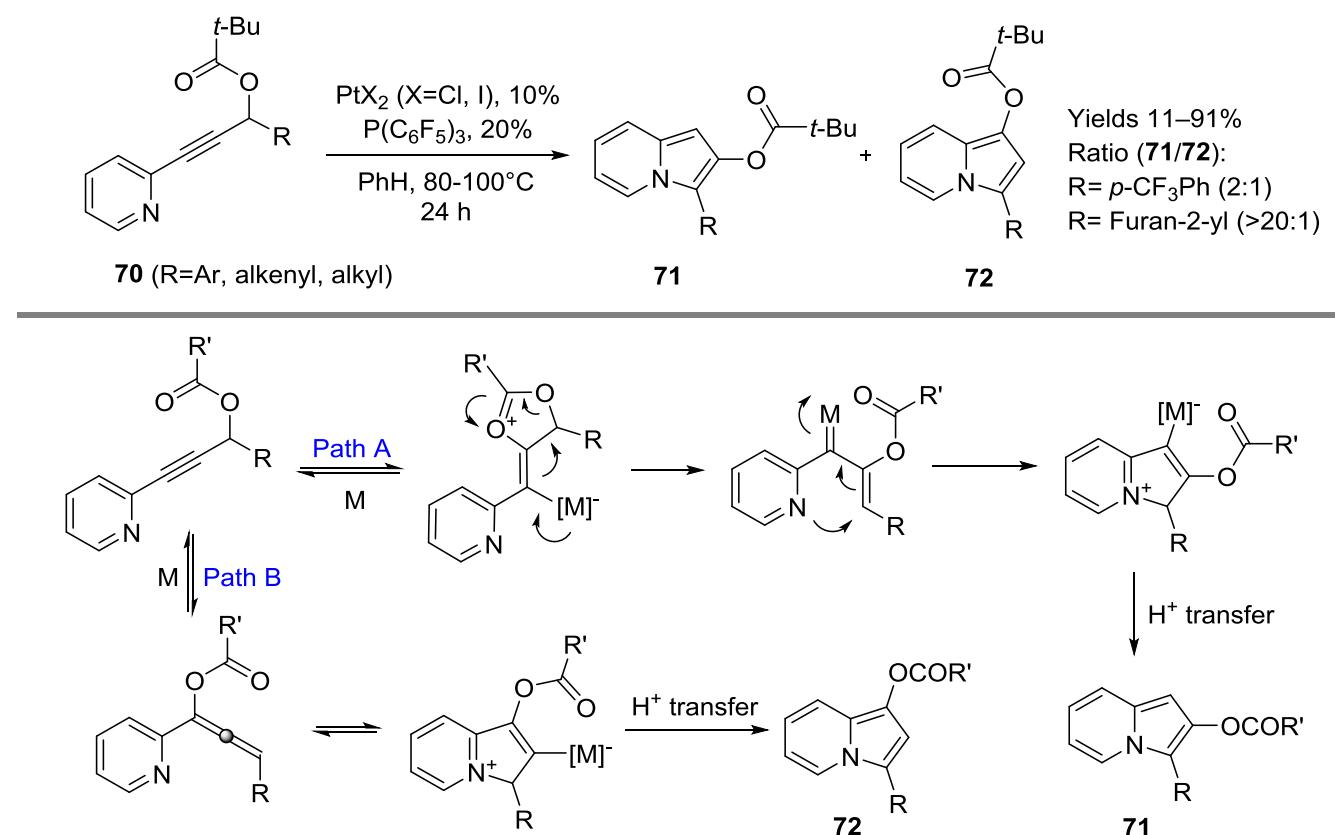


Использование этилбромдифторацетата в присутствии основания (Cs_2CO_3 , DBU и др.) является распространенным методом дифторметилирования, протекающего

через образование дифторкарбена CF_2 [45, 46]. Так, присутствующий в реакционной среде дифторкарбен перехватывался промежуточными индолизин-2-олами **68**, приводя к образованию соответствующих дифторметилловых эфиров **69**, выделенных с высокими выходами.

В начале 21-го века произошел ренессанс металл-катализируемых реакций циклоизомеризации пропаргиловых эфиров, впервые разработанных Олофом и сотрудниками и Ротенстрочем [47, 48]. Данный подход нашел применение в синтезе оксииндолизинов. В 2007 г. Сапронг и Хардин сообщили о получении 2-ацетоксииндолизинов **26** при циклоизомеризации пиридин-содержащих пропаргиловых эфиров **70** в присутствии простых комплексов платины [49] (Схема 11).

Схема 11. Синтез пивалоилоксииндолизинов из пиридин-содержащих пропаргиловых эфиров. Механизм циклоизомеризации.



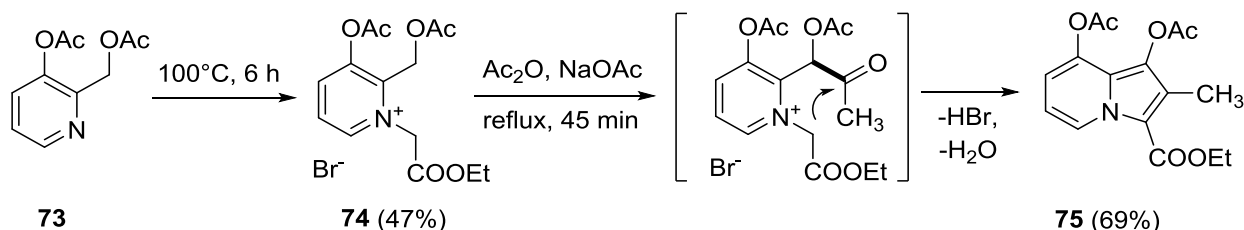
Изомерные 1-ацетоксииндолизины **72** образовывались в качестве минорных продуктов реакции. Происхождение и соотношение изомеров объясняется

механизмом циклоизомеризации, где 5-экзо направление (путь **A**) превалирует над 6-эндо направлением (путь **B**). Примечательно, что соотношение продуктов реакции **71/72** определяется электронными эффектами заместителя R, а так-же противоионом в соли платины. Замена пивалоил-группы в исходном эфире **70** на более электронодонорную (4-метоксибензоильную) несколько изменяло соотношение изомеров в сторону образования 2-оксииндолизинов **71**.

1.3.3. Получение 1-оксииндолизинов

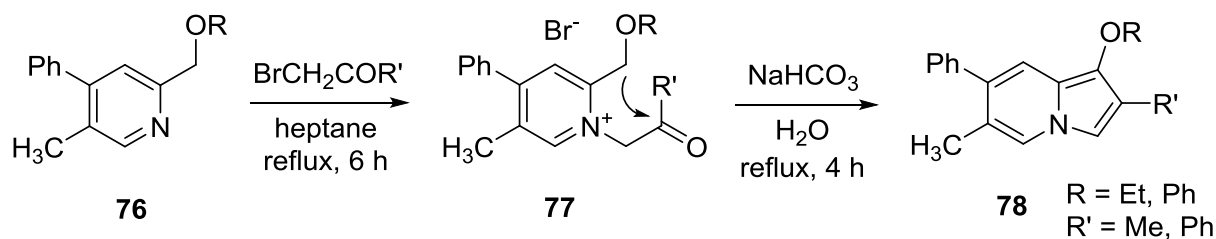
В 70-е годы ряд авторов, широко исследовавший химию индолизинов, сообщали о получении *O*-функционализированных индолизин-1-олов. Дэйнис, используя обнаруженное преимущество системы Ac₂O/NaOAc перед Ac₂O/NEt₃ в синтезе индолизинов из пиколиниевых солей, получил 1,8-диацетоксииндолизин **75** из 3-ацетокси-2-ацетоксиметилпиридина **73** [50] (схема 12).

Схема 12. Синтез 1-ацетоксииндолизинов из 2-ацетоксиметилпиридина.



В то же время Простаков и Бактибаев [51] синтезировали несколько примеров 1-этокси- и 1-феноксииндолизинов **78**, используя метод Чичибабина (Схема 13).

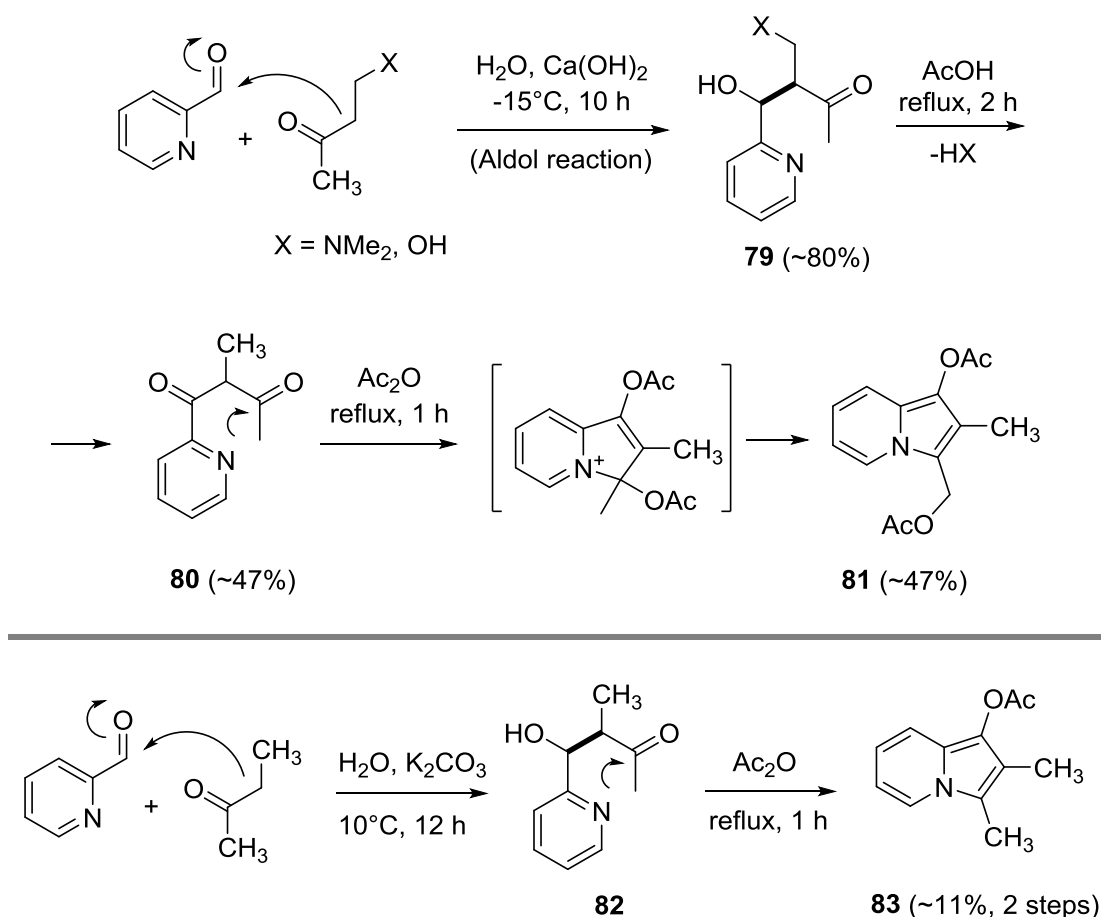
Схема 13. Синтез C3-незамещенных 1-алкокси и 1-феноксииндолизинов.



Полученные соединения были охарактеризованы температурой плавления, ИК спектрами и элементным анализом. Авторы отметили окраску продуктов и их неустойчивость на свету. Схожей светочувствительностью обладают и простые 2-метилиндолизины ($R'=Me$) с незамещенными положениями C1/C3.

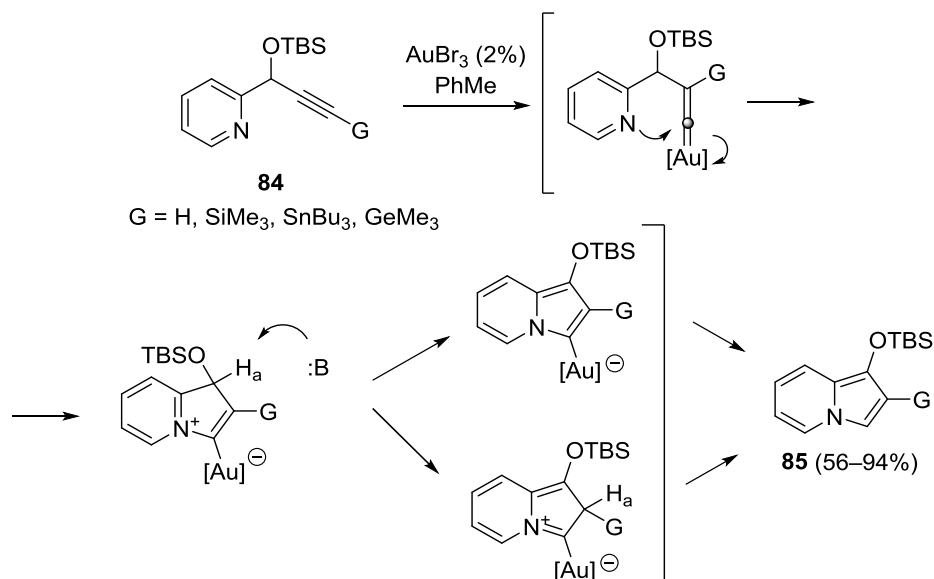
В серии работ, Э. Пойяла, основываясь на альдольной реакции пиридин-2-альдегида с кетонами, описал получение 1-ацетоксииндолизинов **81**, **83** и некоторые их свойства [52] (схема 14).

Схема 14. Циклизация 1-(пиридин-2-ил)бутан-1,3-диона **80** и 4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)бутан-2-она **82** в синтезе 1-ацетоксииндолизинов.



В середине 2000-х, когда развитие металлокомплексного катализа плотно вошло в арсенал синтетических методов в органической химии, Серёгин и Геворгян [53] обнаружили удобный метод синтеза 1-оксииндолизинов **85** (Схема 15).

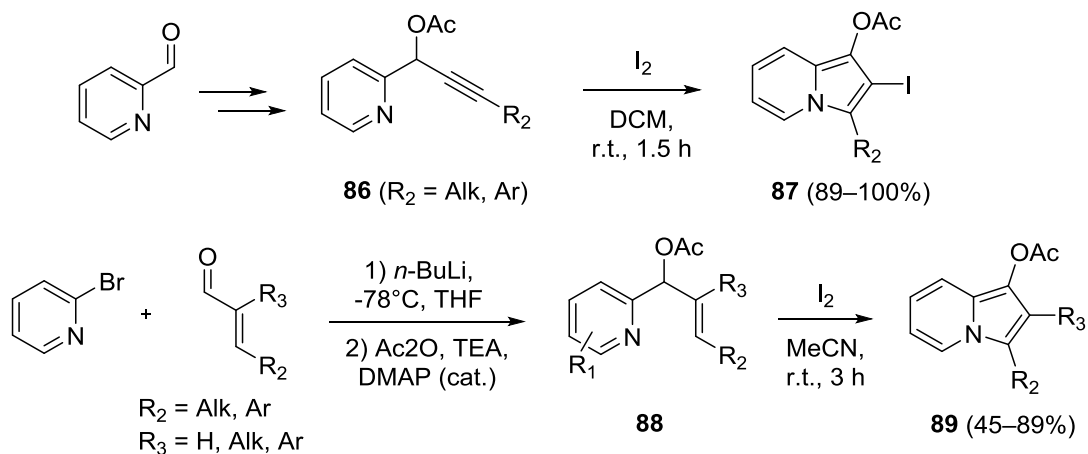
Схема 15. Синтез 1-оксииндолизинов и механизм циклоизомеризации.



Перегруппировка пропаргиловых эфиров **84** протекает по механизму каскадной циклоизомеризации. Такой синтетический подход, имеющий высокую степень вариативности, был впоследствии модифицирован как самими авторами, так и другими исследователями. Допустимым оказалось применение самых различных катализаторов. Например, соли серебра, палладия, меди [54] и других π -кислот, эффективно координирующихся по тройной связи, эффективно промотировали циклоизомеризацию 2-пропаргилпиридинов типа **84**.

Оказались возможны и некаталитические варианты реакции. Так, использование йодоциклизации эффективно приводило к образованию 1-ацетоксииндолизинов [55, 56] (Схема 16).

Схема 16. Йодоциклизация пиридин-содержащих пропаргиловых и аллиловых эфиров в синтезе 1-ацетоксииндолизинов.



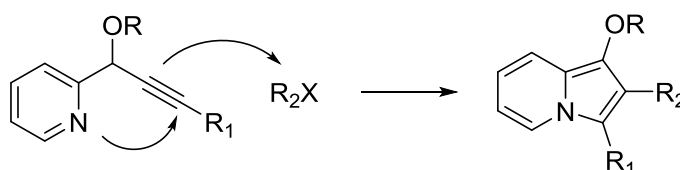
Несмотря на высокую эффективность, метод обнаруживал некоторые ограничения: субстрат **88**, при $R_2=H$, не реагировал, а **86** (при $R_2=H$) приводил к сложной смеси.

Как показали авторы, йод в положении C2 индолизинов **87** может быть использован для проведения различных реакций кросс-сочетания (р. Сузуки, Хека, Соногаширы) или же удалён в условиях радикального восстановления (кат. AIBN, Bu_3SnH бензол, $80^\circ C$).

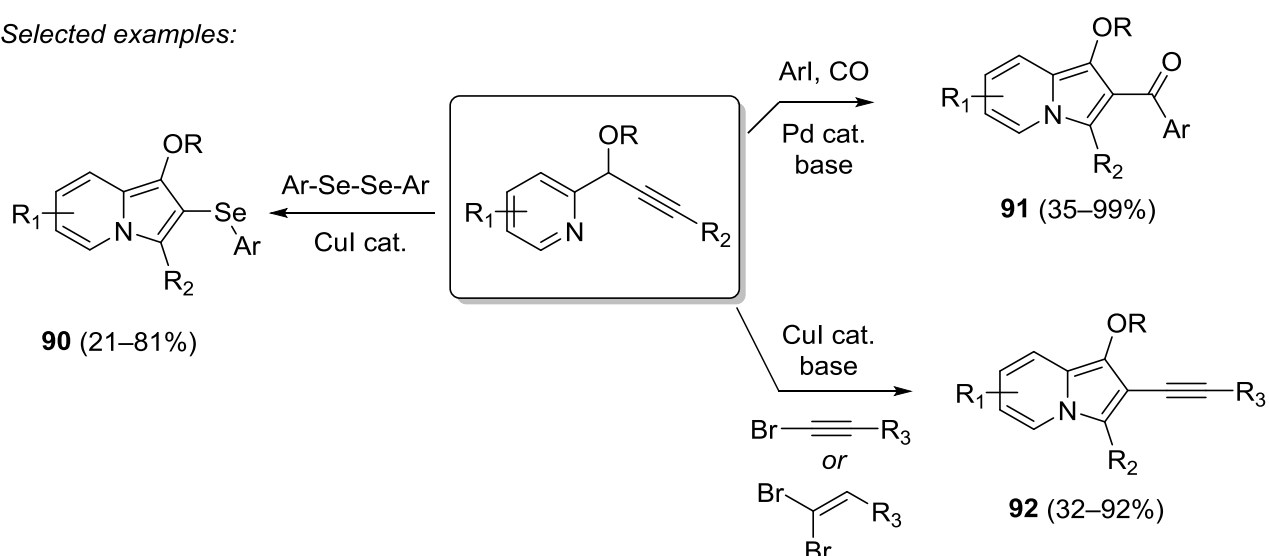
При дальнейшем развитии методологии циклоизомеризации, распространение получили тандемные подходы [57–59], протекающие по следующему сценарию (схема 17).

Схема 17. Тандемные подходы к 1-оксииндолизинам на основе циклоизомеризации пропаргиловых эфиров.

General methodology:



Selected examples:

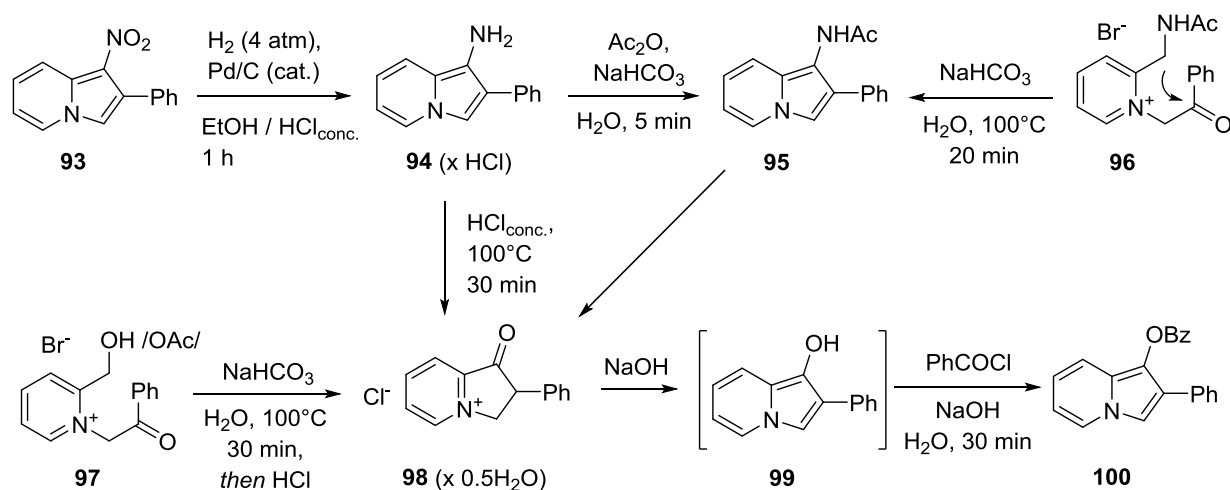


1.3.4. Получение 1-гидроксииндолизинов

Не смотря на синтетическую доступность *O*-функциолизованных индолизин-1-олов, существует лишь несколько подходов к синтезу *O*-незамещенных соединений. Ограниченное число примеров 1-гидроксииндолизинов связано с проблемами их устойчивости.

В середине 60-х, на заре зарождения методологии и осознания проблематики, Херст, Мелтон и Уибберли, восстанавливая 1-нитро-2-фенилиндозин **93**, получили 1-амино-2-фенилиндозин **94** в виде оранжево-желтого гидрохлорида [60] (Схема 18).

Схема 18. Ранние примеры синтеза 1-гидроксииндолизинов.



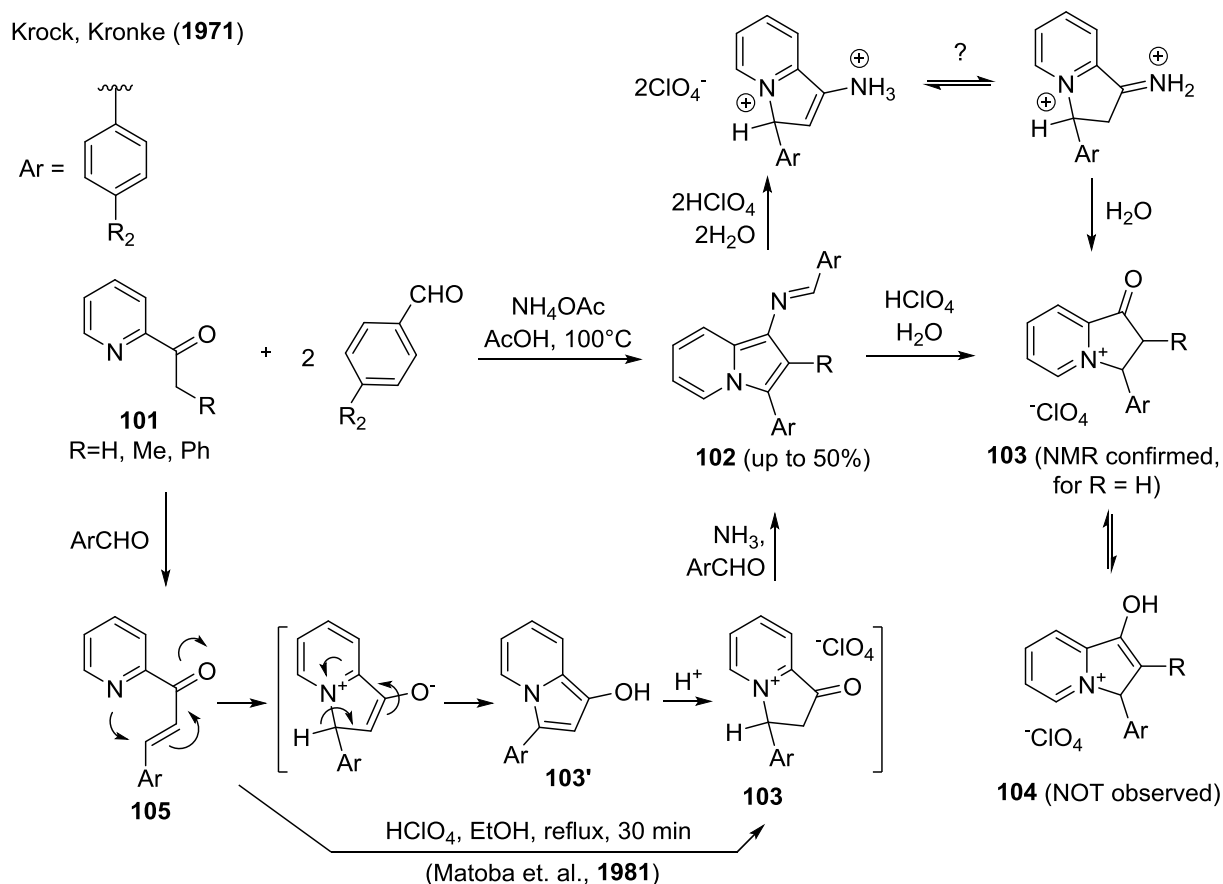
Соль **94** темнела при хранении в течение нескольких дней, показывая при этом неудовлетворительные результаты элементного анализа. 1-Ацетамидоиндолизин **95** также оказался неустойчив, и изменял цвет с желтого на зелёный уже в течение нескольких часов. Довольно примечательной оказалась подвижность аминогруппы в индолизине **94** в кислых средах. Оба соединения **94** и **95** легко гидролизировались в присутствии кислоты, образуя гидрохлорид 1-гидрокси-2-фенилиндозина **98**. Свободное основание **99** давало окрашенную реакцию с FeCl_3 , было нестабильно, и чернело за несколько часов.

Строение продуктов устанавливалось на основании ряда доступных для того времени физико-химических характеристик, таких как температура плавления, ИК-спектры, элементный анализ. В дополнение, встречный синтез, ТСХ,

качественные реакции и интуиция играли не малую роль в установлении структур.

Несколько позже, Крок и Крёнке, изучали взаимодействие 2-ацилпиридинов **101** с ароматическими альдегидами [61] (Схема 19).

Схема 19. Реакция 2-ацилпиридинов **101** с ароматическими альдегидами и гидролиз 1-арилметаниминоиндолизинов **102**.



Авторы получили 1-арилметаниминоиндолизины **102**, представляющие собой окрашенные соединения. Продукты **102** были охарактеризованы температурой плавления, элементным анализом, УФ, ИК и ¹H ЯМР спектрами.

Дополнительно изучалось поведение соединений **102** в условиях кислотного гидролиза [62], и были интерпретированы механизмы превращений. Так, при гидролизе 1-арилметаниминоиндолизинов **102** были получены перхлораты **103** (кето-форма). Енольная таутомерная форма **104** авторами не подтверждалась.

В 1981 году, Матоба и сотр. [63], опираясь на работы Крёнке, получили перхлорат 1-гидрокси-3-арилиндолизина **103** (R = H, Ar = *p*-MeO-Ph) из халкона

105 и также подтвердили кето-форму продукта на основании ^1H ЯМР-спектра. Была установлена необходимость использования HClO_4 , так как в присутствии HCl продукт **103** не образовывался.

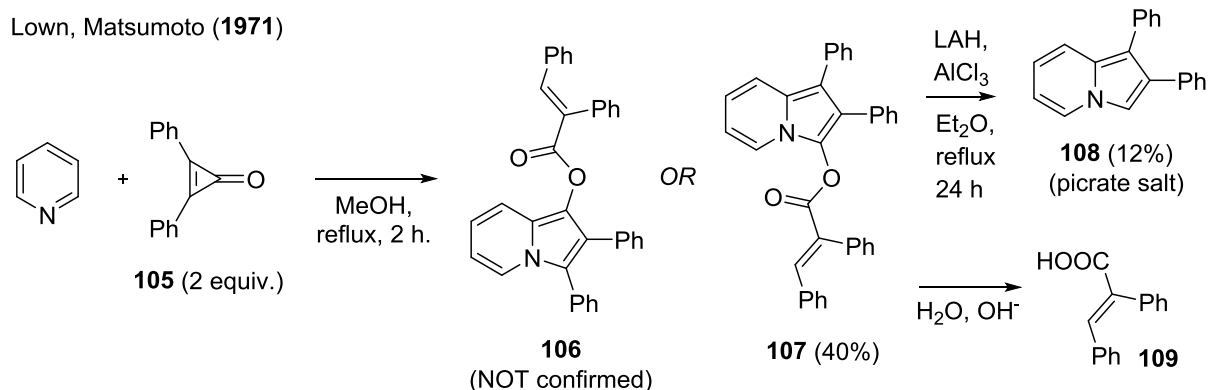
В работе отмечалось, что перхлорат **103** не может быть переведен в свободное основание **103'** обработкой NaHCO_3 : при действии соды образовывался фиолетовый пигмент, строение которого установить не удалось.

В этих ранних примерах 1-гидроксииндолизины были получены в виде солей, которые можно справедливо отнести к пиридиновым. Как видно из вышеизложенного, соли 1-гидрокси- (и 1-амино-) индолизинов имеют мало общего с соответствующими свободными основаниями, природа нестабильности которых не изучалась.

Определенный прогресс в подходе к 1-оксииндолизинам связан с открытием циклопропенонов. Дифенилциклопропенон был получен в 1959 г. независимо, группой Бреслоу [64] и Вольпиным и сотр. [65] и представлял собой первое соединение, содержащее циклопропеноновый фрагмент.

Бреслоу, а затем Лоун и Матсумото изучали взаимодействие диарилциклопропенонов с различными гетероароматическими соединениями [66], такими как пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и их бензаннелированными аналогами. Авторы сообщали об образовании акриловых эфиров (дифенилгидрокси)индолизинов при взаимодействии дифенилциклопропенона **105** с пиридином (Схема 20).

Схема 20. Ранний пример реакции дифенилциклопропенона с пиридином.

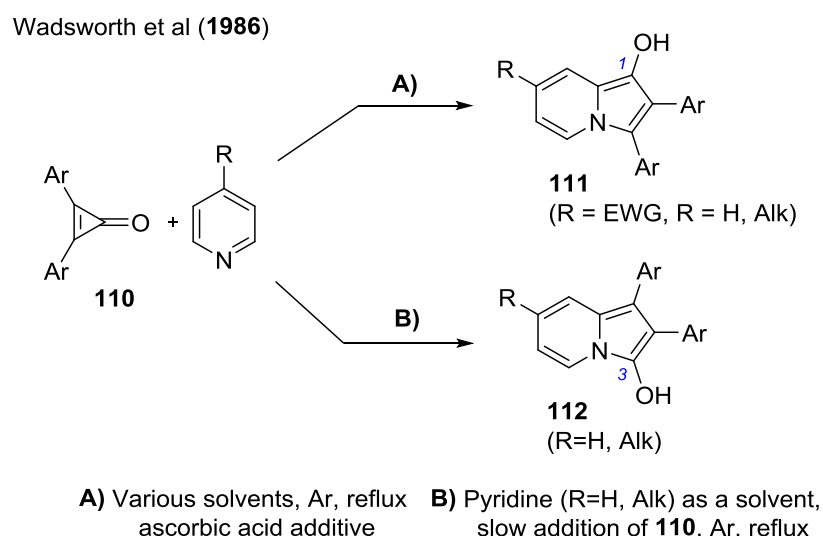


В то время, как большинство подходов к индолизину начинается с 2-замещенных пиридинов или *N*-алкилпиридиниевых солей, конденсация на базе циклопропенона задействовала пиридин со свободными *N*- и α -положениями.

Региоизомерия полученного соединения (**106** или **107**) оставалась дискуссионной. Щелочной гидролиз продукта (**106/107**) приводил к его разложению до стильбена **109**, а в восстановительных условиях образовывался 1,2-дифенилиндозин **108**. Тем самым, авторами подтверждался изомер **107**.

Более 10 лет спустя, Уодсворт и сотр. уточнили региоизомерию с помощью рентгеноструктурного анализа, и всеобъемлюще изучили реакцию пиридинов с диарилциклопропенонами [67]. Были обнаружены условия образования как 1-гидроксииндолизинов **111**, так и 3-гидрокси-изомеров **112** и обсуждались факторы, влияющие на их соотношение (Схема 21).

Схема 21. Селективность образования 1-гидрокси-2,3-диарилиндолизинов и 3-гидрокси-1,2-диарилиндолизинов в зависимости от условий и заместителей.



Причины региоизомерии продуктов конденсации оставались туманными и механизм реакции не пояснялся.

Индолизинолы **111** (R = EWG), будучи умеренно-стабильными соединениями, на воздухе медленно образовывали радикальные частицы: при этом фиксировался интенсивный сигнал спектрах ЭПР. Выяснилось, что добавка небольших количеств L-аскорбиновой кислоты предохраняла 1-гидрокси-2,3-

диарилиндолизины **111** ($R=EWG$) от разрушительного воздействия воздуха. Гидроксииндолизины без электроноакцепторной группы в пиридиновом цикле **111** ($R=H$, Alk) и **112**, были более неустойчивы и были выделены в виде солей или *O*-ацилированных производных.

Пиридины с заместителем в α -положении оказались нереакционноспособными даже при длительном нагревании с дифенилциклопропеноном. Однако, при использовании 2-формил- или 2-цианопиридина в качестве растворителя, соответствующие 5-замещенные 2,3-диарилиндолизин-1-олы образовывались с хорошим выходом [68].

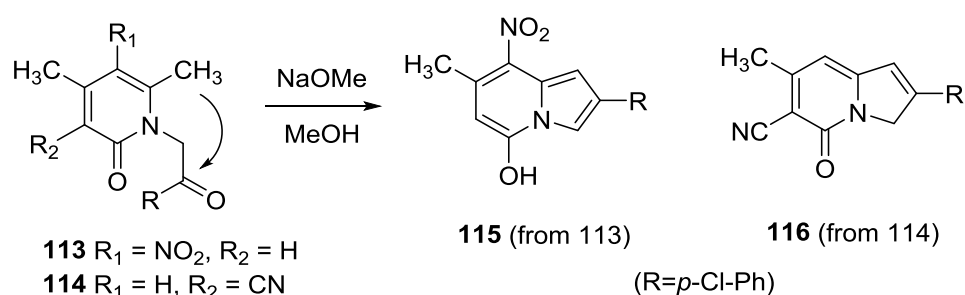
Впоследствии, конденсация диарилциклопропенонов с пиридинами применялась в контексте медицинской химии в работах Л.-Л. Гандерсен и сотрудников [69–71]. Серия синтезированных *O*-замещенных 2,3-дифенилиндолизинолов обнаруживала ингибиторную активность по отношению к 15-липоксигеназе, вовлеченной в процесс формирования атеросклероза.

1.4. Индолизины с гидроксигруппой в пиридиновом цикле

Учитывая специфику стабильности индолизинов с открытой ОН-группой в разных положениях пятичленного цикла, уместно также коротко рассмотреть синтетические подходы к индолизинам, с ОН-группой в пиридиновом кольце.

Бабаев и сотр. применили метод Чичибабина к построению 5-гидроксииндолизинов [72, 73] (схема 22).

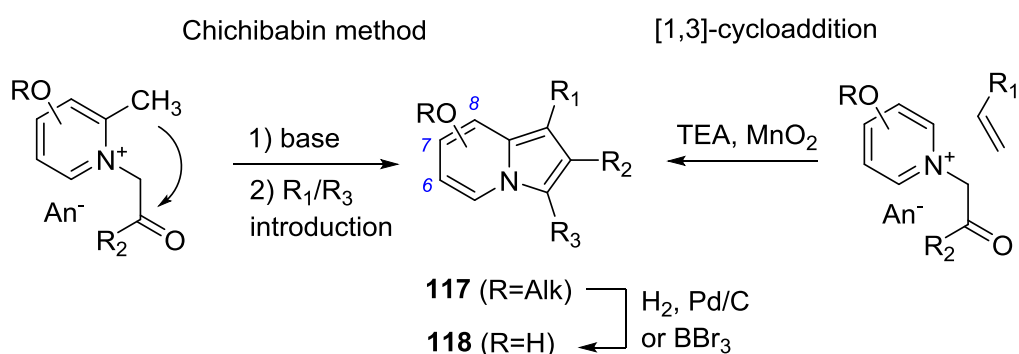
Схема 22. Образование 5-гидрокси- и 5-оксо- таутомеров, в зависимости от заместителей в индолизинах.



Выявленной особенностью является таутомерия полученных соединений, где 5-гидрокси-8-нитроиндолизин **115** был получен в форме гидрокси-таутомера, а 6-циано-аналог **116** существовал в кето-форме.

Индолизины с гидроксигруппами в положениях 6, 7 и 8 фигурируют в работах по медицинской химии [74, 75]. Их получение основано на сборке 6, 7, 8-алкоксииндолизинов из соответствующих пиридиновых солей классическими методами с последующим деалкилированием 6, 7, 8-O-Alk групп (схема 23).

Схема 23. Подход к 6, 7, 8-гидроксииндолизинам.



1.5. Химические свойства индолизинов

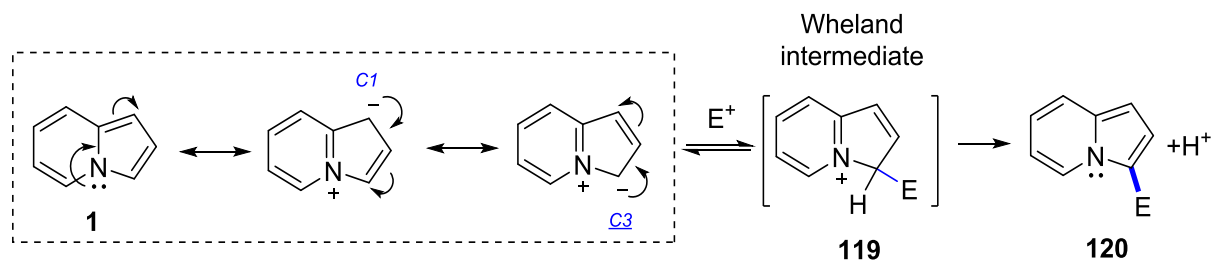
1.5.1. Протонирование и реакции с электрофильными реагентами

В настоящее время химия индолизинов представляет собой достаточно разработанный раздел химии гетероциклических соединений. Свойства индолизинов подробно изложены в ряде обзоров [76, 77].

Простейший индолизин – слабое основание с $pK_a = 3.94$. Протонирование простых алкилиндолизинов происходит по атомам углерода (C3 или C1) но не по атому азота [14, 15, 78]. В отличие от родственного индола и пиррола, примечательна устойчивость индолизинов в сильноокислых средах.

Для простых индолизинов характерны реакции электрофильного замещения, легко протекающие по пятичленному циклу. Реакции протекают через интермедиаты Веланда **119** [27, 77], в которых сохраняется ароматичность пиридиновой подсистемы (Схема 24).

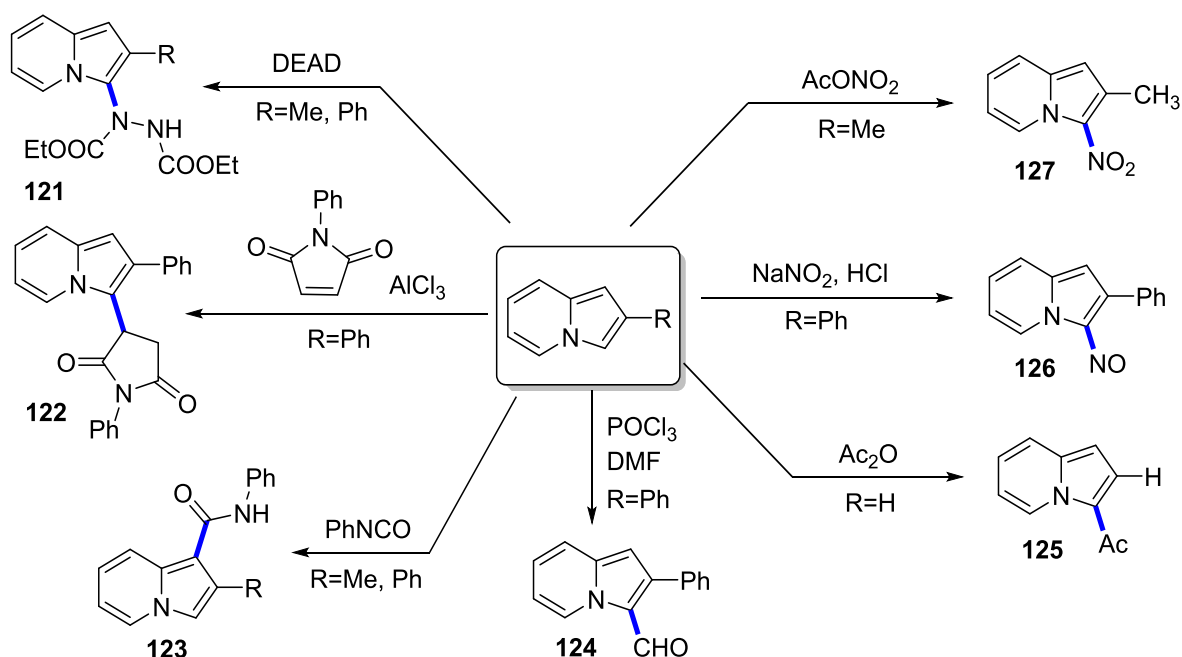
Схема 24. Резонансные структуры индолизина. Кинетически предпочтительное электрофильное замещение.



Положение С3 индолизина кинетически предпочтительно для электрофильной атаки, что согласуется с наблюдениями дейтерообмена ($1 \leftrightarrow 120$ ($E=D$)), где скорость дейтерирования по С3 в пять раз выше скорости дейтерирования по С1 [28]. При занятом положении С3, электрофилы реагируют по атому С1, а если заняты оба (С1 и С3), – то по С2, так или иначе затрагивая исключительно пиррольное кольцо. Нуклеофильная атака на незамещенный индолизин не наблюдается [79].

Типичные реакции простых индолизинов с различными электрофилами представлены на **Рис. 5**. Легко протекает присоединение к активированным кратным связям, нитрование, нитрозирование, ацилирование и формилирование в ряду индолизинов [77].

Рис. 5. Примеры реакций электрофильного замещения в ряду индолизинов.

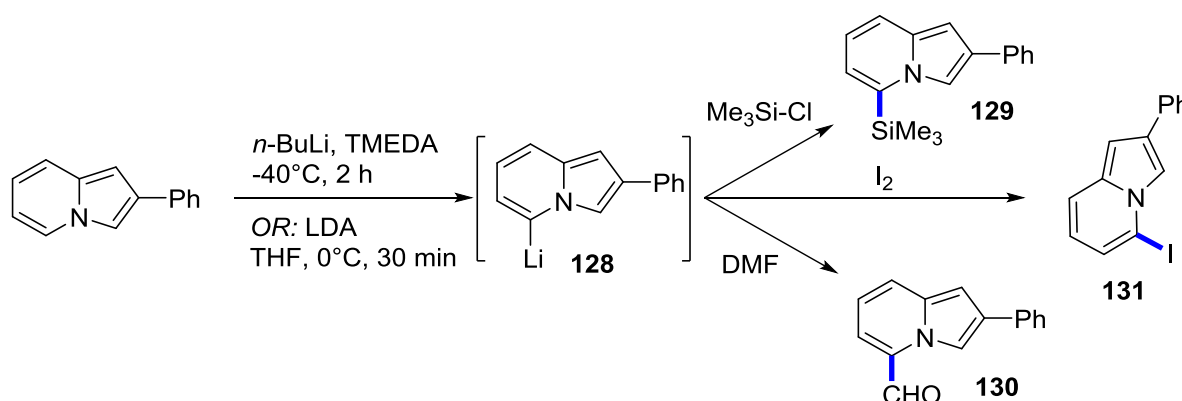


Этим не ограничивается разнообразие реакций индолизинов с электрофилами. Реакция Манниха, азосочетание, взаимодействие с альдегидами и кетонами также типичны для данных гетероциклов. В общем же случае, химические свойства в ряду конкретного класса (гетеро)ароматических соединений во многом определяются эффектами заместителей.

1.5.2. Металлирование и реакции кросс-сочетания индолизинов

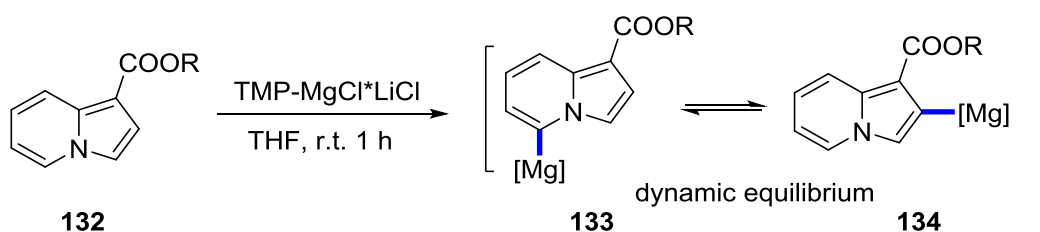
Литирование простых индолизинов протекает по пиридиновому кольцу, что открывает возможности введения заместителей в положение C5 [80] (Схема 25).

Схема 25. Литирование 2-фенилindoлизина и введение заместителей в положение C5.



Металлирование реагентом $\text{TMP-MgCl}\times\text{LiCl}$ 1-алкоксикарбонилиндолизинов 132 приводит к динамически-равновесной системе [81] (Схема 26).

Схема 26. Металлирование индолизинов комплексом амида магния ($\text{TMP-MgCl}\times\text{LiCl}$).

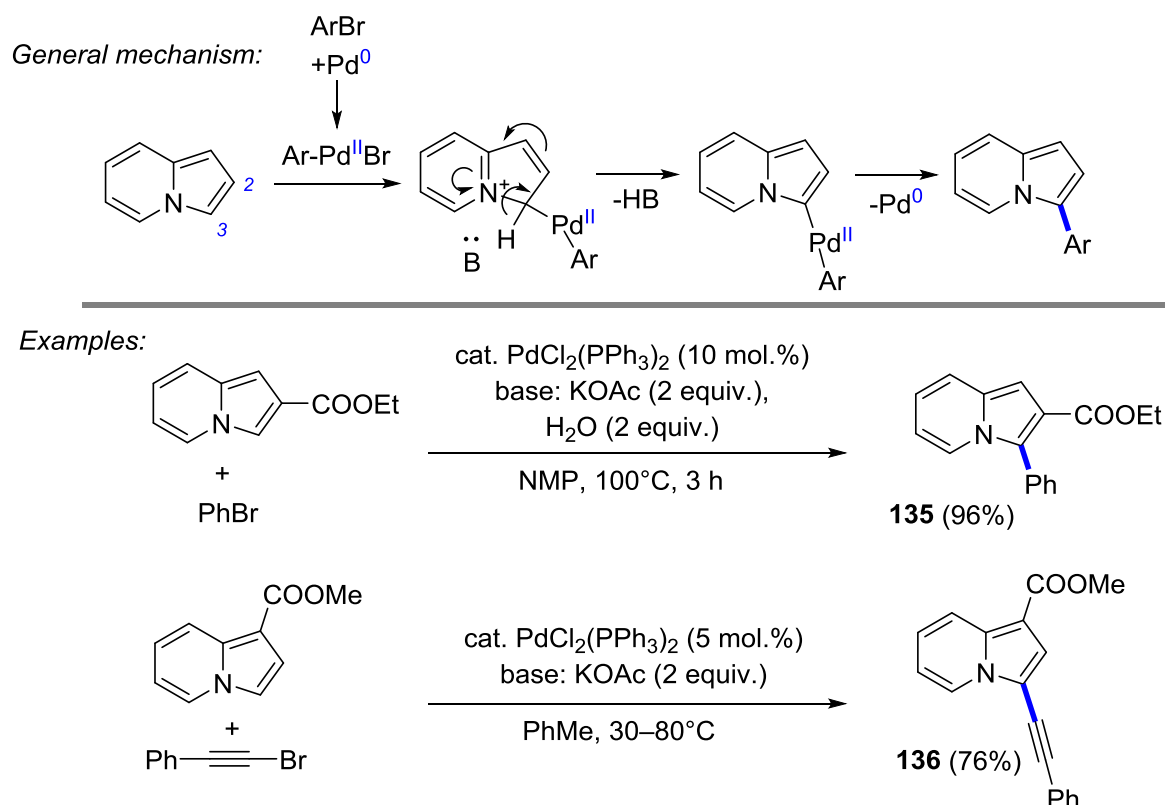


При этом оказывается, что региоселективность при реакции магнийорганического производного индолизина $133\leftrightarrow 134$ с электрофилами зависит как от стерического

эффекта COOR-группы, так и от реакционной способности вводимого электрофила.

Весьма распространенными в ряду индолизинов являются реакции металл-катализируемого кросс-сочетания, которые часто используются для введения заместителя в свободное (и предпочтительное) положение C3 [82, 83] (Схема 27). Механизм включает электрофильное металлизирование индолизина комплексами переходных металлов, в которых металл имеет повышенную степень окисления [83–85].

Схема 27. Реакции кросс-сочетания, идущие по пути электрофильного металлизирования индолизинов.



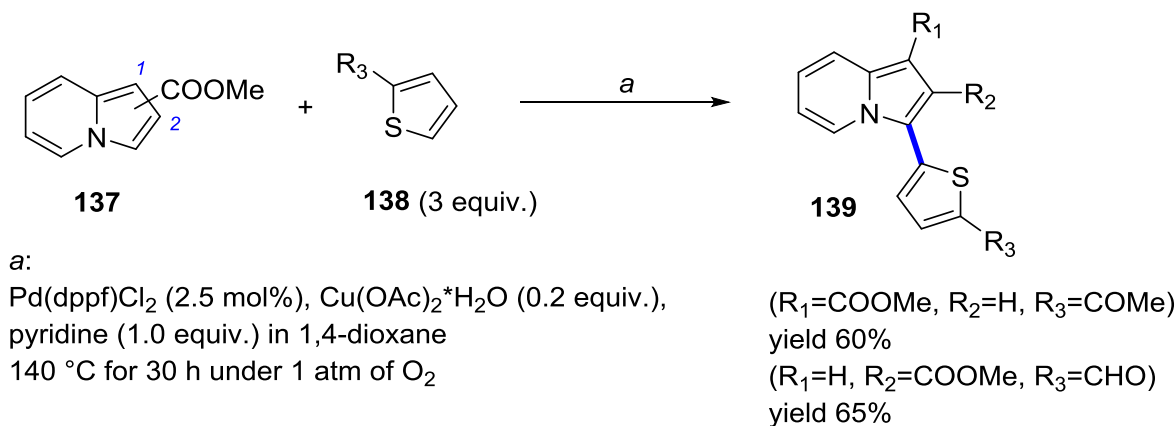
Примечательная C3-селективность реакции соотносится с направлением обычного электрофильного замещения, которое аналогично протекает по кинетически-предпочтительному положению C3.

Теоретически, введение $-\text{PdAr}$ в индолизин могло бы протекать и по альтернативным механизмам, таким как карбопалладирование $\text{C2}=\text{C3}$ связи гетероцикла, или путём C-H-активации, с вовлечением координирующих свойств

сложноэфирной группы. Тем не менее, с помощью кинетического изотопного эффекта ($K \approx 1$) было показано, что для вышеупомянутых примеров сочетания, основной вклад вносит именно механизм электрофильного металлирования.

Случаи “прямого” окислительного Pd-катализируемого сочетания индолизинов менее распространены в литературе. Например, реакция метоксикарбонилиндолизинов **137** с тиафенами (Схема 28) протекает в довольно жестких условиях, а круг гетероароматических партнеров, по-видимому, довольно ограничен [86].

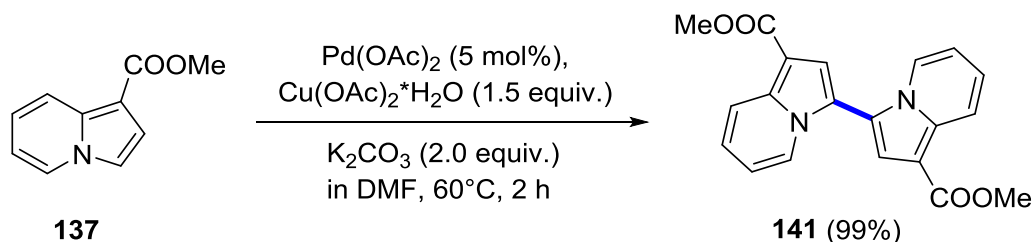
Схема 28. Окислительное ($\text{Cu}^{\text{II}}(\text{cat.}) / \text{O}_2$) кросс-сочетание индолизинов.



Роль сокатализатора $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ заключается в переносе кислорода для окисления Pd^0 до Pd^{II} . Атом двухвалентного палладия является электрофильной частицей, атакующей индолизин в ходе реакции [87].

В отсутствие реагента, в схожих условиях индолизины сами по себе легко димеризуются [88] (Схема 29).

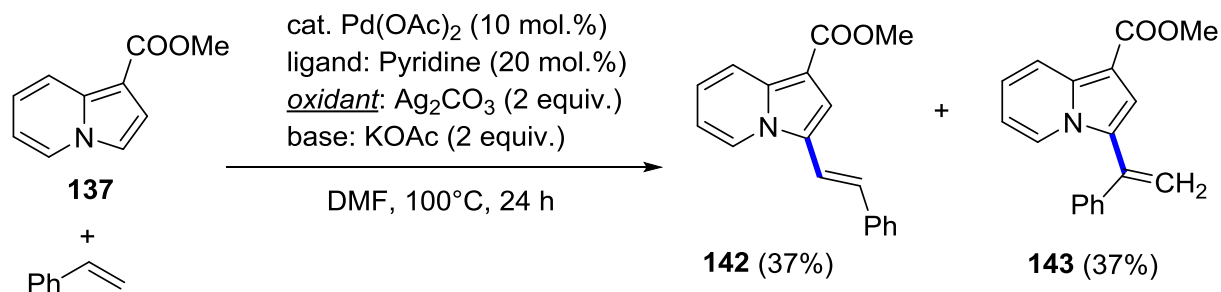
Схема 29. Pd-катализируемая окислительная димеризация индолизинов.



Было показано, что без Pd-катализатора реакция не протекает и, по видимому, также включает стадию электрофильного палладирования индолизина **137**.

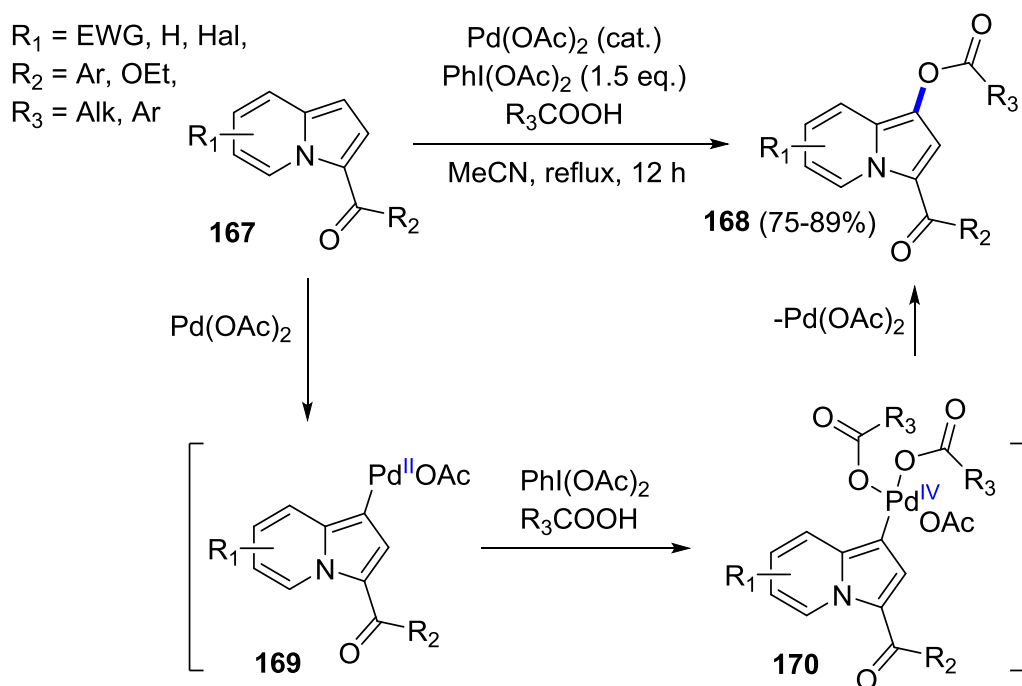
В реакции 1-метоксикарбонилиндолизина **137** со стиролом (схема 30), в качестве окислителя применялся избыток Ag_2CO_3 [83].

Схема 30. Окислительное (Ag_2CO_3) кросс-сочетание индолизинов.



Существенно менее распространены Pd-катализируемые окислительные превращения индолизинов, приводящие к образованию связи $\text{C}_{\text{индолизин}}-\text{гетероатом}$. Недавно сообщалось об окислительном гидроксиацилировании индолизинов [89] (Схема 31).

Схема 31. Pd-катализируемое гидроксиацилирование индолизинов и предполагаемый механизм реакции.

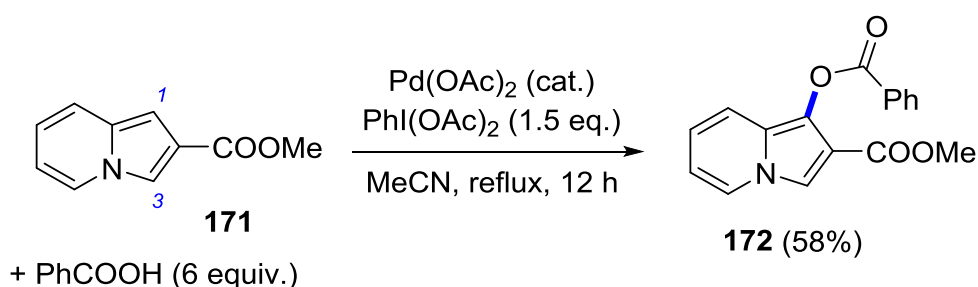


Реакция протекает по положению C1 с наибольшей электронной плотностью, и вероятно подчиняется механизму, включающему электрофильное палладирование

167, окисление $\text{Pd}^{\text{(II)}}$ до $\text{Pd}^{\text{(IV)}}$ (**169**→**170**), и стадию восстановительного элиминирования (**170**→**168**) с регенерацией катализатора.

Примечательно, что в случае субстрата с незанятыми положениями C1 и C3 (напр. 2-метоксикарбонилиндолизин **171**), гидроксиацилирование также протекает по C1, не затрагивая более активный центр C3 (**Схема 32**).

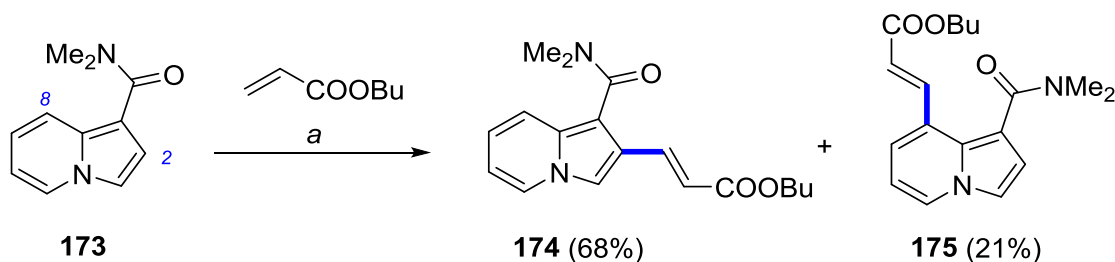
Схема 32. C1-селективность реакции окислительного гидроксиацилирования.



В отличие от Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания индолизинов, идущих по механизму электрофильного металлирования, при катализе комплексами рутения [82] или родия [90] может реализовываться механизм C-H-активации.

Для таких подходов обычно необходима *орто*-направляющая группа (напр. –COR), благодаря которой, окислительное сочетание индолизинов с олефинами позволяет вводить заместители в положения C2 и C8 гетероцикла (**Схема 33**).

Схема 33. Родий-катализируемое окислительное сочетание индолизинов, идущее по пути C-H-активации.

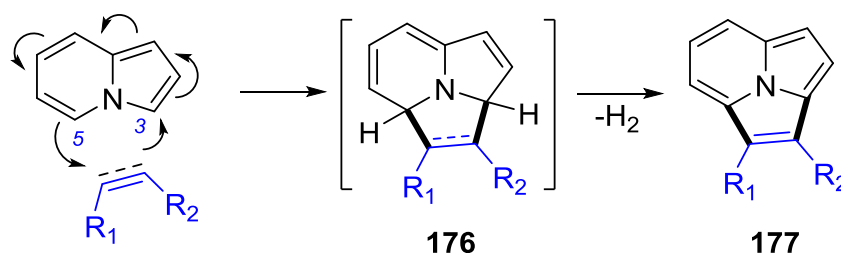


a:
 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (2 mol%), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.1 equiv.),
 in HFIP/DCE (1:9), 80 °C ~20 h under Argon

1.5.3. Индолизины в реакциях циклоприсоединения

Характерной особенностью индолизинов является реакция [8+2]-циклоприсоединения, где они выступают в роли 8π-компоненты [91, 92] (Схема 34). В роли 2π-электронных партнёров чаще всего выступают алкины, алкены а также аллены [93].

Схема 34. Реакция циклоприсоединения индолизинов.



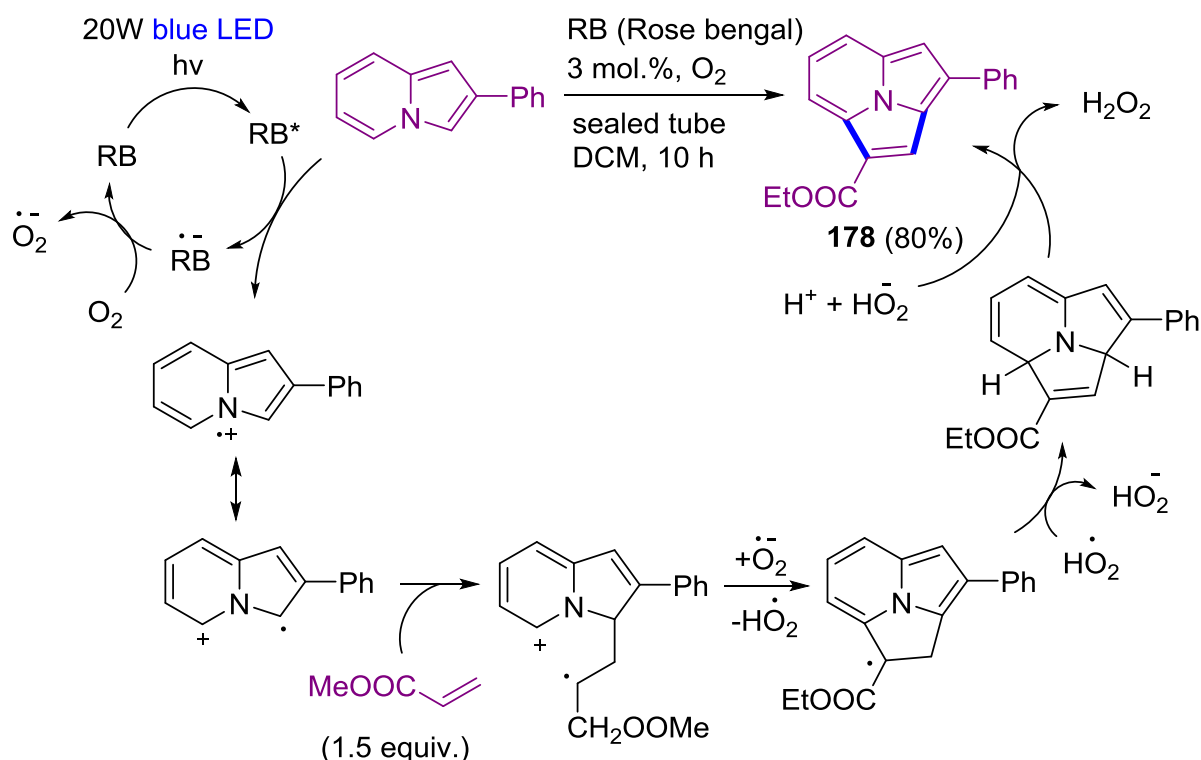
В результате реакции происходит надстройка пятичленного цикла при участии положений C3 и C5 индолизина, что в конечном итоге приводит к [3.2.2]циклазинам 177.

В реакционной среде обычно необходимо присутствие дегидрирующего агента (Pd/C, MnO₂, DDQ и др.), требующегося для финальной ароматизации 176→177.

Если же при атомах C3 или C5 исходного индолизина есть уходящие группы такие как -OR, -SR, -NRR', -Hal, ароматизация в [3.2.2]циклазин достигается посредством элиминирования (HOR, HSR, HNRR', NHal). Ввиду существенного различия в электронной плотности на центрах C5 и C3, [8+2]-циклоприсоединение обычно протекает ступенчато.

Интересный вариант фотоиндуцированного [8+2]-циклоприсоединения был представлен Цао и сотрудниками [94]. Авторы показали ион-радикальный путь реакции и предложили её механизм (Схема 35).

Схема 35. [8+2]-Циклоприсоединение индолизинов с акрилатами. Вероятный механизм реакции.

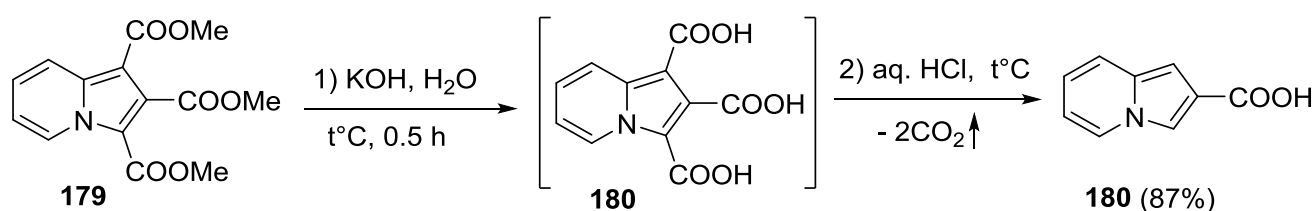


Ароматический характер [3.2.2]циклазинов (10π e^- (периферийных) + 2π e^- (N)) является предметом дискуссий [72]. В отличие от индолизинов, [3.2.2]циклазины, имеют пониженную основность. Они нерастворимы в кислых средах и их УФ-спектры не изменяются при добавлении кислот [73], что свидетельствует о низкой доступности неподеленной пары узлового атома азота для протонирования.

1.5.4. Подвижность карбонильных групп в положениях С1/С3 индолизинов

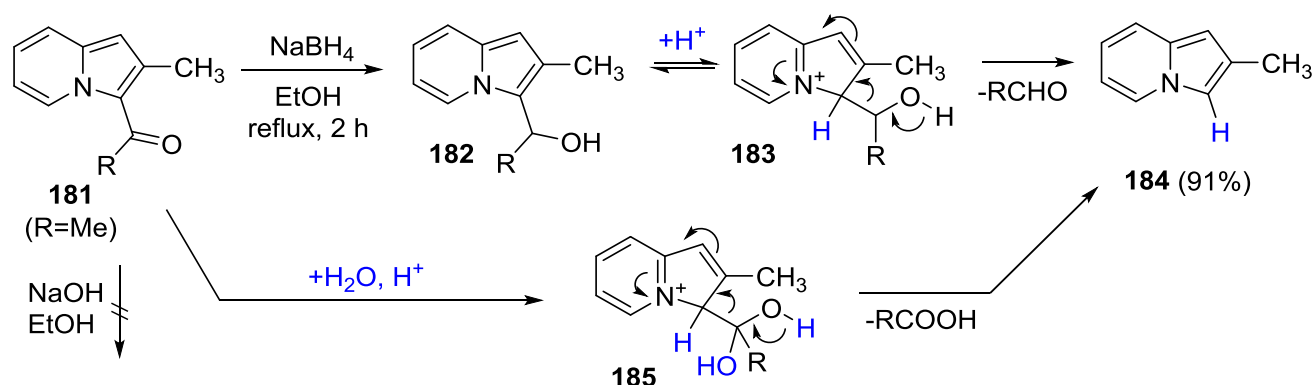
Среди особенностей индолизинов, определенного внимания заслуживает легкость удаления карбонильных функций в его особых положениях: С1 и С3. Причиной этого является повышенная электронная плотность у этих центров. Показательным является пример декарбоксилирования **180** в кислой среде [97] (Схема 36).

Схема 36. Гидролиз/декарбоксилирование 1,2,3-триметоксикарбонилиндолизина.



Путь реакции можно рассмотреть (без потери общности) на примере H^+ -катализируемой фрагментации 3-ацил- и 3-гидроксиметилиндолизинов (**181** и **182**), приводящей к C3-незамещенному продукту **184** [98] (Схема 37).

Схема 37. Расщепление 3-ацил- и 3-гидроксиметилиндолизинов.



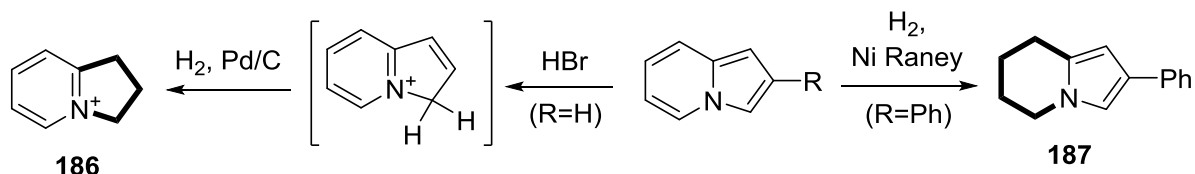
Необходимость протонирования субстратов **181**, **182** подтверждалась в параллельном эксперименте, где нагревание 3-ацетил-2-метилиндолизина **181** в спиртовой щелочи не приводило к каким-либо изменениям.

Аналогичным образом, удаление гидроксиметильной группы протекает и при атоме C1 индолизинов. Данное свойство может использоваться для защиты C1/C3 положений при планировании синтеза C1/C3-незамещенных индолизинов.

1.5.5. Восстановление индолизинов

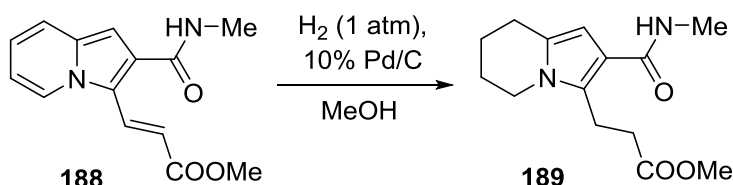
Восстановление индолизинов имеет некоторые особенности. При каталитическом гидрировании в обычных условиях в присутствии палладия индолизин не восстанавливается. В кислых средах восстановлению подвергается пиррольный цикл, а в присутствии никеля Ренея или платины – пиридиновый. (Схема 38).

Схема 38. Восстановление индолизинов.



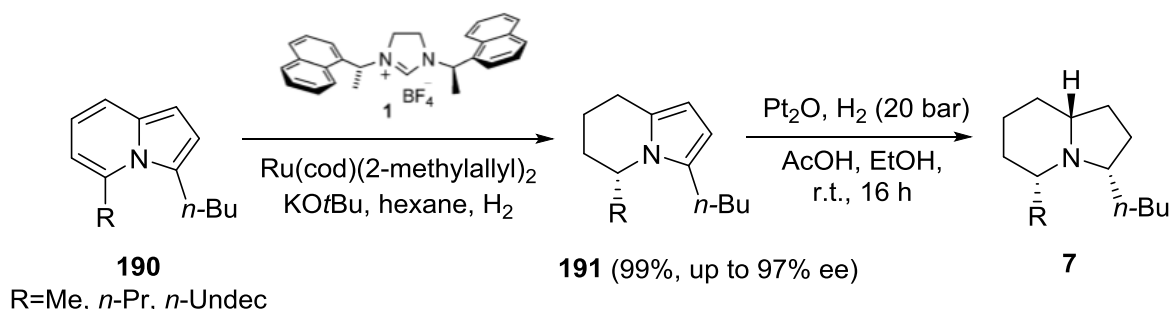
Полное гидрирование индолизина происходит в присутствии никеля или платины при повышенном давлении и температуре. Из-за влияния электронных эффектов заместителей, гидрирование над Pd/C может протекать достаточно легко [82] (Схема 39).

Схема 39. Каталитическое гидрирование индолизина над Pd/C.



Недавно был разработан метод асимметрического гидрирования индолизинов **188** (с алкильным заместителем в пиридиновом цикле) над комплексом рутения [99] (Схема 40).

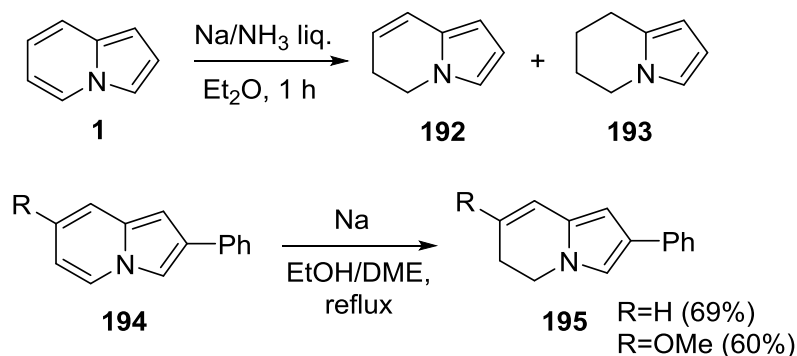
Схема 40. Асимметрическое гидрирование индолизинов в синтезе природных алкалоидов.



Хотя охват субстратов достаточно ограничен, метод даёт выход на природные индолизидиновые алкалоиды, такие как мономорин **7**.

При восстановлении растворяющимися металлами, например натрием в спирте или жидком аммиаке, затрагивается только пиридиновый цикл. При этом образуются 5,6-дигидро и 5,6,7,8-тетрагидроиндолизины [100] (Схема 41).

Схема 41. Восстановление индолизинов растворяющимися металлами.



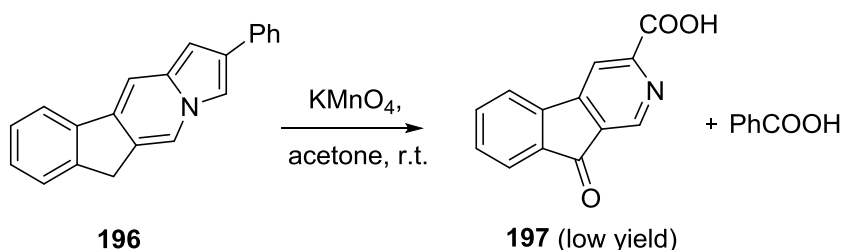
В случае фенилиндолизинов **194**, восстановление протекает достаточно селективно.

1.5.6. Окисление индолизинов

Поскольку индолизины подобны пирролам а не пиридинам, рассматриваемые системы электроноизбыточны и склонны к окислению. Сам индолизин и его простые метильные производные ограниченно устойчивы на воздухе. Часто при окислении происходит разрушение цикла, а контролируемый процесс с сохранением бициклической системы наблюдается относительно редко.

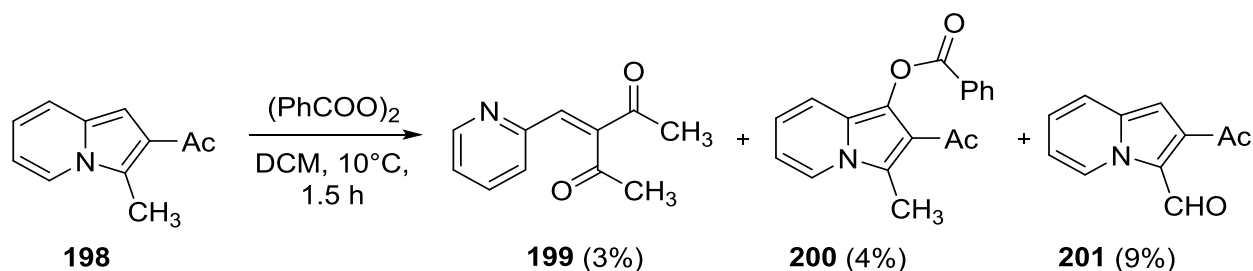
В целом, электроноакцепторные заместители стабилизируют индолизин к окислению. Например, 1,2,3-триметоксикарбонилиндолизин не окисляется ни азотной, ни хромовой кислотами. Примером жесткого окисления индолизинов (до пиколиновых кислот) может служить превращение на **схеме 42** [51].

Схема 42. Окисление производного индолизина с разрушением пиррольного цикла.



Э. Пойала, широко изучавший индолизины в 70–80-х годах, при реакции 2-ацетил-3-метилиндолизина **198** с перекисью бензоила охарактеризовал продукты окисления, выделенные с низкими выходами [101] (**Схема 43**).

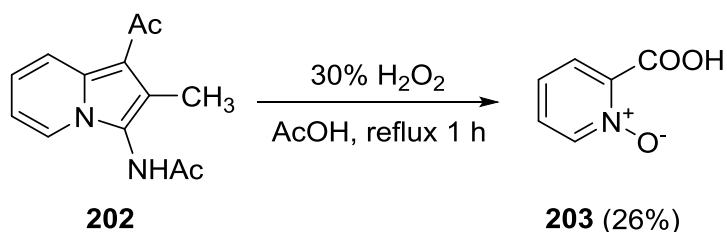
Схема 43. Окисление 2-ацетил-3-метилиндוליцина бензоилпероксидом.



Стоит полагать, что выделенные соединения являются лишь зафиксированными интермедиатами, возможного более глубокого окислительного процесса.

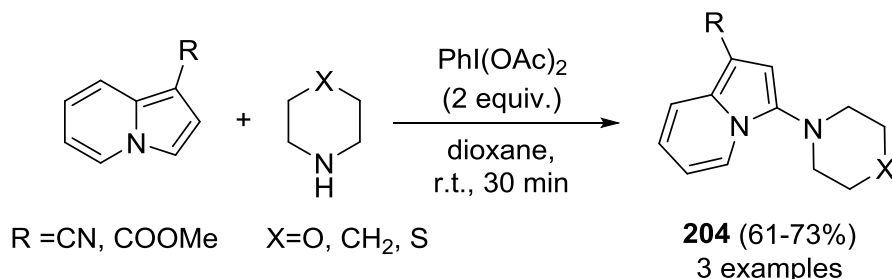
Холланд и Нэйлер, изучая свойства простых индолизинов, в эксперименте по окислению 3-ацетида-1-ацетил-2-метилиндוליцина **202** избытком H_2O_2 получили *N*-оксид пиколиновой кислоты **203** [39] (Схема 44).

Схема 44. Окисление индолизина перекисью водорода.



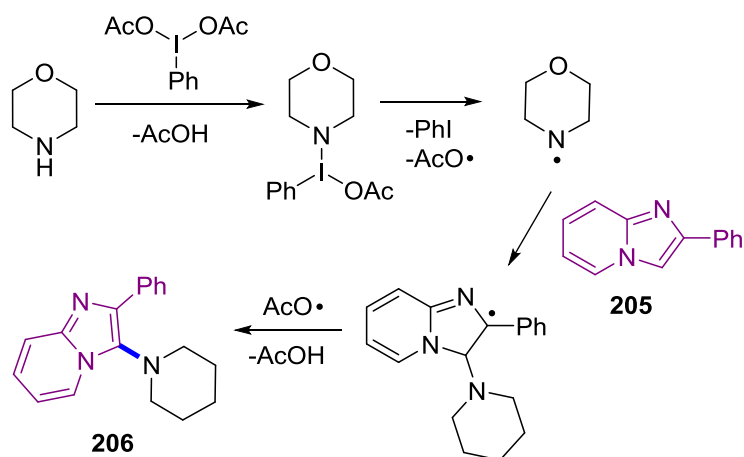
В некоторых случаях, индолизины в присутствии окислителей могут быть функционализированы с препаративно-значимыми выходами. Хайра и сотрудники, изучая прямое окислительное аминирование имидазопиридинов, расширили метод на индолизины с электроноакцепторными группами при C1 [102] (Схема 45).

Схема 45. Окислительное аминирование индолизинов.



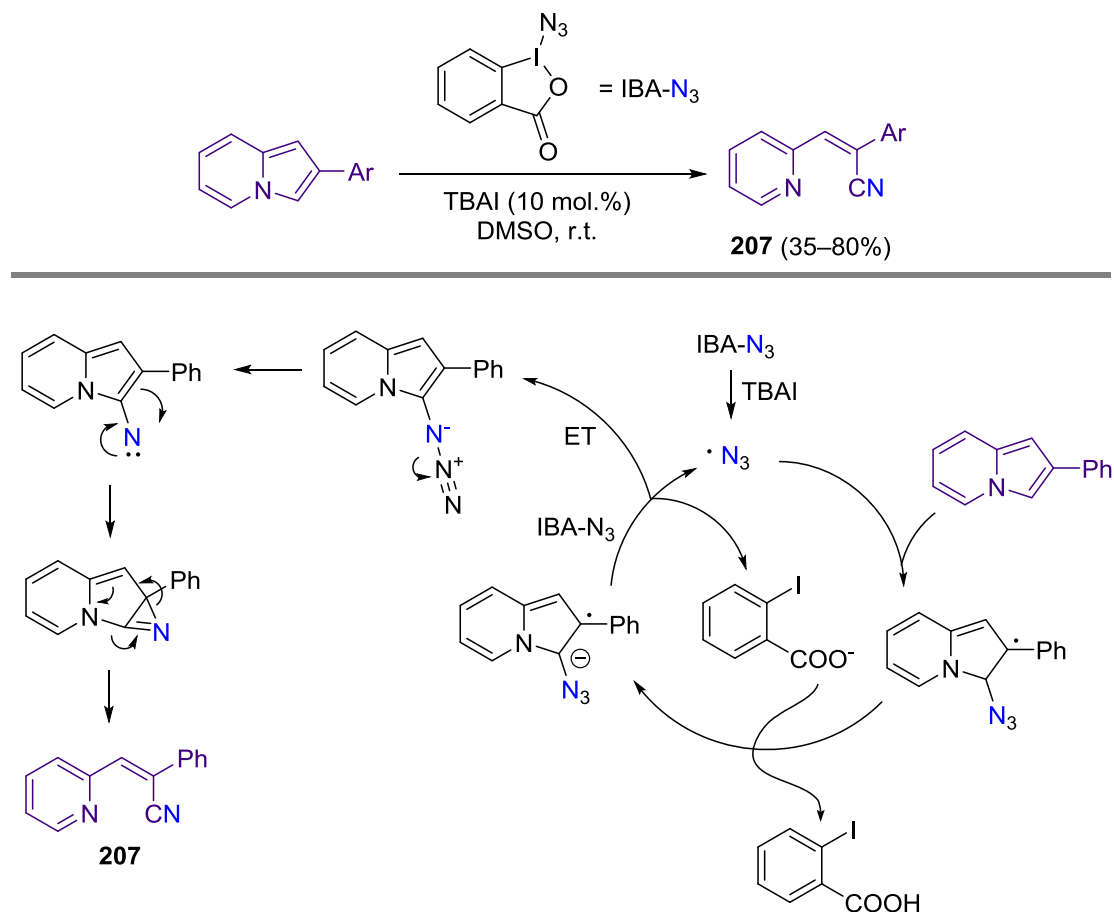
Как было выяснено в экспериментах с ловушками радикалов (ТЕМРО, ВНТ и др.) в случае имидазопиридинов **205**, предполагаемый механизм реакции является радикальным (Схема 46).

Схема 46. Механизм окислительного аминирования имидазопиридинов.



Раскрытие пиррольного кольца наблюдалось при реакции индолизинов с IBA-N₃ [103] (Схема 47).

Схема 47. Радикальное расщепление индолизинов системой IBA-N₃ / TBAI (cat.).

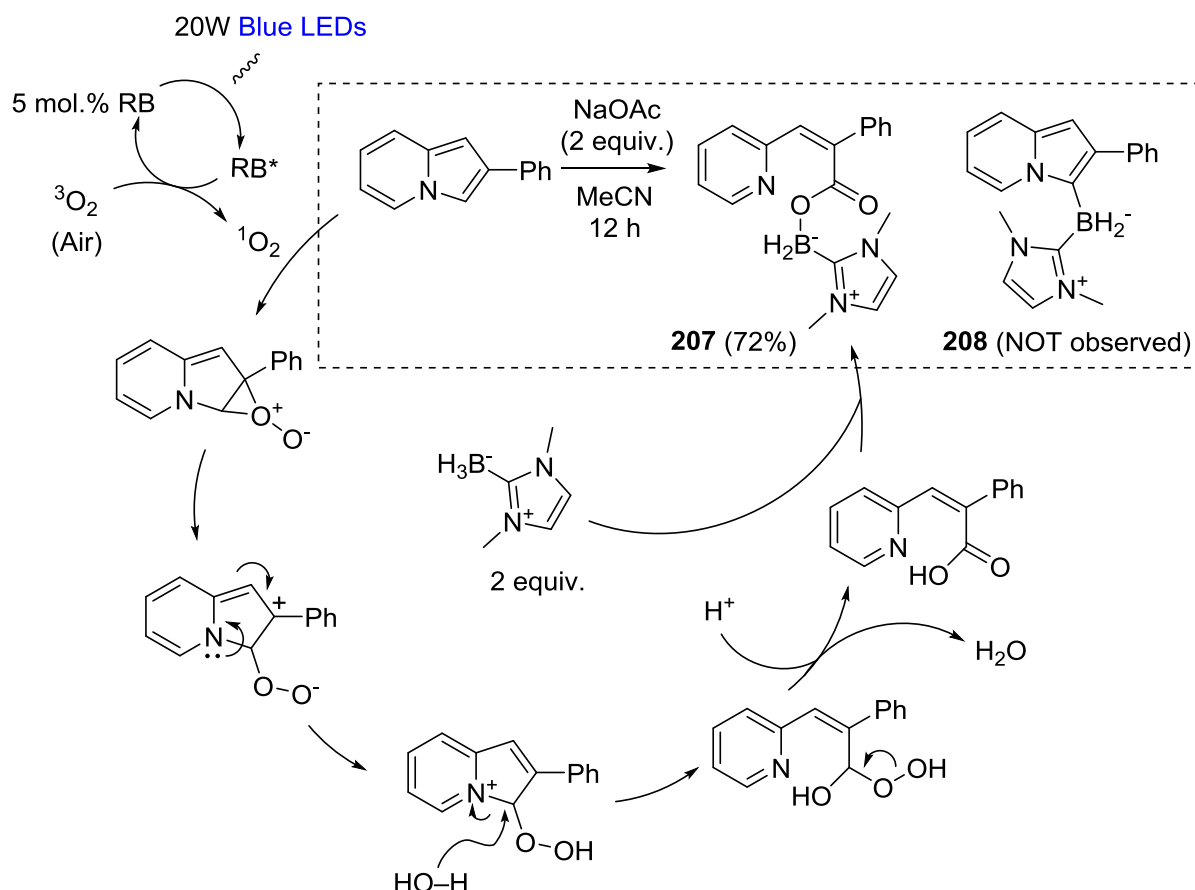


Авторы провели контрольные эксперименты, в которых продемонстрировали невозможность протекания реакции в присутствии ловушек радикалов (ТЕМРО, ВНТ, 1.1-дифенилэтилен). Тем самым был предложен радикальный механизм превращения, инициируемый N_3 -радикалом. Как видно из механизма, в этой реакции, приводящей к раскрытию пиррольного цикла, присутствует окислительная стадия (ЕТ = перенос электрона, $I^{3+} \rightarrow I^{1+}$).

1.5.7. Фотоиндуцированное окисление индолизинов

Фотохимические превращения в видимом диапазоне являются весьма популярными в последние годы и неминуемо затронули химию индолизинов. В недавней работе, группа авторов, изначально преследуя фотоокислительное боририрование индолизинов по положению С3, обнаружила их окислительное расщепление до продуктов **207** [104] (Схема 48).

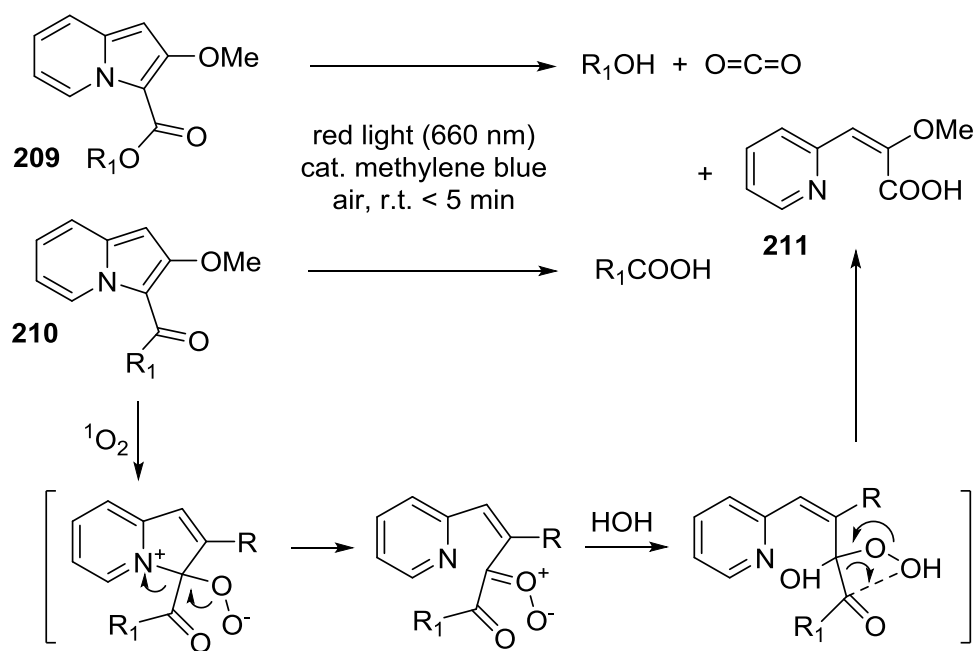
Схема 48. Фотоиндуцированное окисление индолизинов, механизм реакции.



Каталитические количества красителя (Rose Bengal, RB) были применены в качестве фотосенсибилизатора для активации кислорода за счет его возбуждения в синглетное состояние $^1\text{O}_2$. Условия этого фотоокислительного раскрытия пиррольного цикла несколько похожи на таковые, примененные в синтезе [3.2.2]циклазинов по реакции фото-[8+2]-циклоприсоединения (см. **Схема 35**). При этом весьма примечателен, столь разный результат сравниваемых реакций.

Интересным применением фотохимического окисления в ряду индолизинов является быстрое высвобождение спиртов, фенолов и карбоновых кислот из 3-замещенных-2-метоксииндолизинов **209**, **210** при их облучении в присутствии воздуха [105] (**Схема 49**).

Схема 49. Фотоиндуцированное высвобождение спиртов, фенолов и карбоновых кислот из 3-замещенных-2-метоксииндолизинов и механизм реакции.

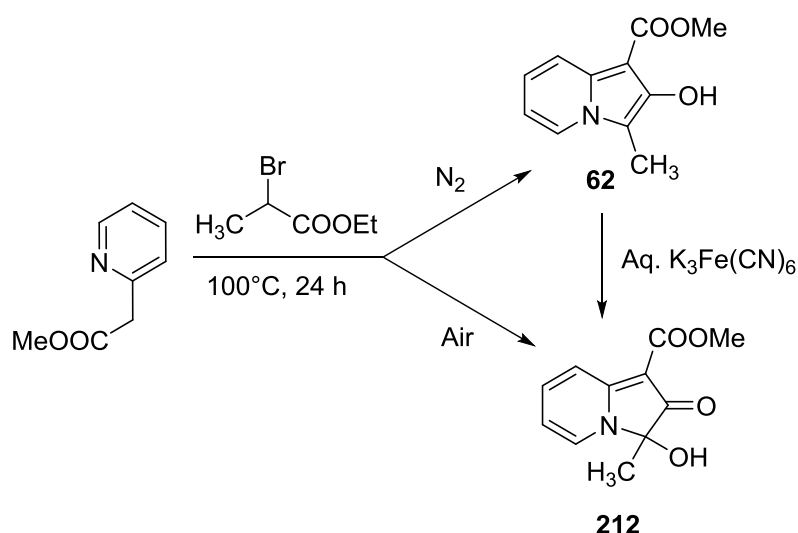


Механизм этого фотоокислительного расщепления был представлен на основании предшествующих работ Ксу и сотрудников [106, 107], и включает селективную электрофильную атаку по С3 положению индолизина. Благодаря высоким выходам, скорости и мягким условиям, реакция применима для контролируемого высвобождения различных функциональных молекул из соответствующих 2-метоксииндолизиновых конъюгатов.

1.5.8. Окислительные превращения гидрокси- и аминокиндолизинов

Боуерс и Браун [42] при попытке синтеза 1-метоксикарбонил-2-гидрокси-3-метилендиоксида **62**, вместо целевого соединения получили индолизин-2-он **212** (Схема 50).

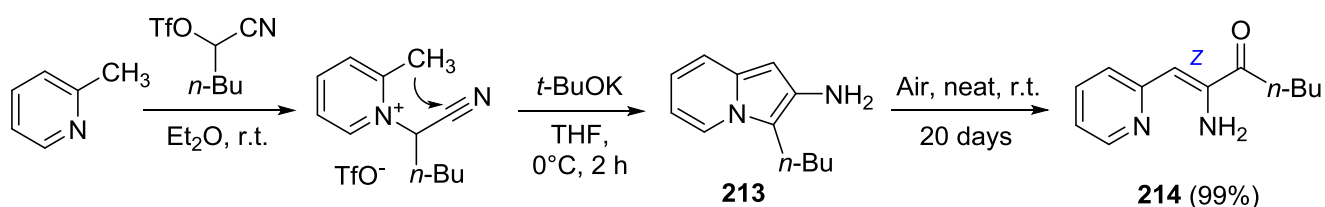
Схема 50. Синтез и окисление 2-гидроксииндолизина **62**.



Авторы обнаружили, что целевой продукт **62** получается в строго инертной атмосфере, и подтвердили, что индолизин-2-он **212** является продуктом окисления соединения.

Другая группа авторов, сообщала, что в случае полученных ими 2-аминоиндолизинов, за 20 дней на воздухе проходило раскрытие пиррольного цикла [108] (Схема 51).

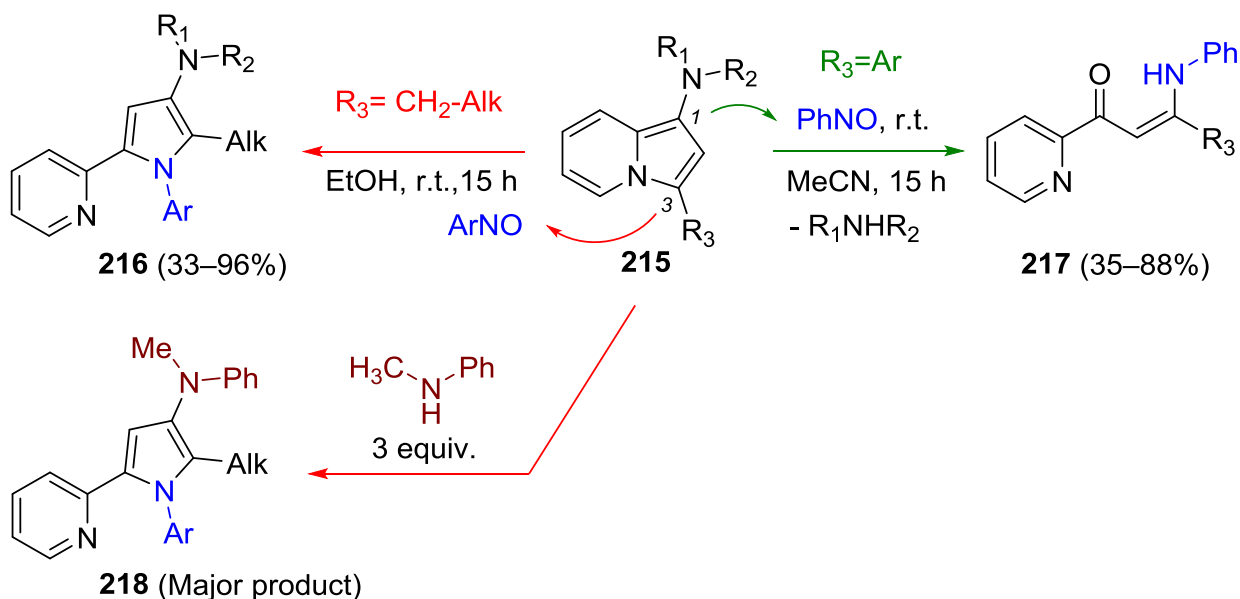
Схема 51. Синтез и автоокисление 2-аминоиндолизина.



Превращение **213**→**214** проходило стереоселективно и с количественным выходом.

Необычные реакции 1-аминоиндолизинов **215** с нитрозоаренами недавно описали Алонзо и Гонзалес-Сория [109] (Схема 52).

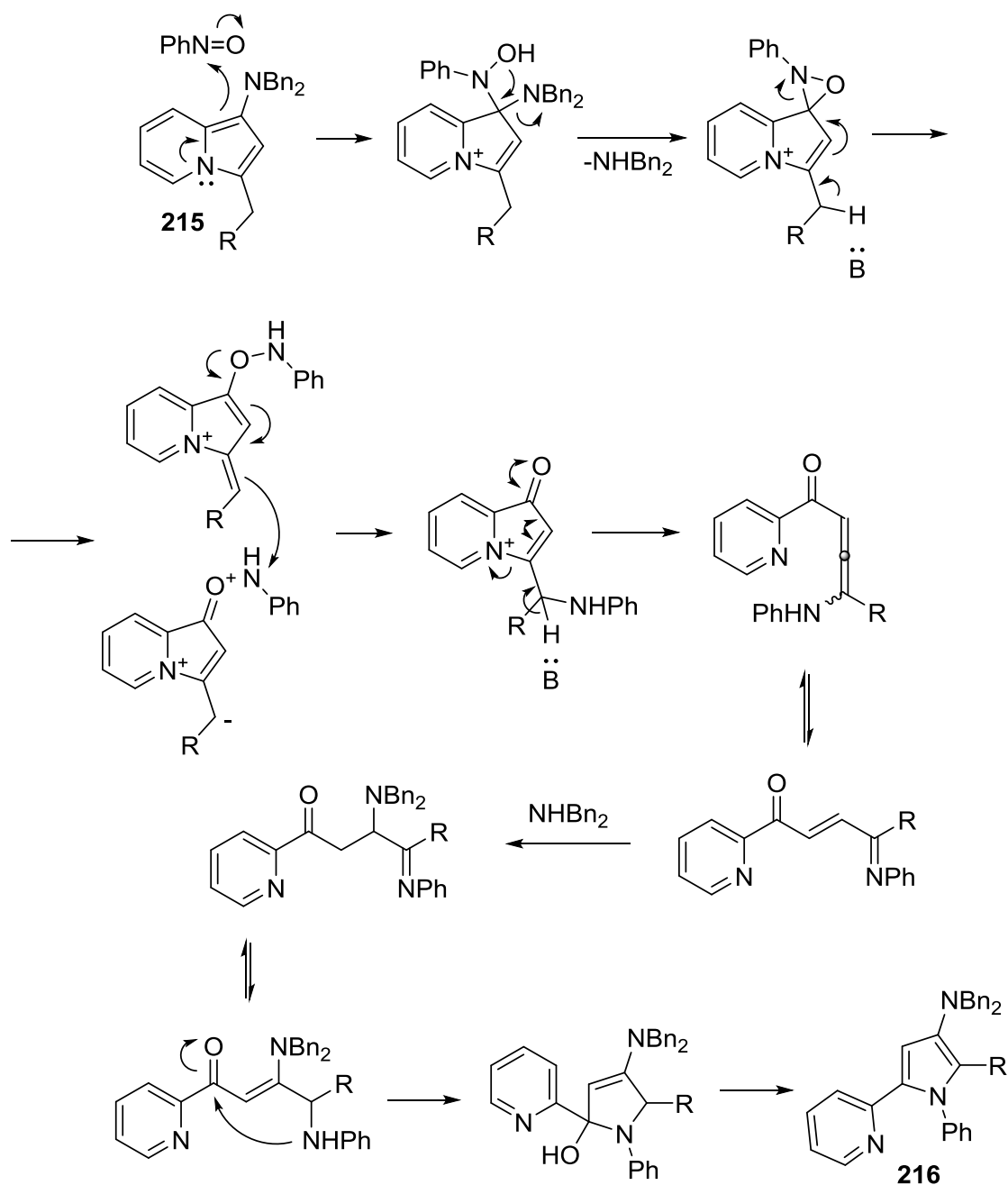
Схема 52. Субстрат-контролируемая реакция аминоиндолизинов с нитрозоаренами.



Направление реакции зависит от заместителя R_3 , влияющего на направление электрофильной атаки нитрозосоединения на субстрат **215**. При $\text{R}_3 = \text{Ar}$ были получены пиридины **217**, а в случае $\text{R}_3 = \text{Alk}$ происходит образование пирролов **216**.

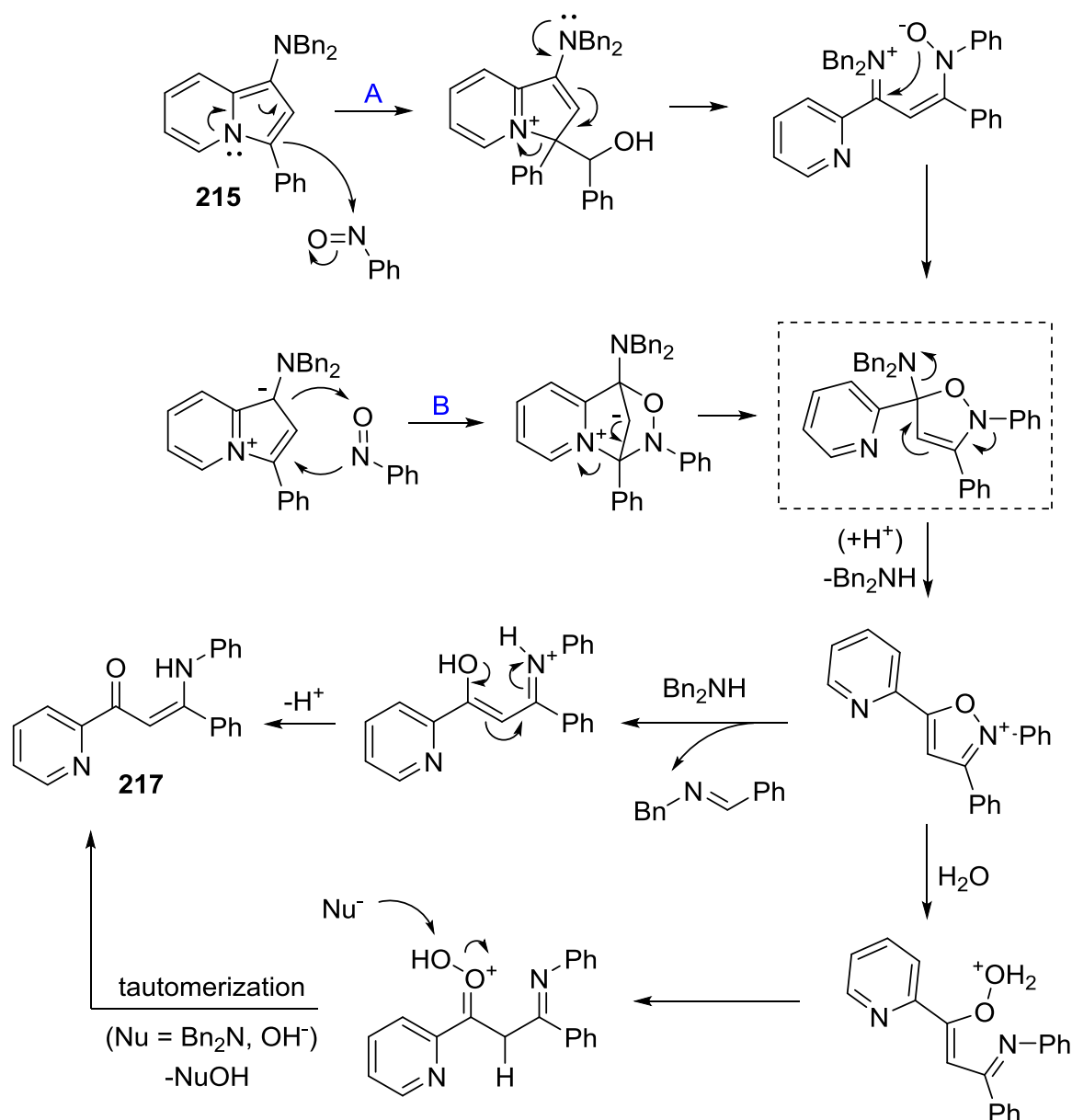
В присутствии избытка внешнего вторичного амина (CH_3NHPh), последний встраивается в пиррольный продукт **218**. Таким образом, глубокая перестройка 1-аминоиндолизинового субстрата включает стадию диссоциации диалкиламиногруппы $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ в ходе реакции, механизм которой представлен на схеме 53.

Схема 53. Механизм образования пирролов из 3-алкил-1-аминоиндолизинов и нитрозоаренов.



Не менее необычно протекает раскрытие пиррольного цикла 3-арил-1-аминоиндолизинов при их реакции с нитрозоаренами (**Схема 54**).

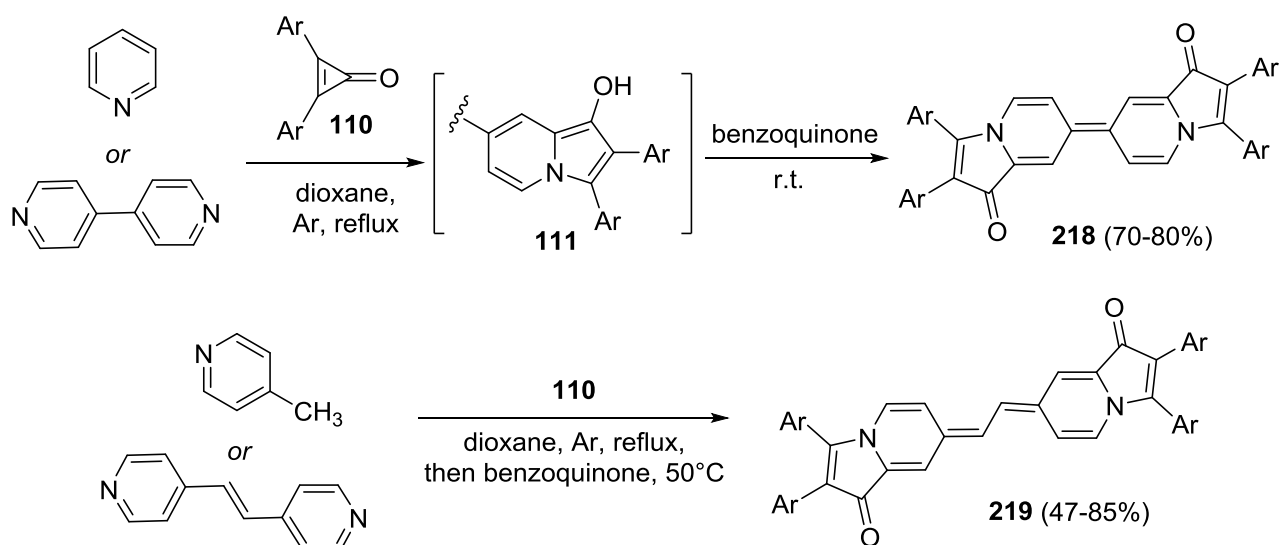
Схема 54. Механизм раскрытия пиррольного цикла 3-арил-1-аминоиндолизинов нитрозоаренами.



Приведенные механизмы не включают стадию переноса электрона в явном виде, тем не менее, раскрытие пиррольного цикла индолизина вновь неразрывно сопряжено с окислительными свойствами реагента (Ar-N=O).

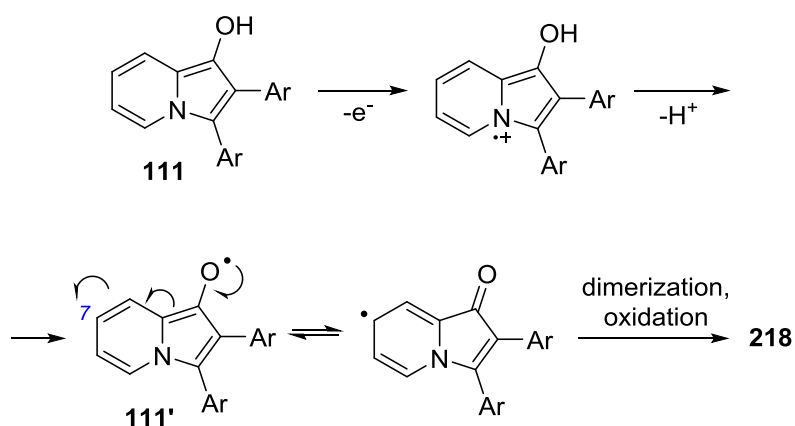
Уодсворт и сотрудники фундаментально изучали окисление индолизинов [110]. Оказалось, что индолизин-1-олы **111** (Схема 55), образующиеся при реакции пиридина с диарилциклопропеноном **110**, при окислении бензохиноном образовывали красители **218** поглощающие в ближней ИК-области. Те же продукты **218** образовывались при использовании 4,4'-бипиридина.

Схема 55. Окислительная димеризация индолизин-1-олов.



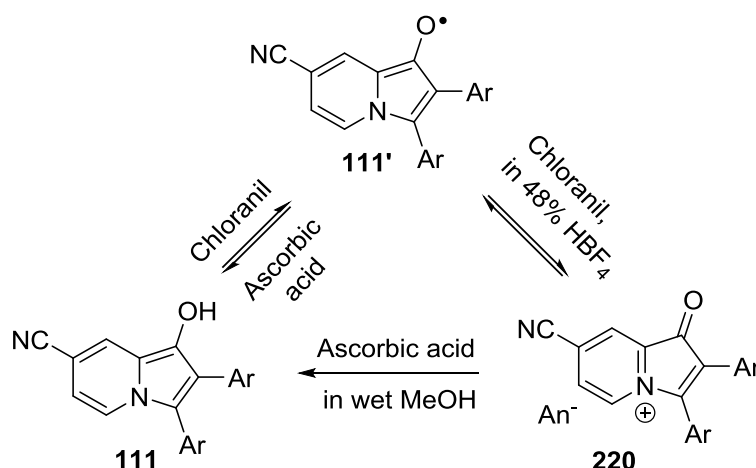
Исходя из пиколина либо 1,2-ди(пиридин-4-ил)этилена были получены симметричные димеры **219**. В качестве окислителя использовался бензохинон или воздух в присутствии каталитических количеств $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Авторы предложили рациональный механизм образования продуктов **218**, **219**, задействуя радикальные интермедиаты (Схема 56).

Схема 56. Радикальный механизм окислительной димеризации индолизин-1-олов.



При наличии электроноакцепторной группы в положении C7, индолизинилы **111'** являются стабильными и выделяемыми радикалами. Такие соединения могут претерпевать второй акт одноэлектронного окисления с образованием устойчивых солей **220** (Схема 57).

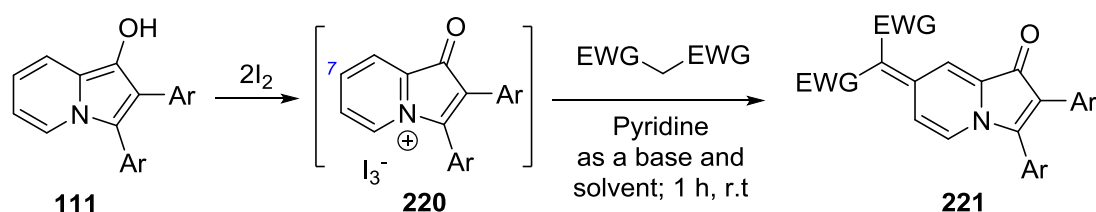
Схема 57. Окислительно-восстановительные взаимопревращения 2,3-диарил индолизин-1-олов.



Необычным оказалось поведение стабильных индолизинилов **111'** на ТСХ (SiO_2). Зеленое пятно радикального соединения имело желтый фронт и красный хвост, вследствие редокс равновесия в надвигающемся фронте растворителя. Тонкая структура в спектре ЭПР индолизинилов (**111'** с электроноакцепторной группой при атоме С7) свидетельствовала о значительной делокализации неспаренного электрона, а эксперименты с изменением концентрации показали отсутствие тенденции к димеризации. Описанные выше свойства во многом справедливы и для 1,2-диарил-3-гидроксииндолизинов.

Та же исследовательская группа, развивая химию С7-незамещенных 2,3-диарилиндолизинов [68], синтезировали ряд несимметричных красителей **221** (Схема 58).

Схема 58. Синтез красителей.



В качестве окислителя был использован йод, а промежуточная соль **220** эффективно присоединяла по положению С7 активные метиленовые соединения.

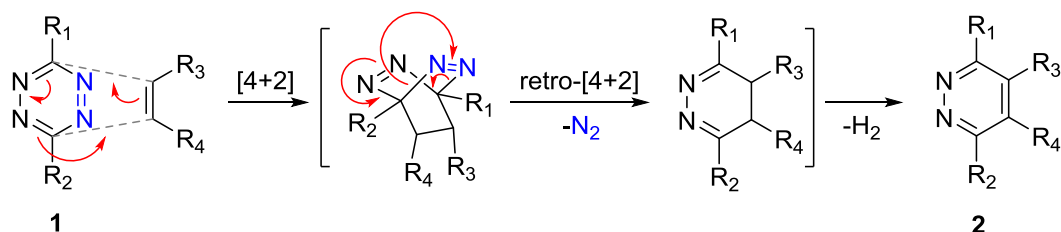
Несмотря на большое разнообразие методов получения индолизинов, наиболее интересным и перспективным является метод взаимодействия пиридинов с циклопропенонами, позволяющий получать соединения с интересными свойствами. При этом очевидно богатство химии и специфичность свойств индолизинов с электронодонорными группами в пиррольном цикле.

Глава II. Обсуждение результатов¹

2.1. Трехкомпонентная реакции 3,3-дифторциклопропенов пиридинов и тетразинов

Реакция циклоприсоединения тетразинов **1** к кратным связям с последующей цикloreверсией, сопровождаемой выбросом молекулы азота, приводит к образованию пиразинов **2** (схема 1). Данная реакция широко изучена с момента её обнаружения в 1959 г. Карбони и Линдси [111], а ее синтетический потенциал был впоследствии расширен и на некоторые другие диенофилы, такие как амидины, имины и циклопропены [112].

Схема 1. Реакция Карбони-Линдси, общая схема.



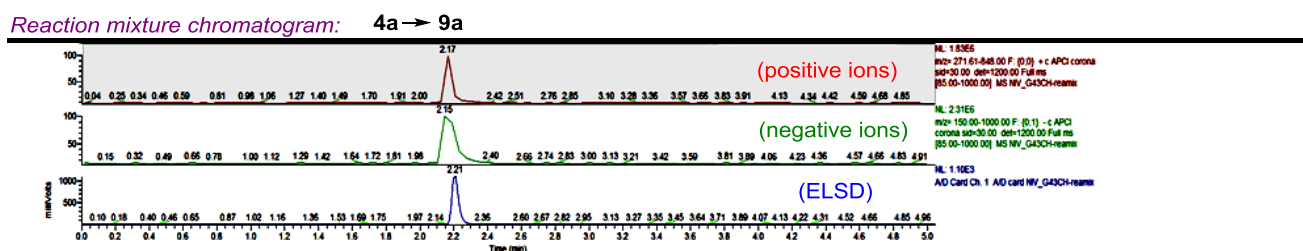
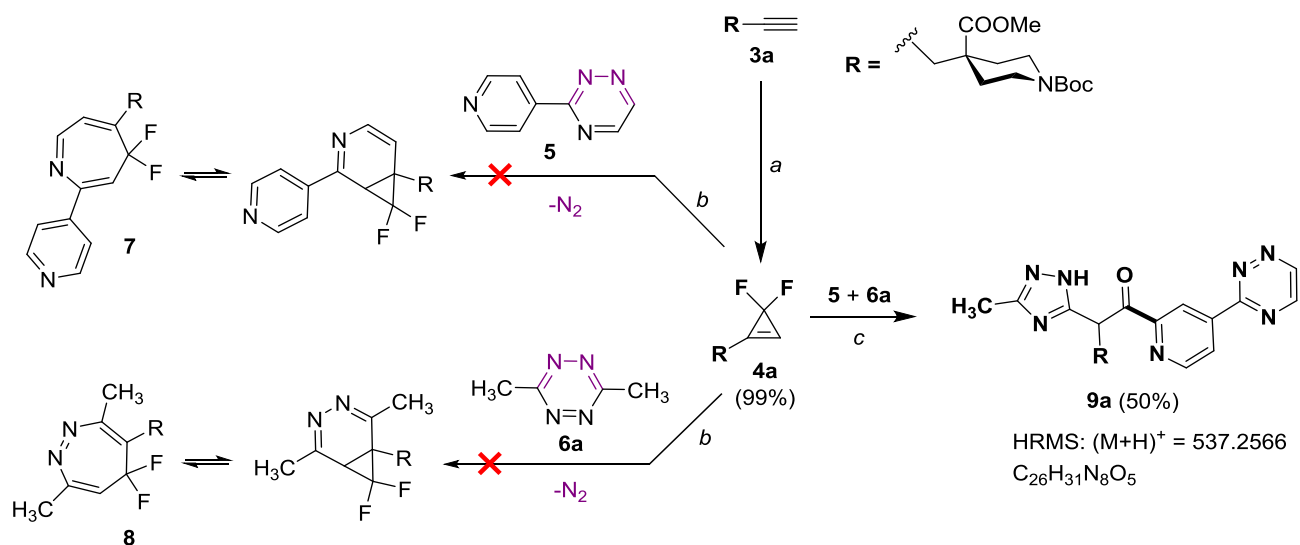
О реакциях 3,3-дигалогенциклопропенов сведения в литературе отсутствуют, что и вызвало наш изначальный интерес в изучении поведения последних в реакции Карбони-Линдси.

Синтез² монозамещенного 3,3-дифторциклопропена **4a** (схема 2), и попытки введения его в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с циклическими гетеродиенами (1,2,4-триазином **5** и 2,6-диметил-*s*-тетразином **6a**) не приводили к ожидаемым *гем*-дифтор(ди)азепинам **7**, **8**, интересным, в частности, с позиции положения равновесия между их моно- и бициклической формами.

¹ В главе II «обсуждение результатов» введена новая нумерация соединений, схем, рисунков и таблиц.

² По реакции дифторциклопропенирования ацетиленов, см. Приложение (стр. 120).

Схема 2. Планируемое превращение и неожиданный результат.



^aTMSCF₃ (4 эквив.), NaI (25 mol.%), THF, кипячение, 24 h; ^bDMSO, *p*-ксилол, NMP, хлорбензол; 90–120°C, 5–20 часов; ^cEtOH, 70°C, 15 часов.

В типичных термических условиях реакции циклоприсоединения, ни триазин **5**, ни более реакционноспособный тетразин **6a** не взаимодействовали с дифторциклопропеном **4a** при длительном нагревании в апротонных растворителях.

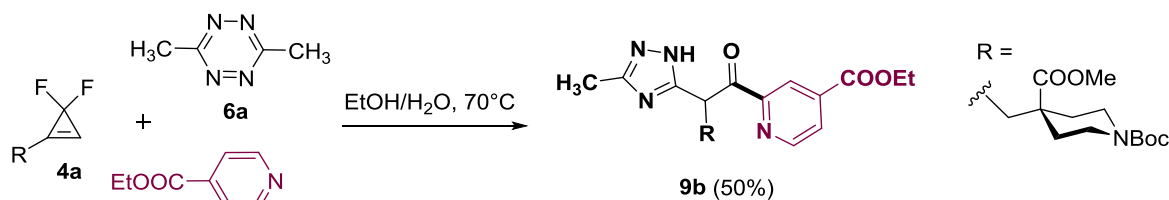
Для сокращения числа экспериментов по поиску условий реакции, резонно использовать стехиометрическую смесь гетеродиенов **5** и **6a**, так как последние между собой не взаимодействуют. Дополнительно, такой приём организует конкуренцию азинов **5** и **6a**, позволяя в успешном случае оценить их относительную реакционную способность.

В протонном растворителе (EtOH), нагревание стехиометрической смеси азинов **5** и **6a** с дифторциклопропеном **4a** привело к неожиданному образованию нового продукта при участии всех трех компонент реакции. Оценка элементного состава указывала, что образование продукта трехкомпонентной реакции (**9a**,

предположительно) сопровождалось потерей двух молекул HF, присоединением H₂O и выбросом молекулы ацетонитрила. Отсутствие атомов фтора в продукте дополнительно подтверждалось спектроскопией ¹⁹F ЯМР. Из обзорного спектра ¹H ЯМР продукта **9a** следовало, что ядро триазина в реакции не затрагивалось, а пиридиновый цикл оказался функционализирован по α-положению.

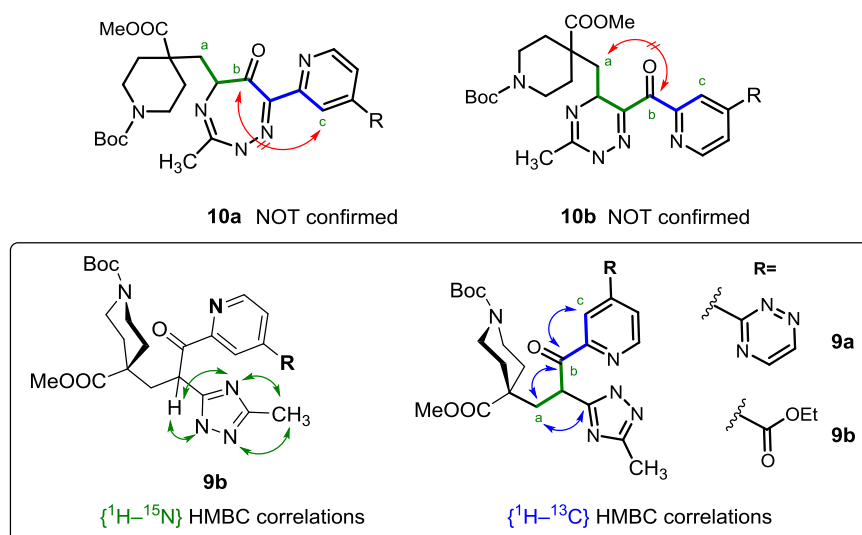
Это позволяло заключить, что триазиновый цикл в компоненте **5**, по-видимому, играет лишь роль заместителя, электроноакцепторного по отношению к ядру пиридина. Действительно, замена 3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазина **5** на 4-этоксикарбонилпиридин (этилизоникотинат) в трехкомпонентной реакции приводила к триазолу **9b** (схема 3).

Схема 3. Образование продукта **9b** в трехкомпонентной реакции.



На основании одних лишь данных ¹H, ¹³C ЯМР и масс-спектрологии продуктов **9a–b**, могут быть предложены и альтернативные варианты их строения, не противоречащие указанному набору спектров. Например, не исключались изомерные триазолам **9a–b** триазепин **10a** и триазин **10b** (рис. 1).

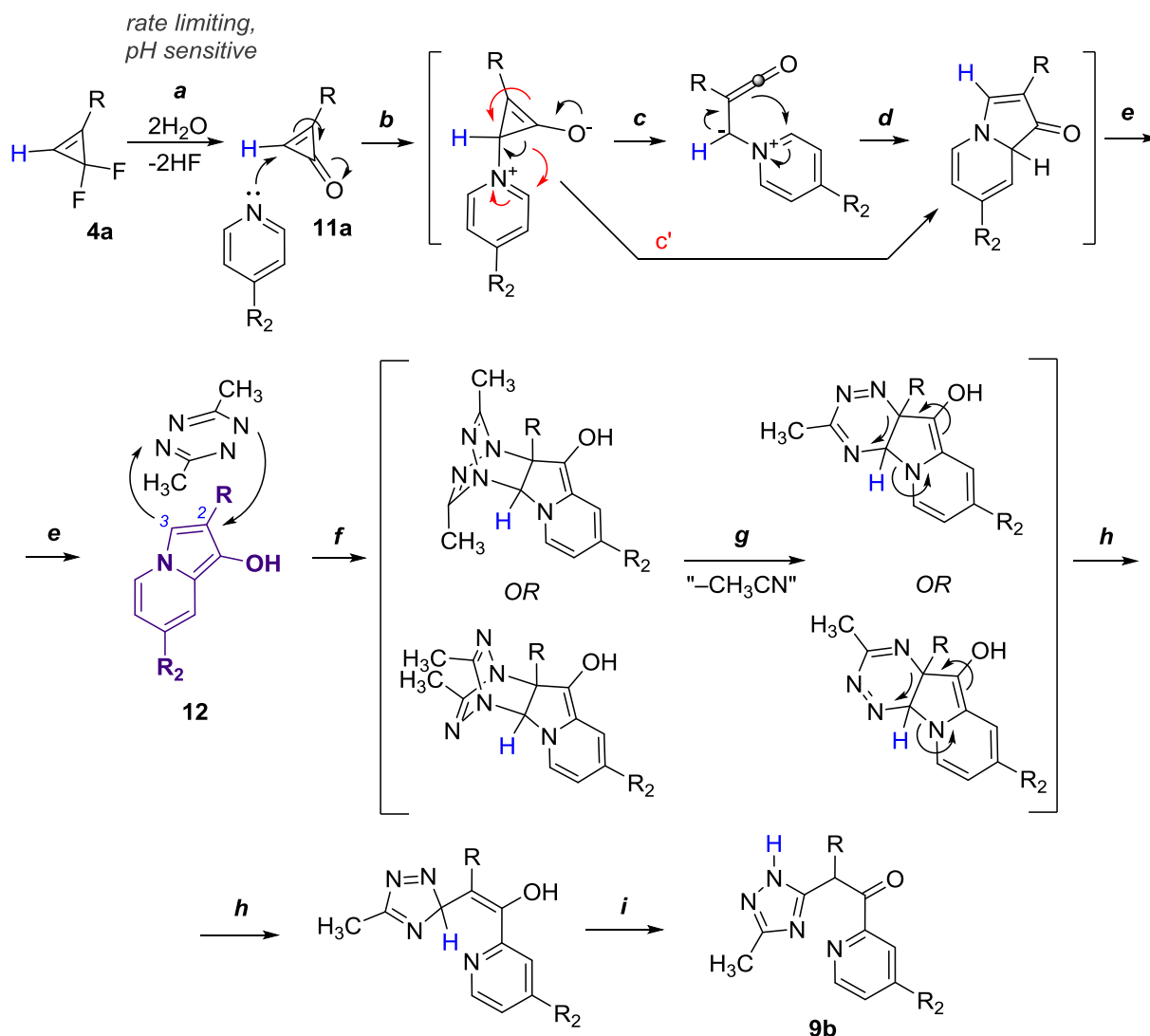
Рис. 1. Альтернативные структуры продукта трехкомпонентной реакции и важнейшие корреляции, подтверждающие версию **9a–b**.



Анализ корреляций в спектрах $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ HMBC позволил исключить предполагаемые изомерные структуры **10a**, **10b**, и окончательно подтвердить образование триазолов **9a**, **9b** в трехкомпонентной реакции.

Столь глубокое превращение привлекло наше внимание и подтолкнуло к более подробному изучению его химизма. В ходе экспериментов было установлено, что вода, всегда присутствующая в неабсолютизированном EtOH, является необходимым условием протекания реакции, так как в ряде безводных спиртов триазол **9b** не образовывался. С учётом этого был сформулирован предполагаемый механизм реакции (схема 4).

Схема 4. Вероятный механизм трехкомпонентной реакции.



На первой стадии (**a**) протекает гидролиз CF_2 группы дифторциклопропена **4a**. Это лимитирующая стадия, ведущая к циклопропенону **11a**, образование которого подтверждалось в отдельном эксперименте, где **4a** нагревали в EtOH в присутствии воды. Примечательно, что замена растворителя на DMSO или присутствие основания полностью подавляло гидролиз (**a**) и, как следствие, всю дальнейшую последовательность трехкомпонентной реакции. Стоит отметить, что в отличие от электронодефицитных пиридинов, 4-метоксипиридин и 4-диметиламинопиридин оказались абсолютно инертными в трехкомпонентной реакции именно за счет их основности и ингибирования стадии **a**.

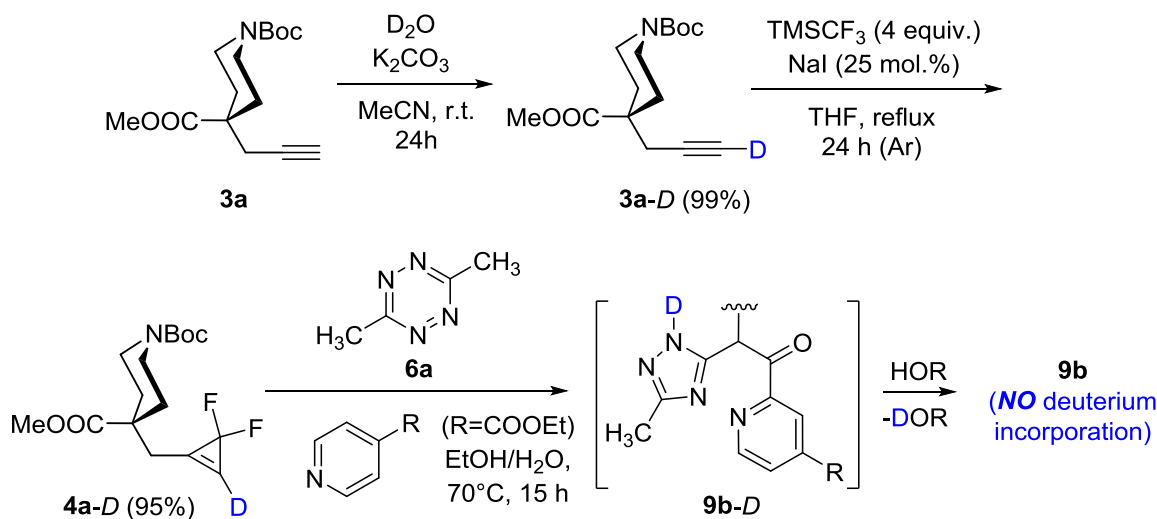
Медленно образующийся циклопропенон **11a** практически мгновенно реагирует с присутствующим в смеси пиридином (стадия **b**). Столь высокое сродство к пиридинам не позволяло зафиксировать **11a** в качестве интермедиата при мониторинге трехкомпонентной реакции методом LC-MS. Последующее раскрытие трехчленного цикла (**c**), 6π -электроциклизация (**d**) и таутомеризация (**e**) приводят к образованию 1-гидроксииндолизина **12**. Как было показано в обзоре литературы (“1.3.4. получение 1-гидроксииндолизинов”), конденсация циклопропенонов с пиридинами приводит к гидроксииндолизинам. Хотя механизм реакции ранее не приводился, и конденсация была изучена преимущественно на примерах 2,3-диарилциклопропенонов, логично было предположить схожий результат и для 2-алкилциклопропенона **11a**.

Далее, индолизин-1-ол **12** при повышенной температуре (70°C) вступает в реакцию с тетразином (стадия **f**). Двойная связь $\text{C2}=\text{C3}$ индолизин-1-ола **12** концентрирует высокую электронную плотность, что даёт ей определенное основание реагировать с электронодефицитным s-тетразином (как гетеродиеном) в процессе типа [4+2]-циклоприсоединения. В то время как обычно тетразины предоставляют атомы углерода (C2, C5) в реакциях циклоприсоединения [112], участие атомов азота (N1, N4) в этом процессе является весьма любопытным. Стадия “азофильного” [4+2]-циклоприсоединения (**f**) является определенным формализмом: принимая во внимание окислительно-восстановительные свойства обоих участников реакции (индолизин и тетразин), вполне вероятен и

более сложный путь их взаимодействия. Циклореверсия (стадия **g**) и последующая серия перегруппировок (стадии **h**, **i**) завершают механизм реакции, итогом которой является образование 1- α -пиридил-2-[1,2,4]триазилил-2-алкилэтанона **9b**.

В соответствии с предложенным механизмом, замена дифторциклопропена **4a** на его дейтерированный аналог **4a-D** в трехкомпонентной реакции *не* должна приводить к внедрению дейтерия в конечный продукт **9b**, что и было подтверждено экспериментально (схема 5).

Схема 5. Синтез 2-дейтеро-3,3-дифторциклопропена **4a-D**. Утрата изотопной метки в продукте трехкомпонентной реакции **9b**.



Этот результат свидетельствует в пользу перемещения изотопной метки в ходе трёхкомпонентной реакции в обменивающееся со средой положение. Как следует из предполагаемого механизма, единственным таким положением является NH триазольного цикла продукта **9b**.

2.1.1. Индолизин-1-ол *in situ*: ключевой интермедиат трехкомпонентной реакции

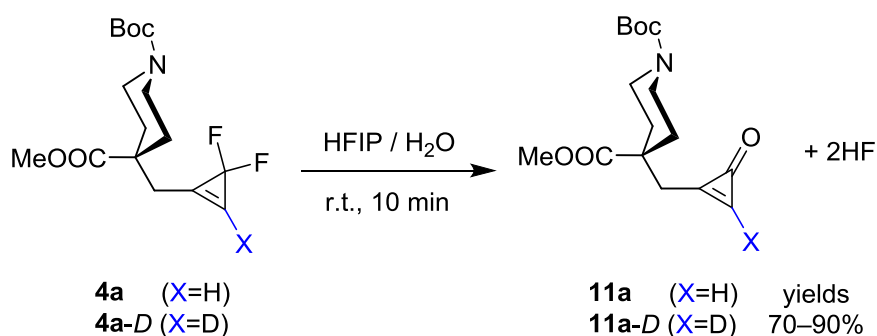
Подтвердить участие индолизин-1-ола **12**, фигурирующего в предложенном механизме трехкомпонентной реакции, предполагалось путём исключения из реакционной смеси тетразиновой компоненты. Однако при нагревании

дифторциклопропена **4a** и этилизоникотината в EtOH/H₂O индолизин-1-ол **12** не обнаруживался. Преследуя интермедиат **12**, было решено исходить из циклопропенона **11a** напрямую, для исключения возможного влияния факторов связанных со подстадией гидролиза **4a**.

Метод получения циклопропенона **11a** из **4a** в водном спирте при нагревании не являлся оптимальным, так как было замечено (LC-MS), что в этих условиях **11a** вступает в реакцию со спиртом, образуя аддукт.

Для быстрого гидролиза 3,3-дифторциклопропенов до циклопропенонов экспериментально были найдены более удобные условия с применением в качестве растворителя гексафторизопропанола (HFIP) – стерически затрудненного и не нуклеофильного спирта, имеющего кислые свойства. В этом случае циклопропеноны **11a**, **11a-D** образовывались в экзотермической реакции быстро и с хорошими выходами (схема 6).

Схема 6. Гидролиз дифторциклопропенов в HFIP.

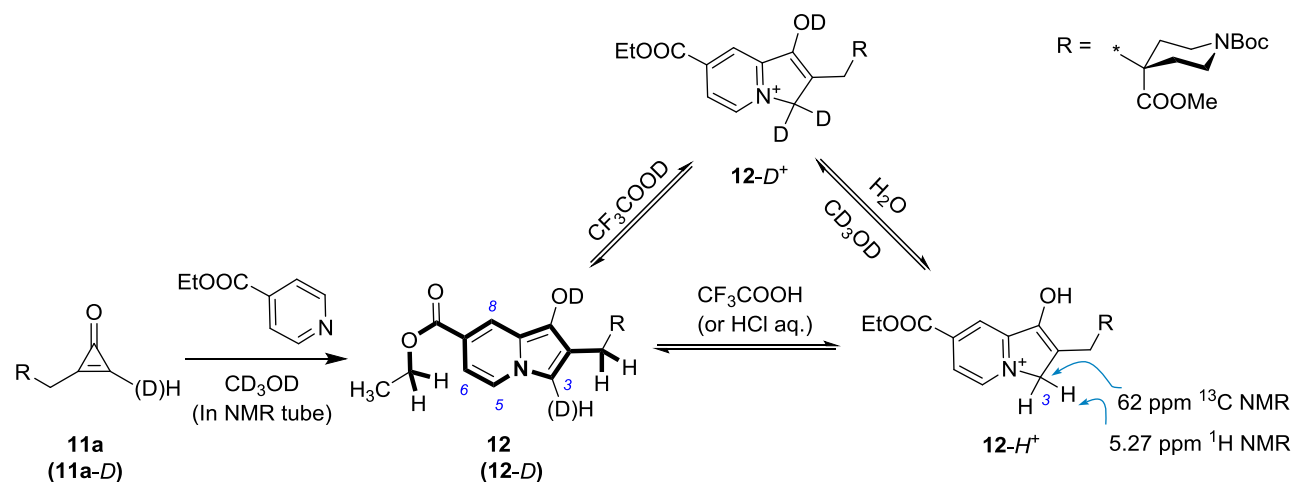


При гидролизе CF₂ группы дифторциклопропенов выделяется фтороводород (HF), вероятно автокатализирующий реакцию. При этом стоит отметить, что *N*-Boc группа, лабильная в кислых средах, оставалась в этих условиях не затронутой, а атом дейтерия в дейтероциклопропенах **4a-D**, **11a-D** не обнаруживал тенденции к обмену в протонной реакционной среде.

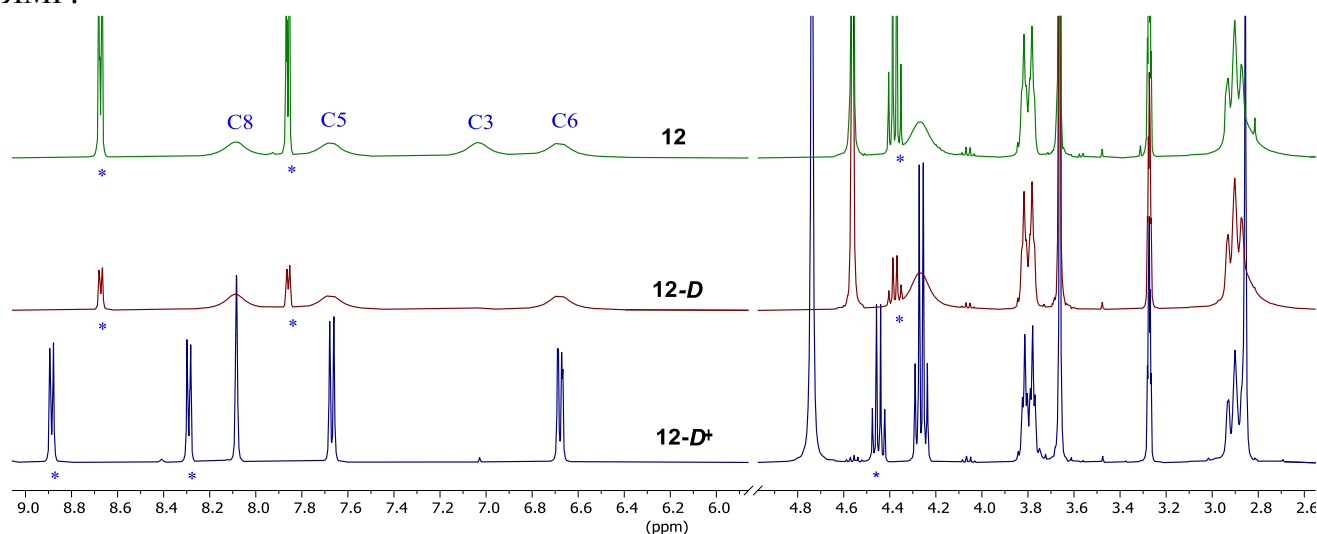
Выяснилось, что полученные циклопропеноны **11a** и **11a-D** практически мгновенно вступали в реакцию с этилизоникотинатом, количественно превращаясь в 1-гидроксииндолизины **12** и **12-D** (схема 7). При этом для реакции

оказался пригоден широкий спектр растворителей (хлорированные углеводороды, спирты, толуол, этилацетат, ацетонитрил и др.).

Схема 7. Генерирование 1-гидроксииндолизина и особенности его спектра ЯМР.



Сигналы атомов водорода индолизинола **12** (**12-D**), присоединенные, или находящиеся в непосредственной близости к гетероароматическому ядру, аномально уширены в спектре ^1H ЯМР:



*Этилизоникотинат.

Индолизин-1-ол **12**, имеющий ярко-желтую окраску, был выделен с помощью хроматографии (на SiO_2), однако судя по LC-MS, обнаруживал тенденцию к димеризации в присутствии воздуха. Процесс ускорялся при повышении температуры, что и воспрепятствовало обнаружению **12** при попытке его синтеза из дифторциклопропена **4a** и этилизоникотината при нагревании в спирте без исключения воздуха. С учётом лабильности, индолизин-1-ол **12**

оказалось удобней охарактеризовать, получая в растворе непосредственно в ЯМР ампуле.

Примечательной особенностью индолизин-1-ола **12** являлось сильное уширение некоторых сигналов в его спектре ЯМР. Так, сигналы протонов, находящихся вблизи гетероароматического ядра были драматически уширены, причем сигналы более отдаленных протонов *не* утрачивали тонкую структуру вплоть до $J \sim 4$ Hz.

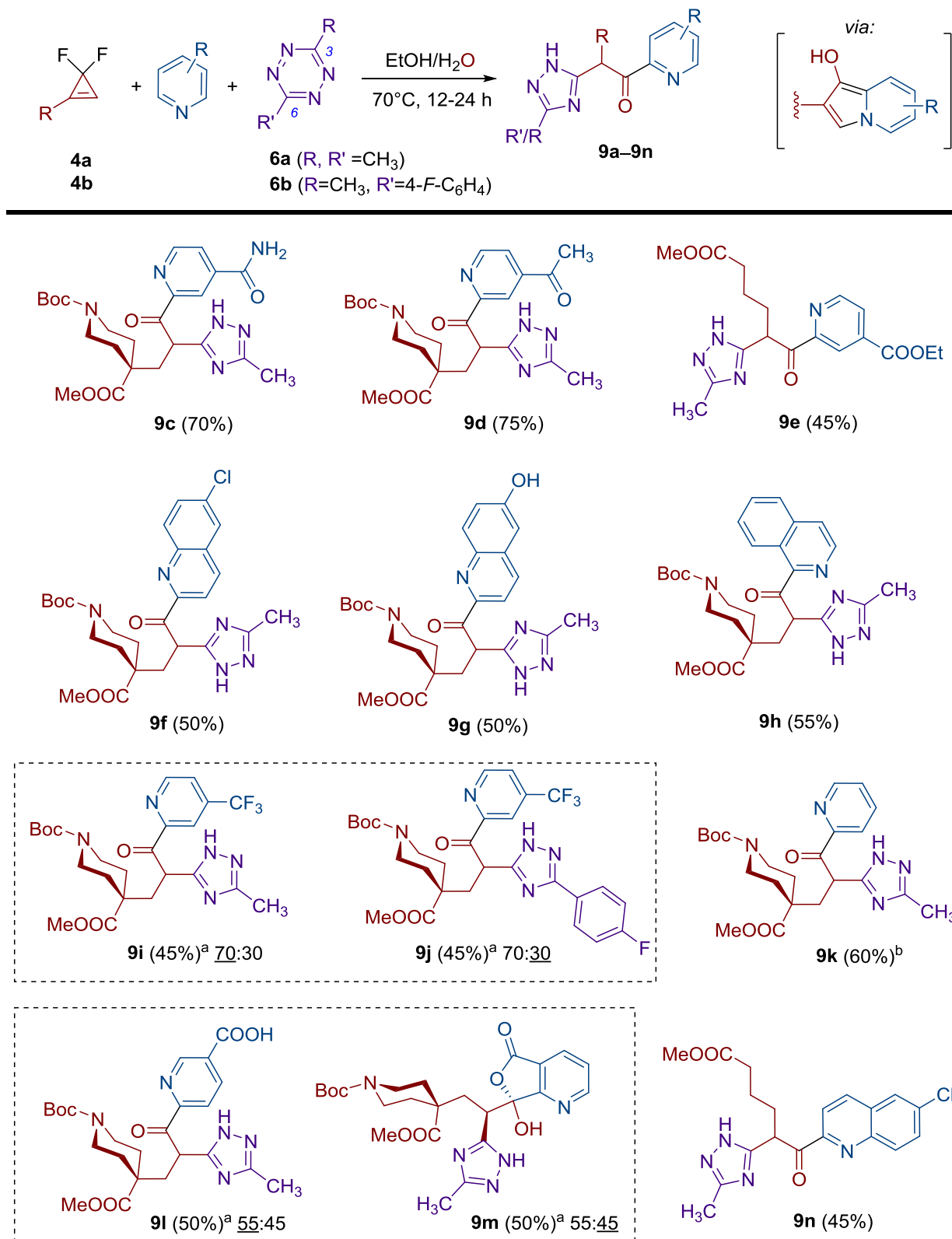
В присутствии дейтеротрифторуксусной кислоты спектральные уширения полностью устранялись, при этом индолизин-1-ол **12** переходил в дейтерированную форму **12- D^+** . В недейтерированном растворителе (MeOH), в присутствии кислоты (CF_3COOH или HCl) протекало протонирование **12** до **12- H^+** . Данный эксперимент позволил зафиксировать сигнал метиленовой группы в положении C3 индолизин-1-ола **12- H^+** в спектрах ЯМР. Мультиплетность сигналов этой CH_2 -группы (s, 2H) и CH_2 -группы бокового заместителя $-\text{CH}_2\text{R}$ (s, 2H), наряду с данными спектра ^{13}C ЯМР, позволяют сопоставить соединению **12- H^+** енольную форму.

В эксперименте, когда к предварительно полученному раствору индолизин-1-ола **12** добавлялся тетразин **6a**, наблюдалось образование триазола **9b**, причем для протекания реакции требовалось нагревание. В результате участие индолизин-1-ола **12** в качестве интермедиата трехкомпонентной реакции было окончательно подтверждено.

2.1.2. Реакция индолизин-1-олов *in situ* с тетразинами; Возможности и ограничения

Необычность обнаруженной реакции побудила нас вкратце исследовать её синтетический потенциал. В экспериментах были варьированы заместители во всех трёх компонентах, с акцентом на вариацию пиридинов как наиболее доступных соединений (рис. 2).

Рис. 2. Примеры продуктов трехкомпонентной реакции: синтез 1-(пиридин-2-ил)-2-алкил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-онов³.



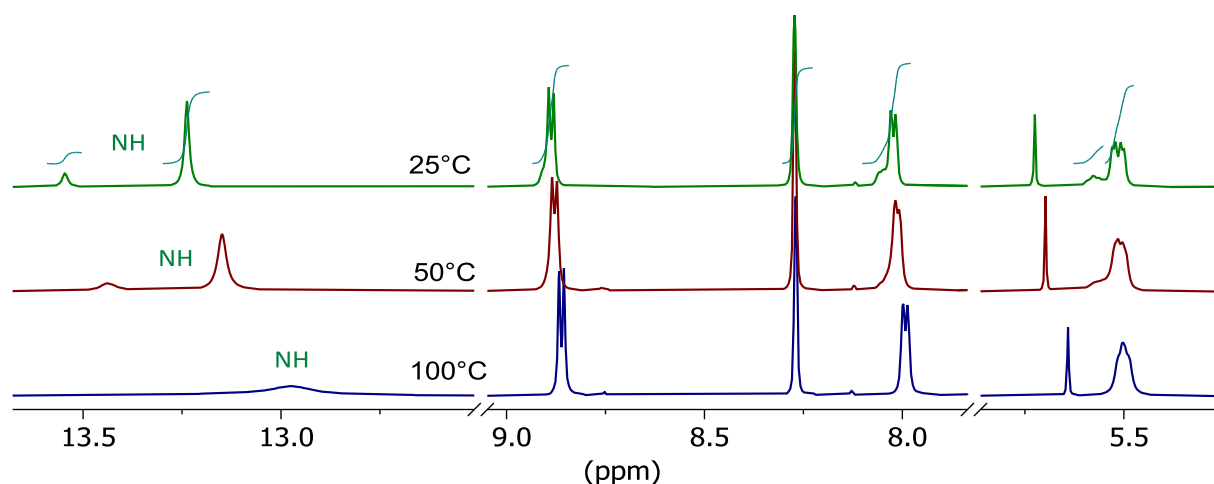
³Условия реакции: 1 ммоль каждого компонента (дифторциклопропен, пиридин, триазин), EtOH (10 мл), H₂O (0.1 мл) t = 70°C, Аргон, 12–24 часа; ^aВыход после выделения для обоих продуктов реакции (**9i/9j** соотношение 70:30; **9l/9m** соотношение 55:45); ^bИспользовалась добавка HFIP (2 эквив.), время реакции 48 часов.

Наиболее эффективным оказалось использование симметричных пиридинов, содержащих электроноакцепторную группу в 4-м положении. Бензаннелированные пиридины (6-хлорхинолин, 6-гидроксихинолин и изохинолин) вступали в реакцию с образованием продуктов **9f–9h**, **9n**, при этом изохинолин селективно реагировал по своему наиболее активному положению С1. Также успешным оказалось использование незамещенного пиридина, который в реакции приводил к продукту **9k**.

При введении в реакцию 2-метил-5-(4-фторфенил)тетразина **6b** с неодинаковыми заместителями в положениях С3, С6 были получены два продукта **9i** и **9j**, различающиеся заместителями в триазольном цикле. Никотиновая кислота, в роли пиридиновой компоненты, приводила к изомерам **9l** / **9m** в почти одинаковом соотношении. Таким образом, обнаруженная трехкомпонентная реакция оказалась применима к достаточно широкому кругу субстратов, а толерантность к функциональным группам оказалась высокой благодаря мягким условиям.

В спектрах ^1H ЯМР в $\text{DMSO-}d_6$ для некоторых продуктов наблюдалось наличие таутомерных форм (рис. 3). Такое поведение допустимо для молекул содержащих 1,2,4-триазольный цикл и является дополнительным подтверждением корректно установленной структуры продуктов трехкомпонентной реакции.

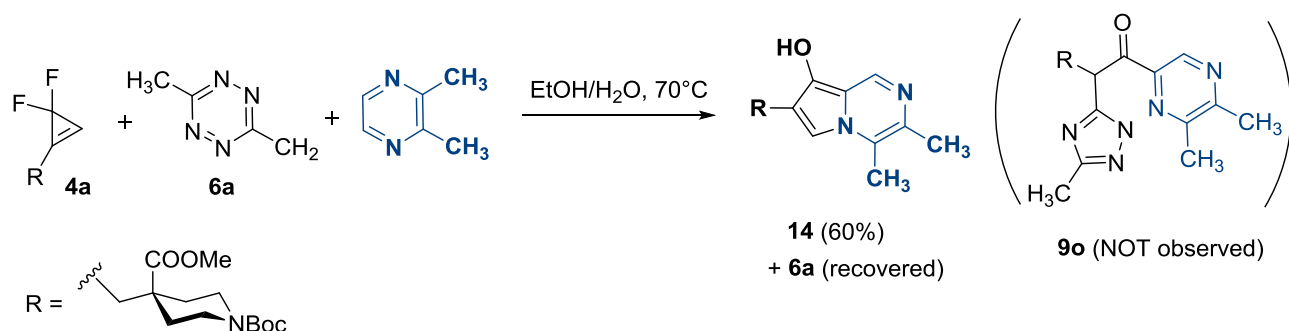
Рис. 3. Прототропная таутомерия **9b** в $\text{DMSO-}d_6$. Влияние температуры.



Набор сосуществующих таутомерных форм может вызывать определенные сложности при анализе. В частности для ряда продуктов трехкомпонентной реакции в спектрах ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) наблюдалось уширение сигналов четвертичных атомов углерода триазольного цикла. Данная проблема устранялась при переходе к CDCl_3 , в котором триазолы **9a–9n** существовали в виде единственного таутомера.

Помимо успешно примененных производных пиридина, в реакции были испытаны и другие родственные гетероциклы. Так, при замене пиридиновой компоненты на 2,3-диметилпиазин, был получен продукт другого класса: пирроло[1,2-*a*]пиазин-8-ол **52** (схема 8). При этом тетразин **6a** не принимал участия в реакции и образования триазола **9o** не наблюдалось.

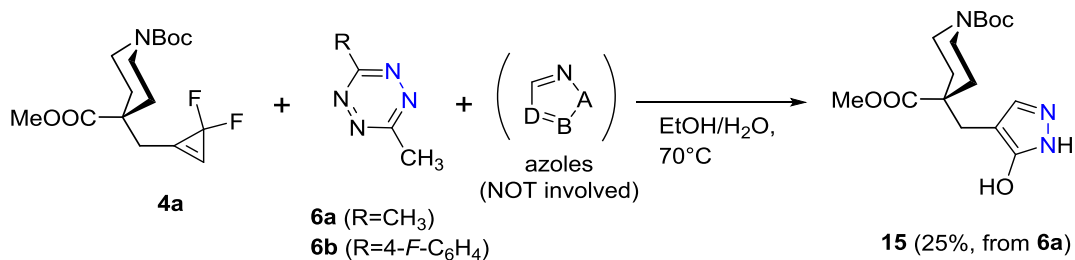
Схема 8. Результат замены пиридиновой компоненты на 2,3-диметилпиазин.



Пирроло[1,2-*a*]пиазин-8-ол **14**, в некотором смысле структурно-близкий индолизин-1-олу **12**, не обнаруживал ни тенденции к димеризации, ни уширения сигналов в спектрах ЯМР и являлся стабильным соединением ярко-желтого цвета.

В отличие от шестичленных циклов с пиридиновым атомом азота, азолы (пиразол, тетразол, тиазол, оксазол), содержащие необходимый HC=N фрагмент, оказались инертны в трёхкомпонентной реакции. Основным продуктом в этом случае являлся 2-гидроксипиразол **15** (схема 9).

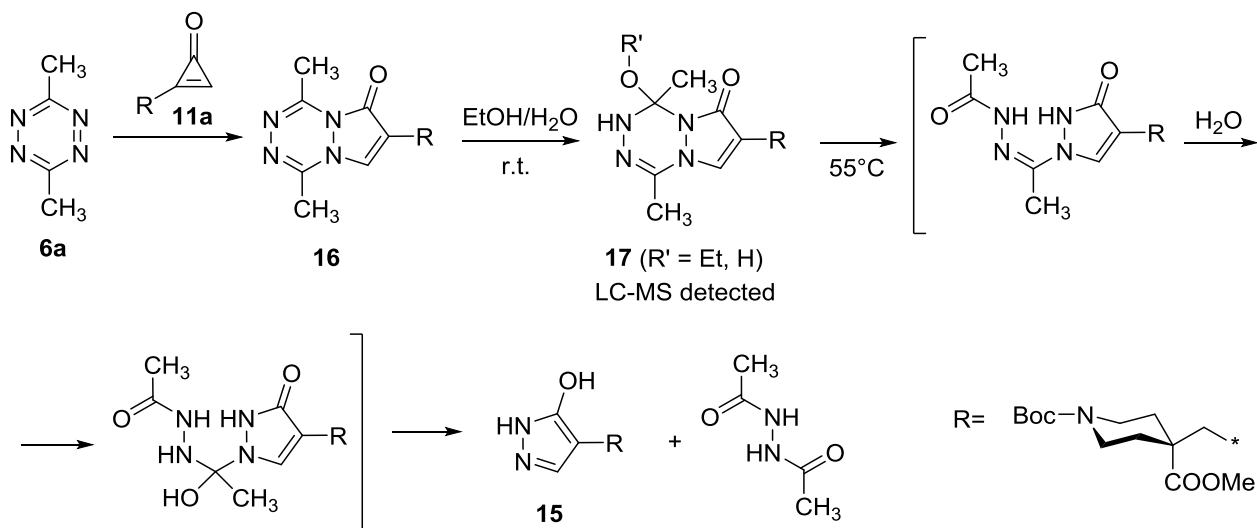
Схема 9. Результат исключения пиридиновой компоненты из трехкомпонентной реакции.



Образование пиразола **15** также наблюдалось (методом LC-MS) в качестве минорного побочного процесса в реакции с хинолинами (синтез **9f**, **9g**; **рис. 2**), что свидетельствует об их пониженной (по сравнению с пиридинами) реакционной способности.

Видно, что строение пиразола **15** не зависит от заместителей в *s*-тетразине: действительно, при использовании несимметрично-замещенного тетразина **6b**, основным продуктом реакции являлся тот же гидроксипиразол **15**. Предполагаемый путь образования **15** изображен на **схеме 10**.

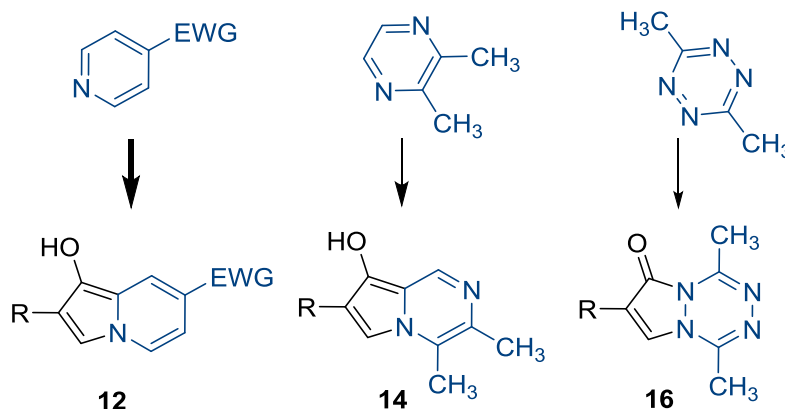
Схема 10. Реакция циклопропенона с диметилтетразином.



Мониторинг реакции методом LC-MS позволил зафиксировать некоторые её интермедиаты (**16**, **17**). Последовательность превращения включает конденсацию циклопропенона **11a** с тетразином **6a**, что приводит к образованию 6*H*-пиразоло[1,2-*a*][1,2,4,5]тетразин-6-она **16**, который при слегка повышенной температуре претерпевает гидролитическую фрагментацию тетразинового цикла.

Можно отметить определенную аналогию реакций конденсации циклопропенона **11a** с тетразином, пиразином и пиридином (**рис. 4**).

Рис. 4. Продукты конденсации циклопропенона **11a** с азинами.



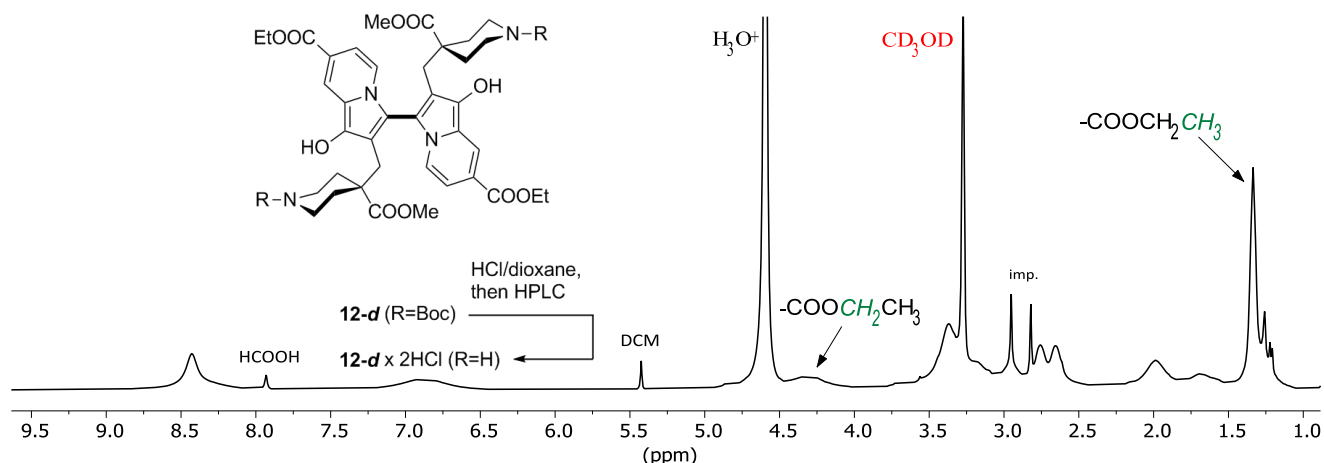
При этом примечательна иерархия в реакционной способности каждого из азинов, где пиридинам отдается явный приоритет.

В то время как продукт **14** является стабильным соединением, а **16** легко фрагментируется до тривиального 2-гидроксипиразола **15**, новый С3-незамещенный индолизин-1-ол **12** представлял собой перспективный объект для дальнейших исследований.

2.2. Димеризация С3-незамещенного индолизин-1-ола

Как отмечалось, в присутствии кислорода воздуха протекает димеризация индолизин-1-ола **12**. Однако подтверждение строения димера было сопряжено с определенными сложностями. Если в случае С3-незамещенного индолизин-1-ола **12**, уширенные сигналы протонов (расположенных вблизи гетероциклического ядра) были различимы в ^1H ЯМР спектре, его димер **12-d** вообще не давал отдельных сигналов в ароматическом регионе в различных условиях регистрации. Хотя для индолизин-1-ола **12** спектральные уширения легко устранялись в кислых средах, в случае димера предварительное удаление Вос-групп и добавки кислот мало улучшали вид его спектра ЯМР (**Рис. 5**).

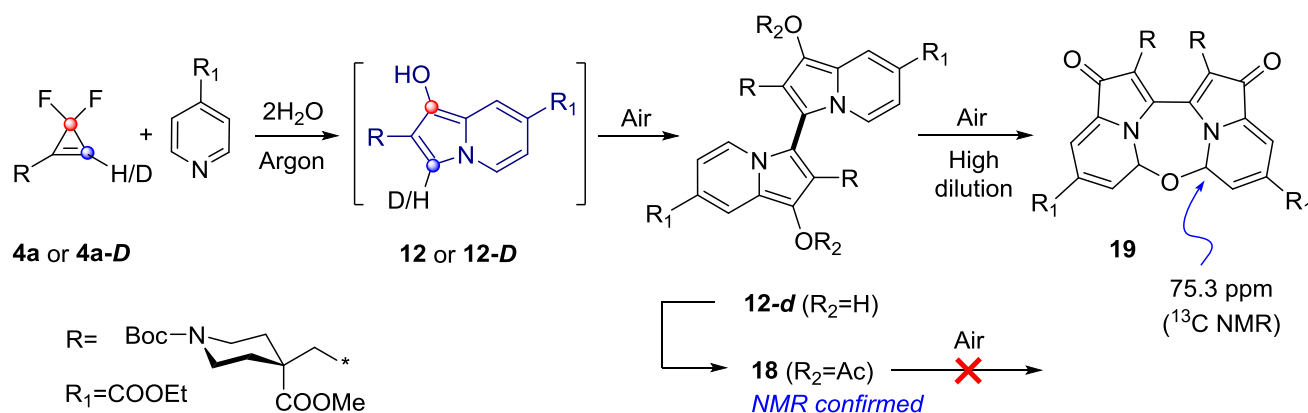
Рис. 5. Спектр ^1H ЯМР дигидрохлорида **12-d** $\times 2\text{HCl}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{HCl}_{\text{conc.}}$, 50°C).



Причиной такого спектрального поведения индолизинолов являются парамагнитные радикальные частицы, подтверждаемые сигналом в ЭПР спектре раствора [3,3]-бииндолизина **12-d**. Таким образом, получить, по меньшей мере, структурные сведения о симметрии димера **12-d**, исходя из его ЯМР спектров, не представлялось возможным.

Независимость молекулярной массы образующегося димера **12-d** (Схема 11) от наличия атома дейтерия в положении С3 исходного индолизин-1-ола **12** свидетельствовала в пользу симметричной структуры, которая была окончательно доказана лишь после дериватизации **12-d** в диэфир **18**.

Схема 11. Генерирование С3-незамещенных 1-гидроксииндолизинов и их окислительные превращения.



По сравнению с мономером **12**, его димер **12-d** был существенно стабильней на воздухе, хотя также обнаруживал изменения во времени, сопровождаемые

увеличением молекулярной массы на 14 Da. При установлении строения продукта автоокисления димера **12-d** методами ЯМР спектроскопии, взаимосогласованный набор корреляций позволил однозначно сопоставить этому продукту симметричную 1,3,6-оксадиазепиновую структуру **19**. Аминальные и диенаминовые фрагменты в оксадиазепине **19**, наряду с утратой ароматичности его пиридиновых циклов вряд ли могут благоприятствовать стабильности соединения, которое легко полимеризовалось в конденсированном состоянии.

Необходимо отметить, что диацетильное производное [3,3]бииндолизина **18** оказалось совершенно стабильно на воздухе, что говорит о принципиальной роли свободной гидроксигруппы индолизин-1-олов в аэробных окислительных процессах.

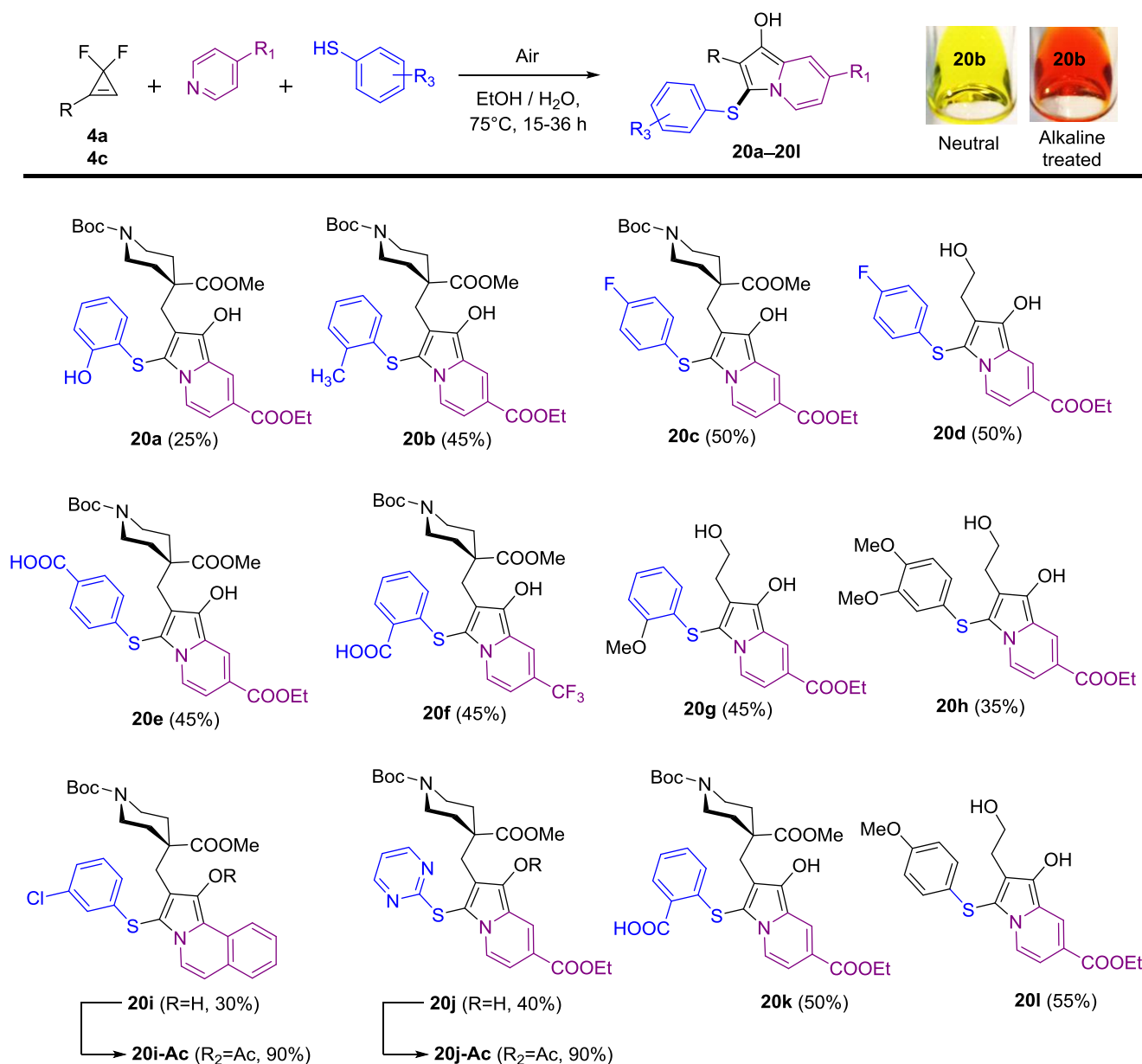
2.3. Реакция индолизин-1-олов *in situ* с тиофенолами

Димеризация С3-незамещенного индолизин-1-ола **12** может быть представлена как рекомбинация образующихся на воздухе индолизинильных радикалов. Мы предположили, что их перехват может приводить к интересным несимметричным производным индолизина.

Широким классом соединений, способным участвовать в радикальных реакциях, являются тиофенолы. Известной особенностью тиофенолов ArSH является способность димеризоваться до диарилдисульфидов ArS-SAr под действием окислителей, включая кислород. Так как димеризация С3-незамещенных индолизин-1-олов **12** в определенном смысле похожа на димеризацию тиофенолов, нами предполагалось протекание «перекрестной» реакции в аэробных условиях.

Действительно, С3-незамещенные индолизин-1-олы *in situ* присоединяли арилтиолы в присутствии воздуха. Используя трехкомпонентную методологию, был синтезирован ряд 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизинов **20a–20l** (рис. 6).

Рис. 6. Трехкомпонентная реакция of 3,3-дифторциклопропенов, пиридинов и арилтиолов⁴.

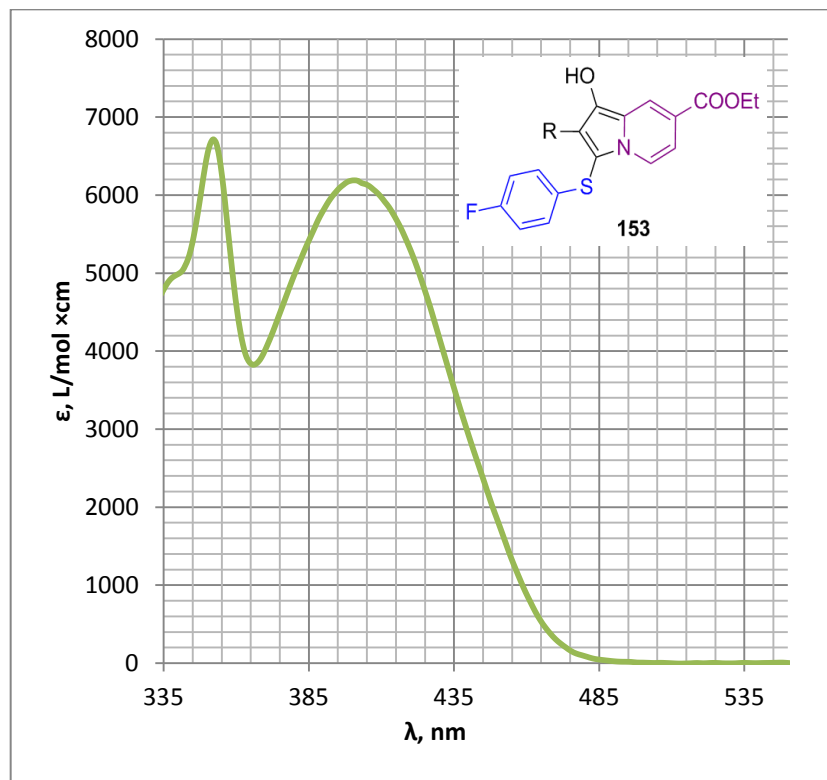


Выяснилось, что для образования 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизинов, необходима повышенная температура, так как при объединении тиофенола и заранее полученного раствора C3-незамещенного индолизин-1-ола реакция между ними при 25°C не протекала. В качестве основных побочных продуктов реакции были зарегистрированы (методом LC-MS) диарилдисульфиды ArS-SAr.

⁴Условия реакции: 3,3-дифторциклопропен **4a** или **4c** (0.5 ммоль, 1 эквив.), замещенный пиридин (или изохинолин) (1 эквив.) и тиофенол (1.2–1.5 эквив.), EtOH (7мл), H₂O (10 эквив.), 70°C, 18–36 часов при доступе воздуха.

Полученные 3-(арилсульфанил)-индолизин-1-олы **20a–20l** в большинстве имели жёлто-зеленый цвет, при этом поглощение света в видимом диапазоне происходило на границе с УФ-областью спектра (рис. 7).

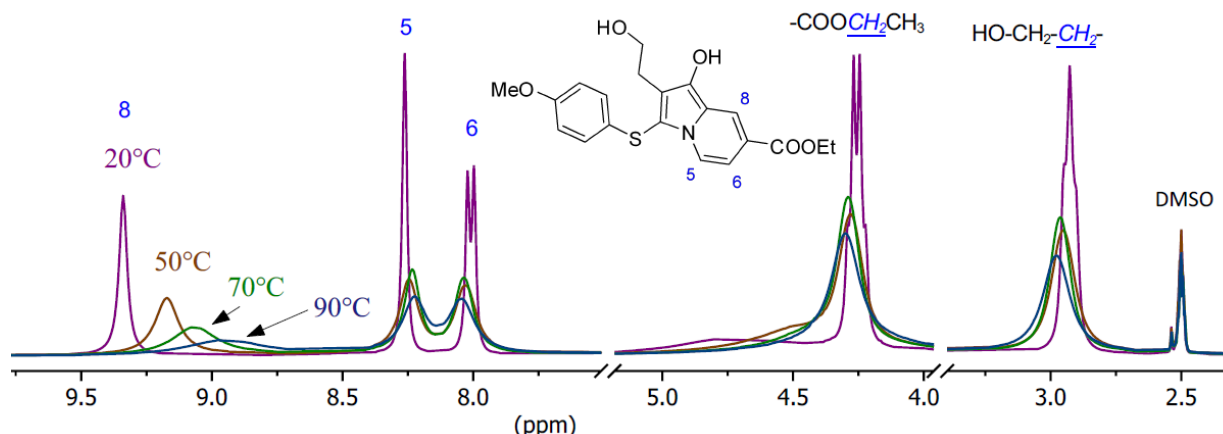
Рис. 7. Спектр UV/Vis продукта **20c**.



Особенности, связанные с парамагнитным уширением спектральных линий, отмеченные для индолизин-1-олов **12** и **12-d**, были характерны и для этой серии производных (**20a–20l**).

При использовании CDCl_3 в качестве растворителя, сигналы в спектре ^1H ЯМР 3-(арилсульфанил)-индолизин-1-олов быстро “исчезали”, сливаясь с базовой линией. Таким образом, в хлороформе прогрессировало образование радикальных частиц и следовательно, для детального описания (арилсульфанил)-индолизин-1-олов **20a–20l** CDCl_3 не являлся подходящим растворителем. В $\text{DMSO}-d_6$ процесс образования индолизинил-радикалов оказался гораздо менее существенным, что и обусловило его выбор в качестве основного растворителя для спектроскопии ЯМР этой серии соединений. Отмечалась специфическая температурная зависимость спектров ЯМР 3-(арилсульфанил)-индолизин-1-олов в $\text{DMSO}-d_6$ (рис. 8).

Рис. 8. Влияние температуры на спектр ^1H ЯМР 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20l**. (Показаны только сигналы, подверженные влиянию).



Как и в случае С3-незамещенного индолизин-1-ола **12**, уширения проявлялись лишь для сигналов протонов, находящихся вблизи гетероароматического ядра. Изменение вида спектра при варьировании температуры являлось обратимым. Важно отметить, что такое поведение *не* обусловлено молекулярной динамикой, а вызвано обратимыми окислительно-восстановительными процессами при участии свободнорадикальных частиц.

Отнесения сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР 3-(арилсульфанил)-индолизин-1-олов, сделанные на основании анализа наборов корреляций (gHSQC, gHMBC, gCOSY), приведены (для индолизинового ядра) в **табл. 1**.

Табл. 1. Значения хим. сдвигов ядра индолизин-1-ола в $\text{DMSO}-d_6$ при 25°C (^{13}C , ppm / ^1H , ppm); Нумерация атомов согласно IUPAC.

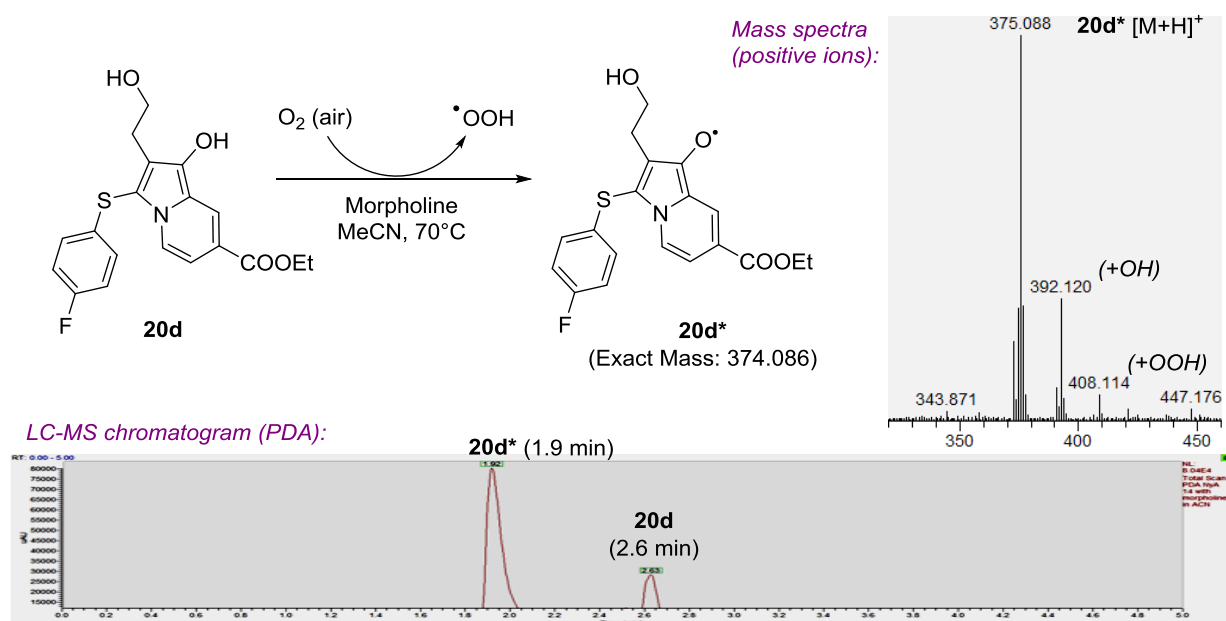
#/Атом	1	2	3	5	6	7	8	9
<i>3-(Арилсульфанил)-2-алкилиндолозин-1-олы</i>								
20a	137.9	118.7	107.9	122.1 / 7.9	108.8 / 6.9	115.8	120.4 / 8.3	121.3
20b	138.0	118.8	107.1	122.0 / 7.9	109.0 / 6.9	116.1	120.5 / 8.3	121.5
20c	137.9	118.5	108.1	121.9 / 8.0	109.1 / 6.9	116.3	120.4 / 8.3	121.4
20d	137.5	121.0	107.4	121.8 / 8.0	108.8 / 6.9	116.3	120.2 / 8.3	121.7
20e	138.0	118.8	106.3	122.0 / 7.9	109.2 / 6.9	116.5	120.5 / 8.4	121.8
20f	137.2	119.6	108.1	123.4 / 7.9	105.7 / 6.6	115.0	115.4 / 8.0	120.0
20g	137.4	121.2	105.9	122.0 / 7.9	108.6 / 6.9	116.0	120.1 / 8.3	121.9
20h	137.4	120.8	108.6	122.0 / 8.0	108.6 / 6.9	115.9	120.1 / 8.3	121.3

20i-Ac^a	129.5	122.7	106.8	121.1 / 8.1	111.6 / 6.0	121.7	123.5 / n.a	127.1
20j-Ac^a	129.0	123.2	107.5	123.9 / 8.2	109.8 / 7.1	120.4	118.8 / 8.0	125.1
20k	138.1	118.9	108.9	121.9 / 7.8	109.1 / 6.8	116.2	120.5 / 8.4	121.5
20l	137.4	120.6	108.5	121.8 / 8.0	108.9 / 6.8	115.9	120.1 / 8.3	121.3

^a Неацетилированные **20i**, **20j** испытывали драматические спектральные уширения.

На примере 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20d** было протестировано поведение этого класса соединений в присутствии нуклеофила. При нагревании **20d** в MeCN с избытком морфолина на воздухе, цвет смеси изменялся, что обуславливалось образованием продукта с $\lambda_{\max}=490$ nm, дающего в спектре LC-MS молекулярный ион $[M+H]^+=375$ (APCI), соответствующий свободному радикалу **20d*** (схема 12).

Схема 12. Аэробное окисление 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20d**.



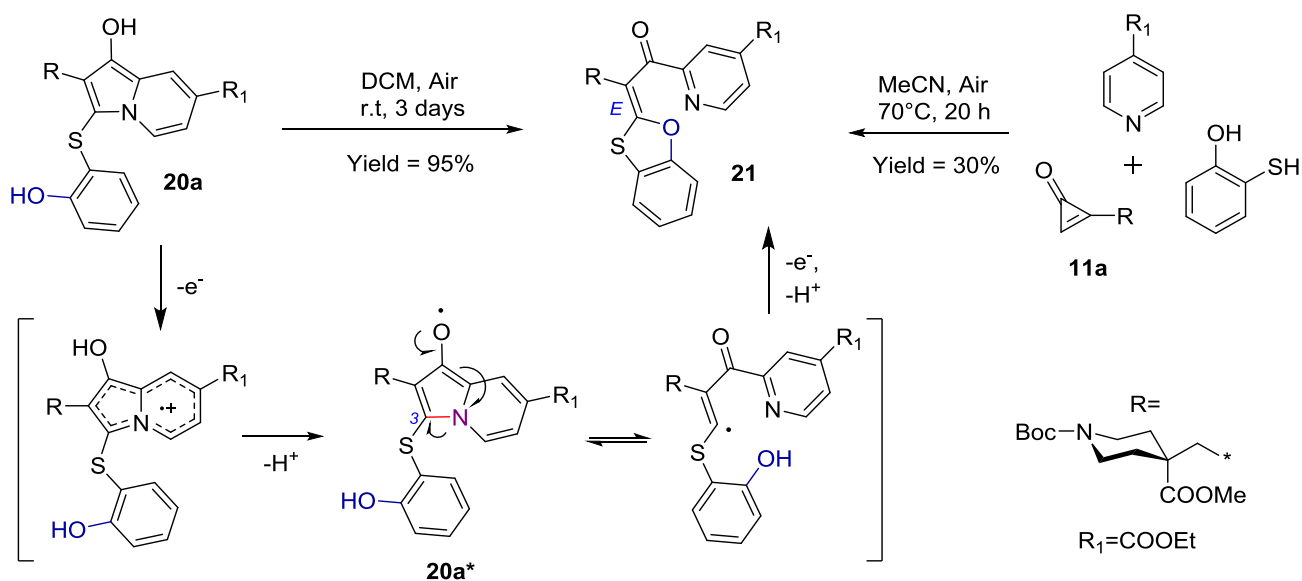
Детектирование устойчивого сигнала в спектре ЭПР реакционной смеси дополнительно подтверждало радикальную природу продукта.

Первоначально ожидаемое более глубокое аэробное окисление **20d** (до катионных интермедиатов) и их перехват морфолином не являлся сколь-либо существенным направлением реакции.

2.3.1. Окислительная рециклизация 3-(2-гидроксифенилсульфанил)-индолизин-1-ола

Наличие в молекуле 3-(2-гидроксифенилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20a** дополнительной фенольной *орто*-гидроксигруппы, позволило наблюдать аэробную рециклизацию соединения. В кристаллическом состоянии индолизин-1-ол **20a** является стабильным на воздухе, однако в растворе наблюдалась его окислительная перегруппировка в 2-метилбензо[*d*][1,3]оксатиол **21**, протекающая с высоким выходом (схема 13).

Схема 13. *E*-селективная окислительная рециклизация **20a** и её предполагаемый механизм.

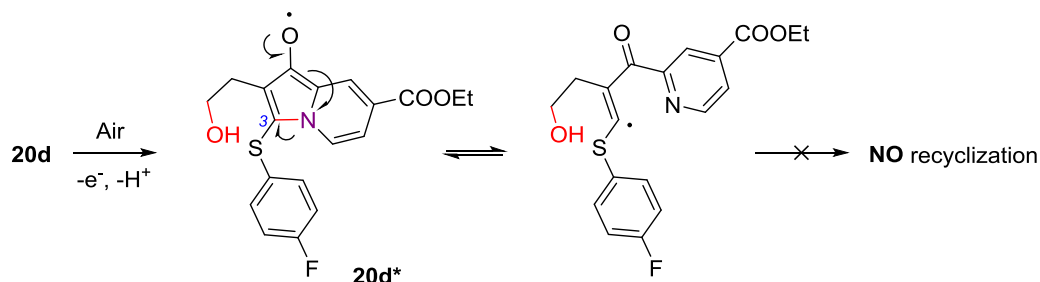


Несмотря на то, что для продукта **21** не удалось подтвердить конфигурацию двойной связи, стоит отметить стереоселективность трансформации. При ЯМР-мониторинге процесса **20a**→**21** подтверждалось, что реакция протекает однозначно и приводит к единственному изомеру. 2-Метилбензо[*d*][1,3]оксатиол **21** был также синтезирован и в трехкомпонентном варианте реакции (из циклопропенона **11a**, этилизоникотината и 2-гидрокситиофенола), хотя в этом случае выход продукта **21** оказался ощутимо ниже.

С точки зрения вероятного механизма перегруппировки, вначале протекает окисление исходного 3-(2-гидроксифенилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20a**, что приводит к индолизинил-радикалу **20a***. Предположительно, в **20a*** возникает ослабление связи C3–N, способствующее равновесному образованию некоторого количества ациклической формы. Фенольная *орто*-ОН-группа выступает в роли внутримолекулярной ловушки и завершает рециклизацию, сопровождаемую на заключительном этапе актом одноэлектронного окисления ($-e^-$) / депротонирования ($-H^+$).

3-(2-Арилсульфанил)-1-гидроксииндолизины, содержащие в положении C2 β -гидроксиэтильную боковую цепь, оказались неспособны к окислительной перегруппировке с её участием. Это можно объяснить, в частности, неблагоприятной геометрией радикального интермедиата (схема 14). При этом, конечно, следует принимать во внимание различие в реакционной способности фенольного и спиртового гидроксила.

Схема 14. Геометрические причины инертности 2-гидроксиэтильной группы в окислительной рециклизации **20d**.



Дополнительно следует отметить, что 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизины **20f**, **20k**, содержащие в арилсульфанильном фрагменте *орто*-карбоксигруппу тоже претерпевали окислительную изомеризацию в растворе на воздухе.

Таким образом, было показано, что полученные 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизины с легкостью образуют соответствующие стабильные радикальные частицы на воздухе. Некоторые индолизинил-радикалы при наличии подходящих функциональных групп претерпевают рециклизацию, а при отсутствии таковых – существуют в виде стабильного радикала.

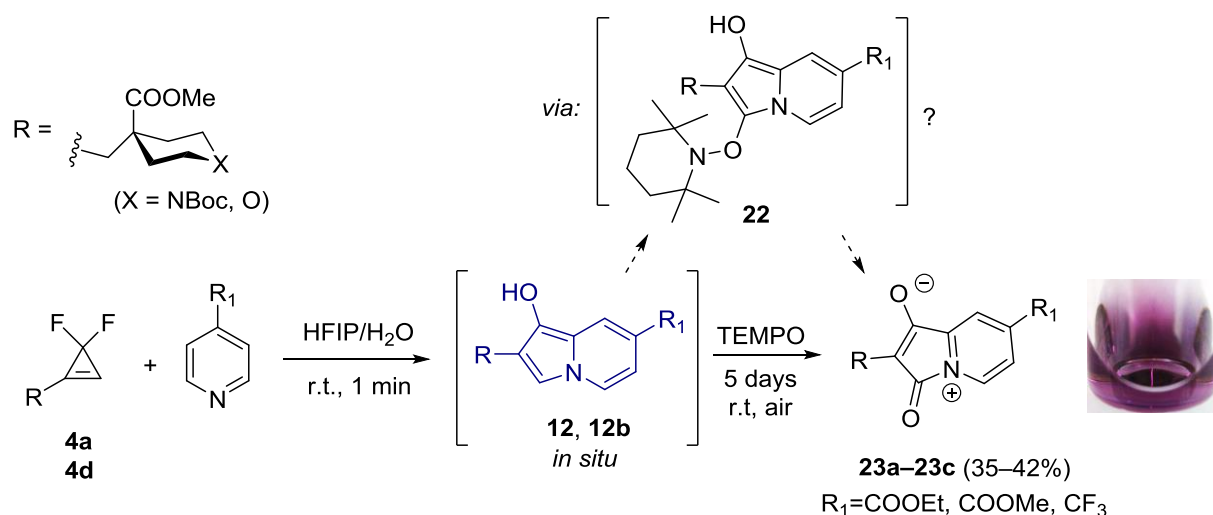
С учетом простоты разработанной синтетической методологии, 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизины могут найти применение в качестве перспективных спиновых меток [113].

2.4. Реакция индолизин-1-олов *in situ* с TEMPO; Синтез 3-оксо-3*H*-индолизиний-1-олатов

Так как димеризация С3-незамещенных индолизин-1-олов и их реакция с тиофенолами протекает с участием индолизинильных радикалов, формируемых в присутствии кислорода, целесообразным может оказаться применение радикальных ловушек.

Популярной ловушкой является 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (TEMPO), представляющий собой стабильный радикал. В экспериментах, когда к предварительно генерированным индолизин-1-олам, добавляли TEMPO, вместо ожидаемого аддукта **22** (схема 15) были выделены окрашенные продукты **23a–23c** с необычной бетаиновой структурой.

Схема 15. Окисление С3-незамещенных индолизин-1-олов с помощью TEMPO. Синтез 3-оксо-3*H*-индолизиний-1-олатов.



Кинетическая картина реакции представляла собой быстрое (>0.5 часа) формирование аддукта индолизин-1-ола с TEMPO, который был неустойчив, и

впоследствии переходил в конечный мезомерный бетаин. При повторении синтеза бетаинов **23a–23c** обнаружались трудности с воспроизводимостью реакции: в некоторых опытах превалировала димеризация индолизин-1-ола **12**. Экспериментально было установлено, что избыток воды (50–100 эквивалентов) является критичным на начальном этапе реакции, таким образом, проблема воспроизводимости была решена.

Синтезированные 3-оксо-3*H*-индолизин-4-ий-1-олаты **23a–23c** представляли собой стабильные фиолетовые кристаллические соединения, инертные по отношению к продолжительному воздействию алкилирующих (BnBr) и ацилирующих (Ac₂O) агентов. С учетом диполярного изображения структур **23a–23c** может сложиться представление о них как о гидрофильных соединениях, однако это не так, ввиду значительной делокализации и смешивания зарядов в единой π-системе.

Структура бетаинов подтверждалась посредством масс- и ЯМР спектроскопии. Из спектра {¹⁵N–¹H}HMBC был определен хим. сдвиг индолизиниевого атома азота (δ = 232,7 ppm, CDCl₃). Отнесения сигналов в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР для гетероароматического ядра представлены ниже (табл. 2).

Табл. 2. Значения хим. сдвигов ядра индолизиния (¹³C, ppm / ¹H, ppm); Нумерация атомов согласно IUPAC.

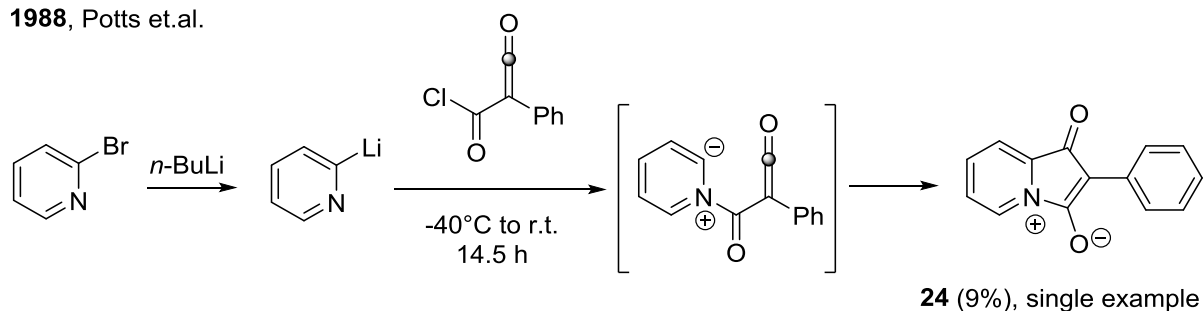
#/Атом	1	2	3	5	6	7	8	9
<i>3-Оксоиндолизин-4-ий-1-олаты</i>								
23a^a	178.5	86.0	164.7	133.7 / 9.0	127.5 / 8.4	142.3	114.7 / 8.0	147.4
23b^b	178.8	87.8	164.8	131.5 / 8.7	127.0 / 8.4	144.2	116.5 / 8.3	148.1
23c^b	178.1	87.8	164.3	132.1 / 8.8	123.7 / 8.1	148.8	113.6 / 8.0	144.7

^aDMSO-*d*₆ при 50°C; ^bCDCl₃ при 50°C.

Редким, и, по-видимому, единственным примером синтеза гетероароматической системы 3-оксо-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата [114] является подход через кетен, показанный на **схеме 16**.

Схема 16. Литературный пример синтеза мезомерного бетаина **24**.

1988, Potts et.al.

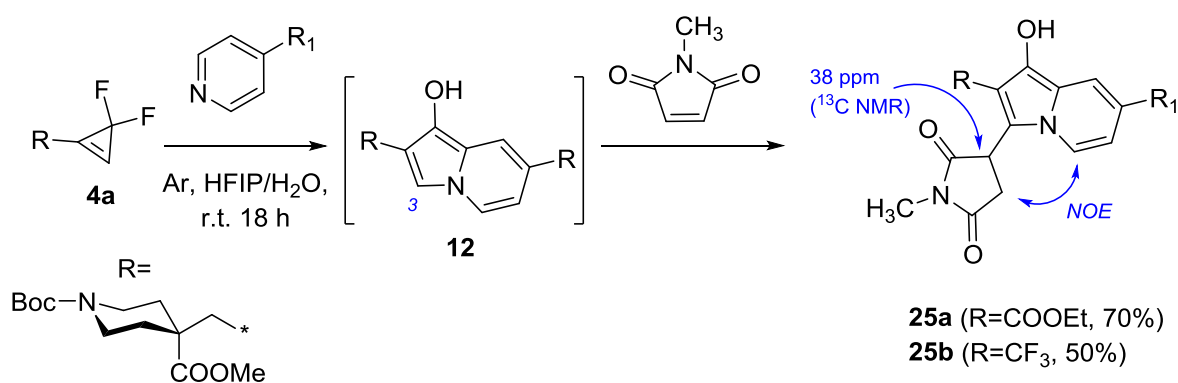


Использование весьма чувствительных реагентов позволяло получать соединение **24** лишь с низким выходом, что делает продукты такого типа труднодоступными. Таким образом, разработанная трехкомпонентная методология с использованием дифторциклопропенов, 4-замещенных пиридинов и ТЕМРО является важным шагом к синтезу редкого класса гетероциклов.

2.5. Реакции индолизин-1-олов *in situ* с акцепторами Михаэля

В качестве продолжения разработки химии С3-незамещенных индолизин-1-олов изучался их перехват в реакциях с электрофилами. В качестве таковых были выбраны простые акцепторы Михаэля: *N*-метилмалеимид и цикlopентенон. При использовании *N*-метилмалеимида наблюдалось селективное образование 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимидов **25a**, **25b** (схема 17).

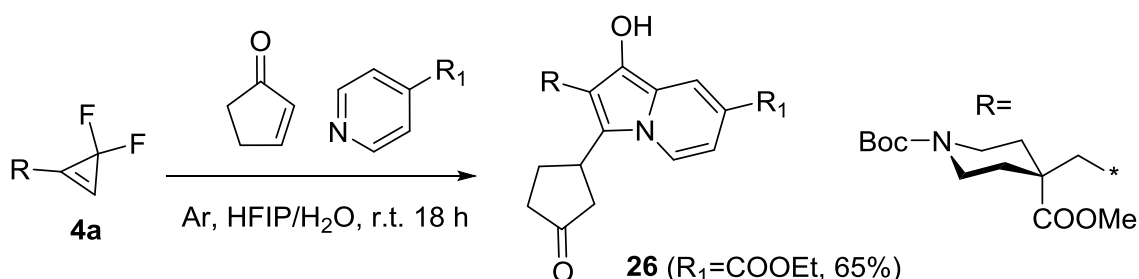
Схема 17. Трехкомпонентная реакция 3,3-дифторциклопропенов, пиридинов и малеимида.



Так как индолизин-1-ол **12**, являясь интермедиатом реакции, представляет собой амбидентный нуклеофил, при его взаимодействии с малеимидом может принимать участие как гидроксигруппа, так и С3-положение ядра. Согласно спектрам ЯМР, подтверждались структуры **25a**, **25b**, что указывает на исключительное участие положения С3 индолизин-1-ола **12** в реакции сопряженного присоединения.

В случае использования цикlopентенона аналогично наблюдалось образование 1-гидроксииндолизин-3-илциклопентанона **26** (схема 18). Для улучшения воспроизводимости синтеза **26** оказалось необходимым увеличить избыток воды в реакционной смеси до >10 эквивалентов.

Схема 18. Трехкомпонентная реакция 3,3-дифторциклопропенов, пиридинов и цикlopентенона.



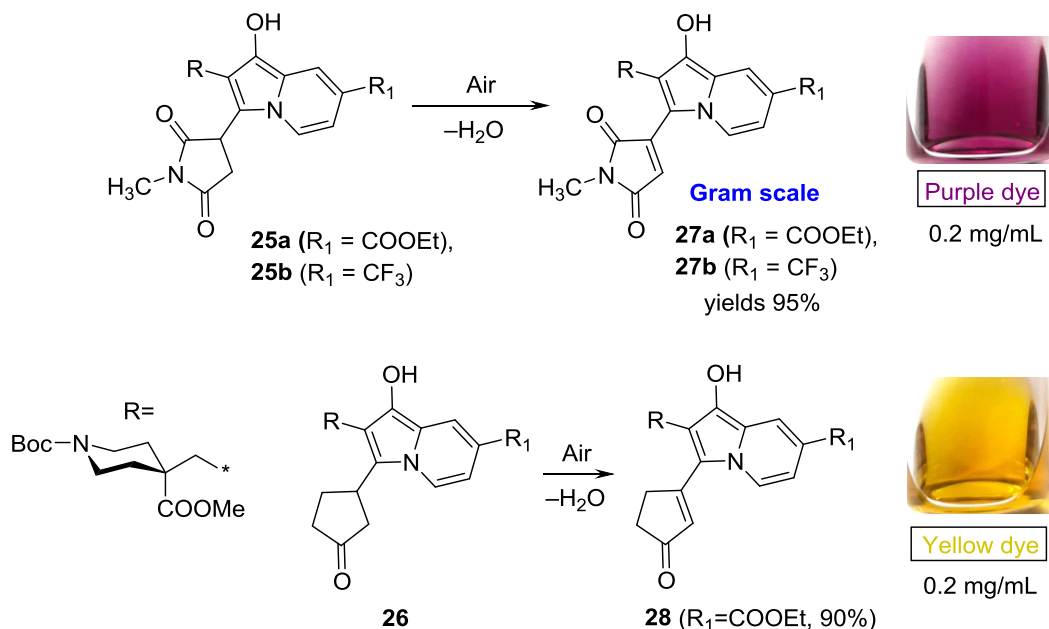
Реакции с акцепторами Михаэля проводились при комнатной температуре и в инертной атмосфере, что наряду с высокой электронной плотностью на атоме С3 индолизин-1-ола **12**, свидетельствует в пользу ионного механизма 1,2-присоединения.

2.5.1. Реакция аэробного дегидрирования С3-замещенных индолизин-1-олов

Довольно неожиданным послужил факт спонтанного дегидрирования 1-гидроксииндолизин-3-ил-замещенных сукцинимидов **25a**, **25b** в присутствии воздуха. Продуктами данной реакции оказались яркоокрашенные малеимиды **27a**, **27b** (схема 19). Аналогично протекало дегидрирование и для цикlopентанона **26** с

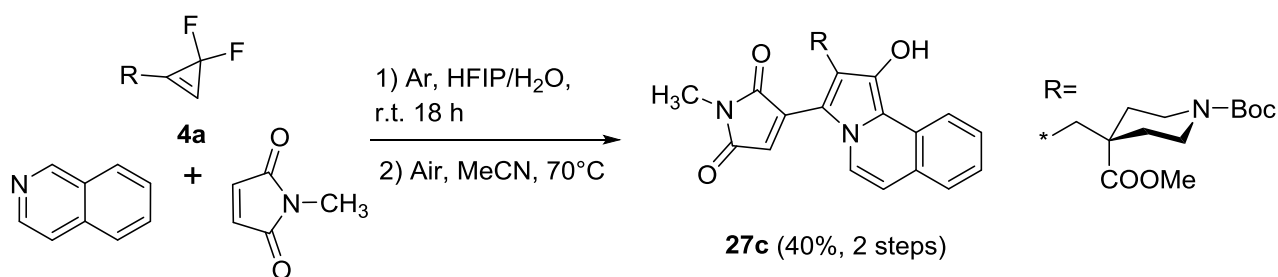
образованием цикlopентенoна **28**. Реакция ускорялась при нагревании и протекала исключительно чисто.

Схема 19. Аэробное дегидрирование C3-замещенных 1-гидроксииндолизинов.



Однозначность реакции автоокисления 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимидов позволяет рассматривать их в роли интермедиатов и использовать без выделения в синтезе соответствующих малеимидов. Так, в трехкомпонентном исполнении реакции, был получен малеимид **27с**, имеющий ярко-фиолетовый цвет (**схема 20**). Задействованный в реакции изохинолин, расширял охват применяемых пиридинов на [с]-бензаннелированные аналоги.

Схема 20. Трехкомпонентный синтез C3-замещенного пирроло[2,1-а]изохинолин-1-ола **27с**.

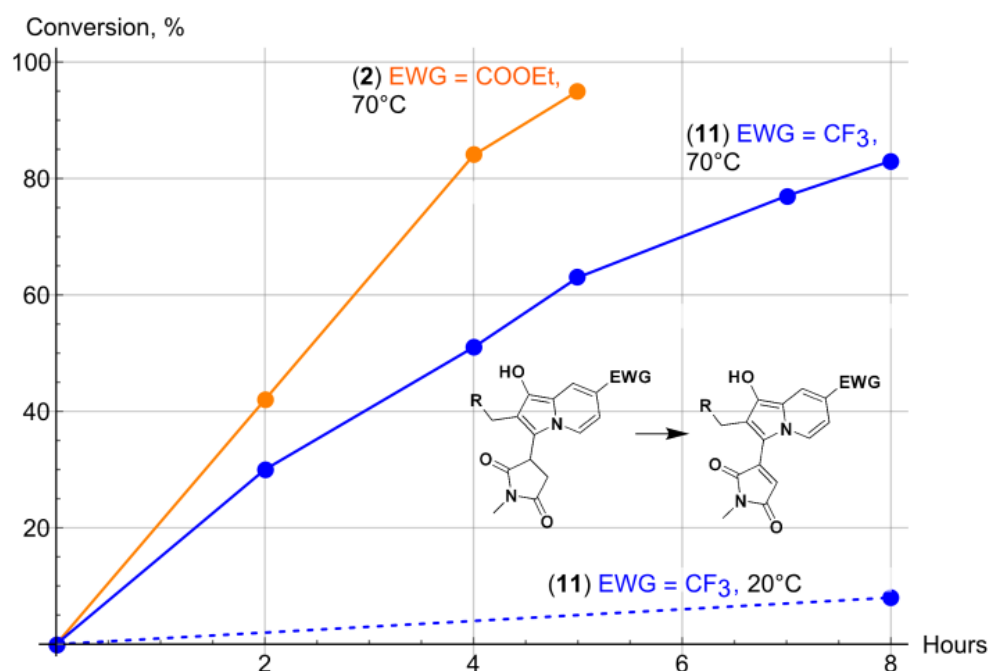


Определенного внимания заслуживает физическо-химическое поведение 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов. Так, при увеличении концентрации

раствора **27a** в DMSO наблюдалось постепенное образование коллоидных частиц, сопровождаемое существенным ослаблением окраски раствора. Данный эффект обратим и по-видимому связан с формированием легко разрушающихся нековалентных олигомерных структур.

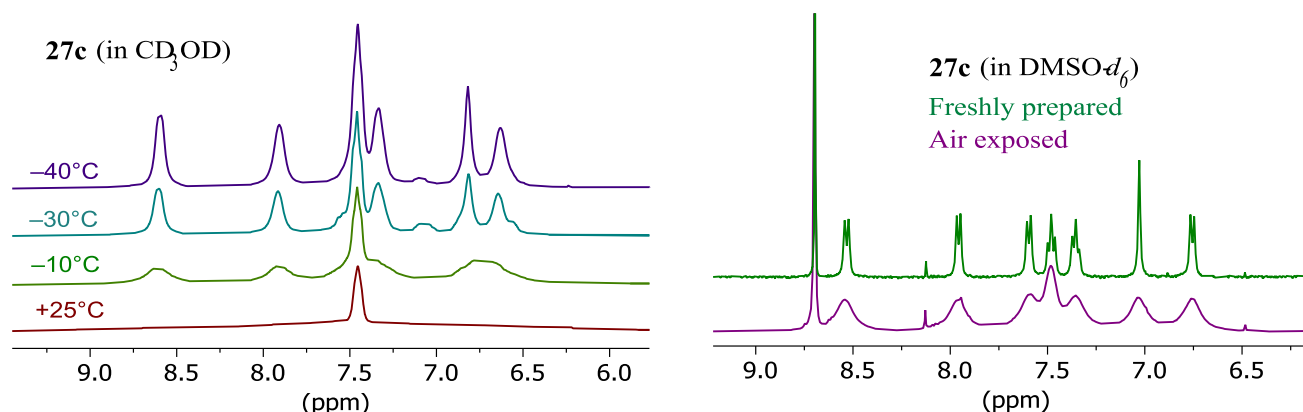
При наблюдении реакций окисления 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимидов на воздухе, оказалось, что их скорость зависит не только от температуры, но и от электроноакцепторных свойств заместителя в положении C7 индолизина (**рис. 9**). В случае более электроноакцепторной CF₃ группы, дегидрирование протекает медленней.

Рис. 9. Кинетика аэробного дегидрирования сукцинимидов **25a** и **25b**, в зависимости от температуры и заместителя при C7.



Вновь, существенной сложностью при описании полученных индолизин-1-олов **27a–27c** оказалось парамагнитное уширение линий в их спектрах ЯМР. Понижение температуры образца (в CD₃OD) позволяло наблюдать отдельные сигналы протонов ароматического региона, хотя их тонкая структура не проявлялась (**рис. 10**). Одновременно отмечалась более резкая зависимость спектрального разрешения от растворителя и аэрации (времени с момента приготовления) образца.

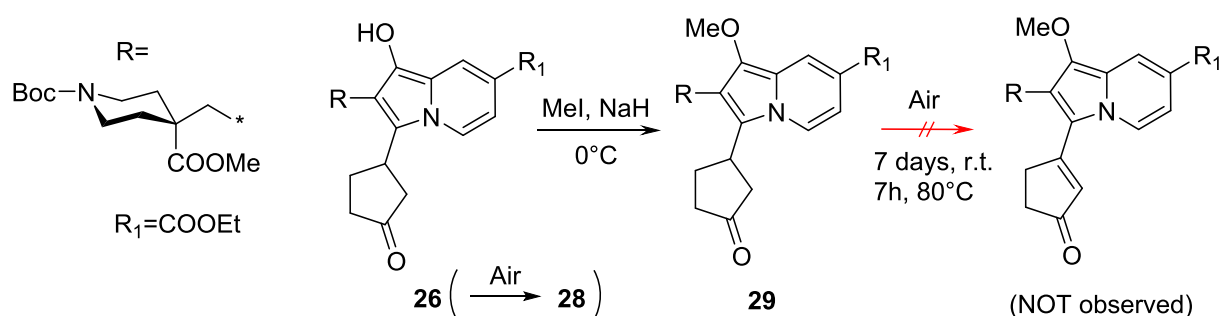
Рис. 10. Температурная зависимость ЯМР спектра пирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-ола **27c** (регион 5.8–9.4 ppm, CD₃OD); Влияние воздуха на спектральное разрешение (DMSO-*d*₆, 25°C).



Как было показано выше, такое поведение является следствием образования соответствующих индолизинильных радикалов. Как и в случае 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизин-1-олов, DMSO-*d*₆ оказался предпочтительным растворителем для ЯМР спектроскопии индолизин-1-олов **25a**, **25b**, **26**, **27a–27c**, **28**, так как в CDCl₃ одноэлектронные редокс-процессы развивались гораздо легче.

Функционализация гидроксигруппы C3-замещенных индолизин-1-олов устраняла проблему уширения сигналов в их спектрах ЯМР кардинальным образом. Так, 1-метоксииндолизин **29** уже не имел обсуждаемых спектральных особенностей и, что характерно, полностью утрачивал способность к окислению на воздухе (схема 21). Данный факт в очередной раз подтверждает ключевую роль открытой гидроксигруппы в аэробных превращениях индолизин-1-олов.

Схема 21. Влияние *O*-алкилирования на способность 3-замещенного индолизин-1-ола аэробному дегидрированию.

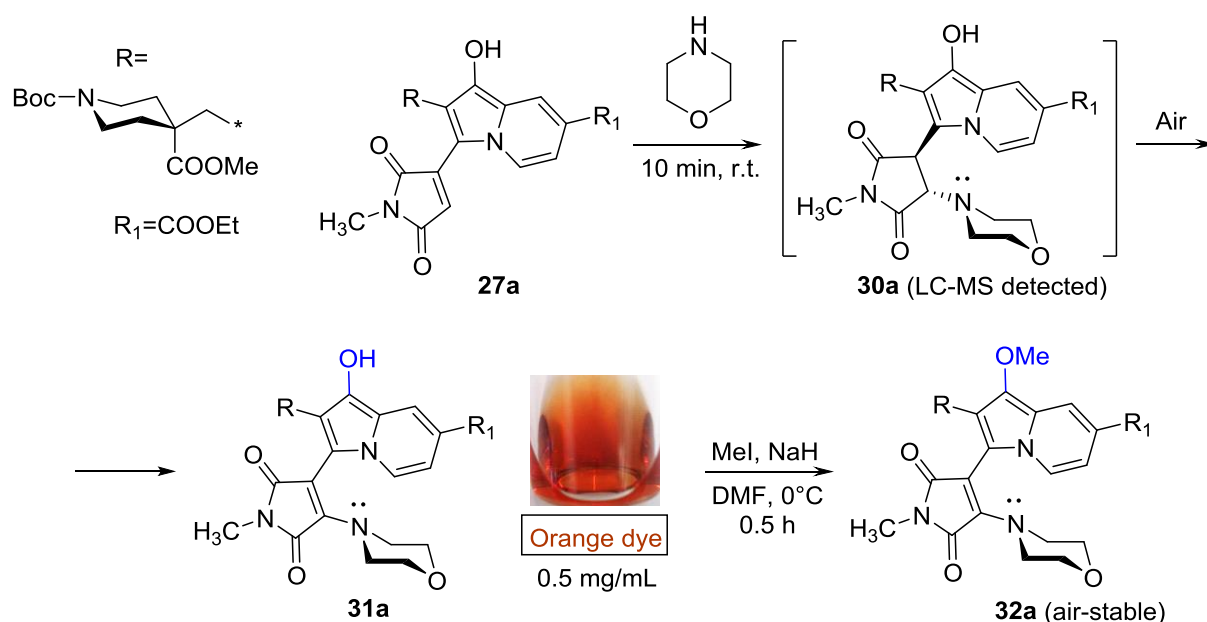


В отличие от С3-незамещенного индолизин-1-ола **12**, для которого уширения спектральных линий целиком устранялись при протонировании (см. **схема 7**), для С3-замещенных производных **25a**, **25b**, **26**, **27a–27c**, **28** (и димера **12-d**) аналогичного эффекта в кислой среде не наблюдалось. Таким образом, эффективное протонирование, вероятно, свойственно лишь индолизин-1-олам со свободным С3 положением.

2.6. Реакции 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов с *N*-нуклеофилами

1-Гидроксииндолизин-3-илмалеимиды способны реагировать с нуклеофилами повторно, что и было продемонстрировано при реакции **27a** с морфолином (**схема 22**).

Схема 22. 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимид **27a** в последовательности нуклеофильное присоединение – дегидрирование.



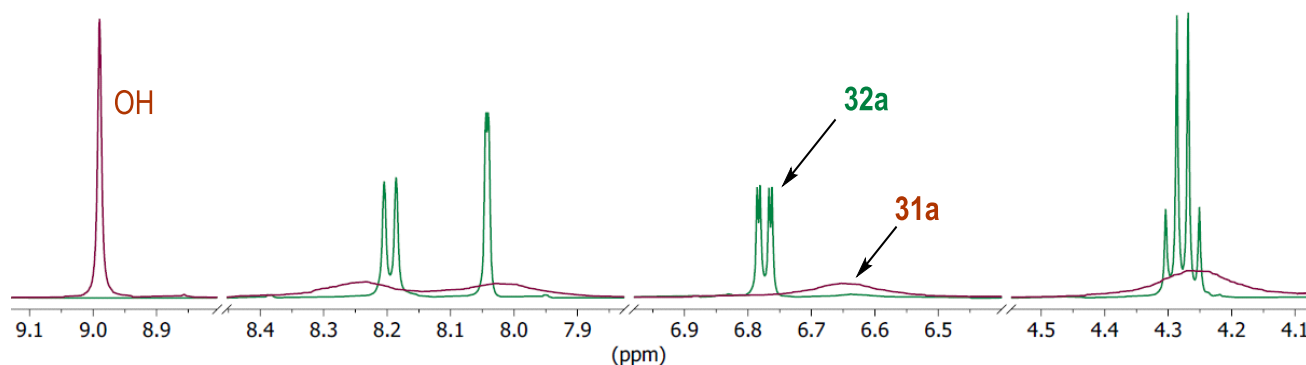
Образующийся в реакции 3,4-дизамещенный сукцинимид **30a** также оказался склонным к аэробному дегидрированию и образовывал соответствующий малеимид **31a**, имеющего ярко-оранжевый цвет.

В продукте **31a** заместитель в С3 положении индолизин-1-ольного ядра имеет π-электронодонорный характер, что совместно с гидроксигруппой при С1

создает значительную «накачку» электронной плотности в гетероцикл. В связи с этим, отмечалась пониженная стабильность **31a** на воздухе. Данная особенность соединения, наряду с принципиальной необходимостью кислорода для его синтеза, накладывает высокие требования к своевременной остановке реакции и выделению продукта **31a**.

Все попытки записать структурно-информативный ^1H ЯМР спектр соединения **31a** оказались неудачны (рис. 11), и вещество было охарактеризовано в виде *O*-метильного производного **32a**.

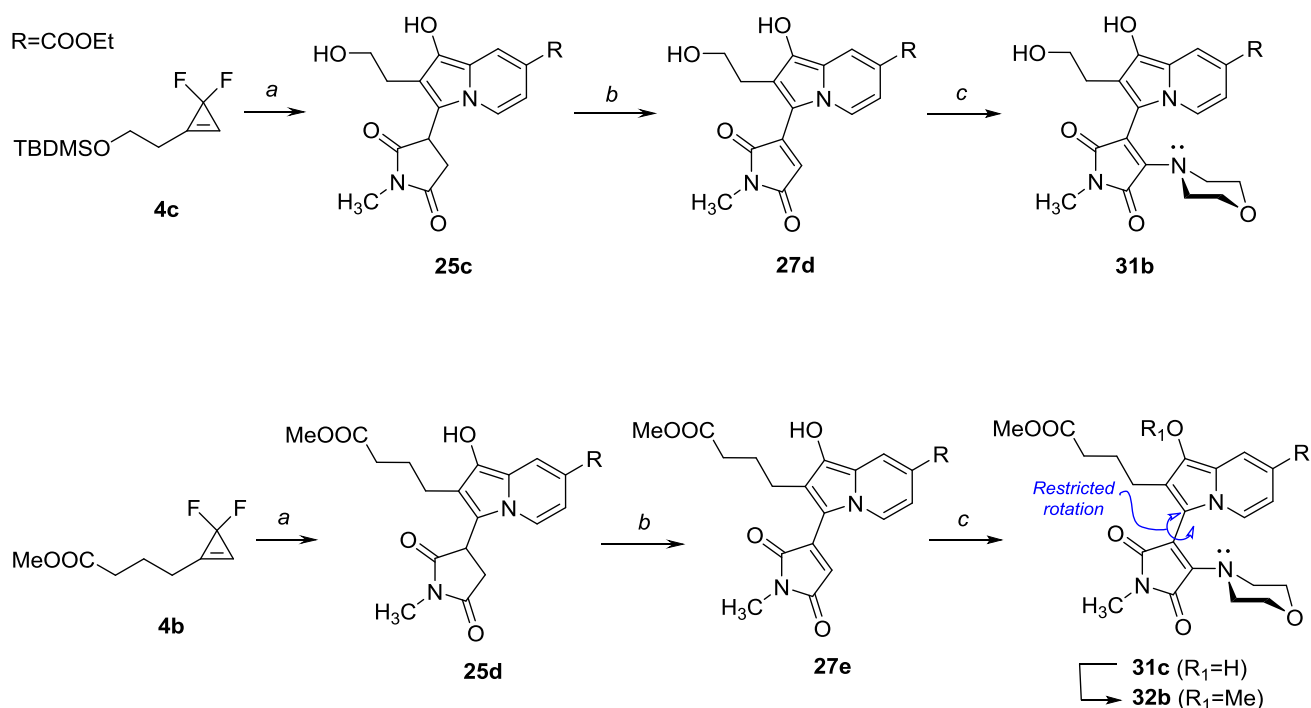
Рис. 11. ^1H ЯМР спектральные уширения соединения **31a**, устраняемые его *O*-метилированием.



Следует отметить, резкую потерю стабильности морфолин-1-илмалеимида **31a** в присутствии основания. Депротонирование ОН-группы повышает её электронодонорный (+M) характер до критического, плохо совместимого с существованием индолизинового ядра соединения **31a**. Однако после функционализации гидроксигруппы, 1-метоксииндолизин **32a** уже не разрушался как в присутствии сильного основания, так и воздуха.

В качестве дополнительных примеров обсуждаемой синтетической методологии были синтезированы индолизин-1-олы **31b** и **31c** исходя из дифторциклопропенов **4c** и **4b** в три стадии (схема 23).

Схема 23. Варьирование 3,3-дифторциклопропенов в синтезе С3-замещенных 1-гидроксииндолизинов.

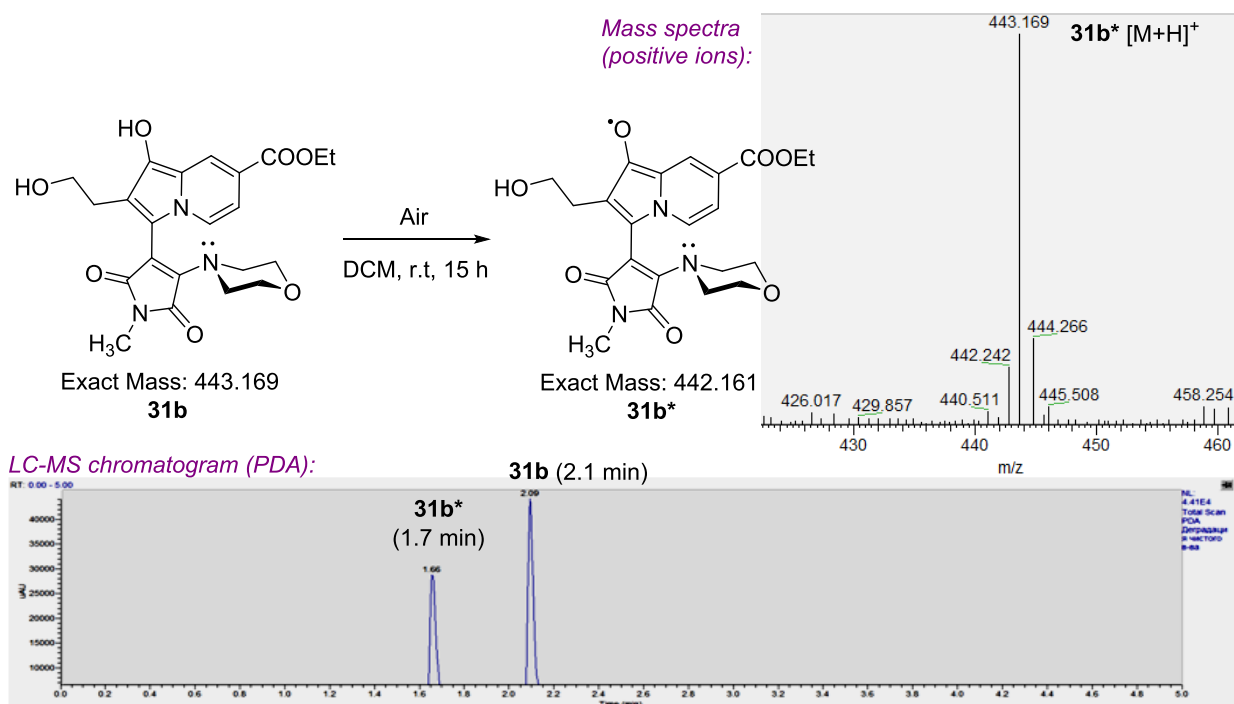


a) *N*-метилмалеимид, этилизоникотинат, HFIP/H₂O, Ar, 8 h, 25°C. *b*) Воздух, MeCN, 80°C, 15 h
c) Морфолин, воздух, MeCN, 25°C, 3–5 h.

В качестве незначительной особенности, можно отметить, что исходный 3,3-дифторциклопропен **4c** утрачивает силильную защиту на первой стадии синтеза 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимиды **25c** за счет выделяющегося в процессе HF.

Процесс аэробного окисления индолизин-1-олов с морфолин-1-илмалеимидным заместителем изучался методом LC-MS на примере представителя **31b** (схема 24).

Схема 24. Образование стабильного индолизинил радикала **31b*** и его хроматомасс-спектр.



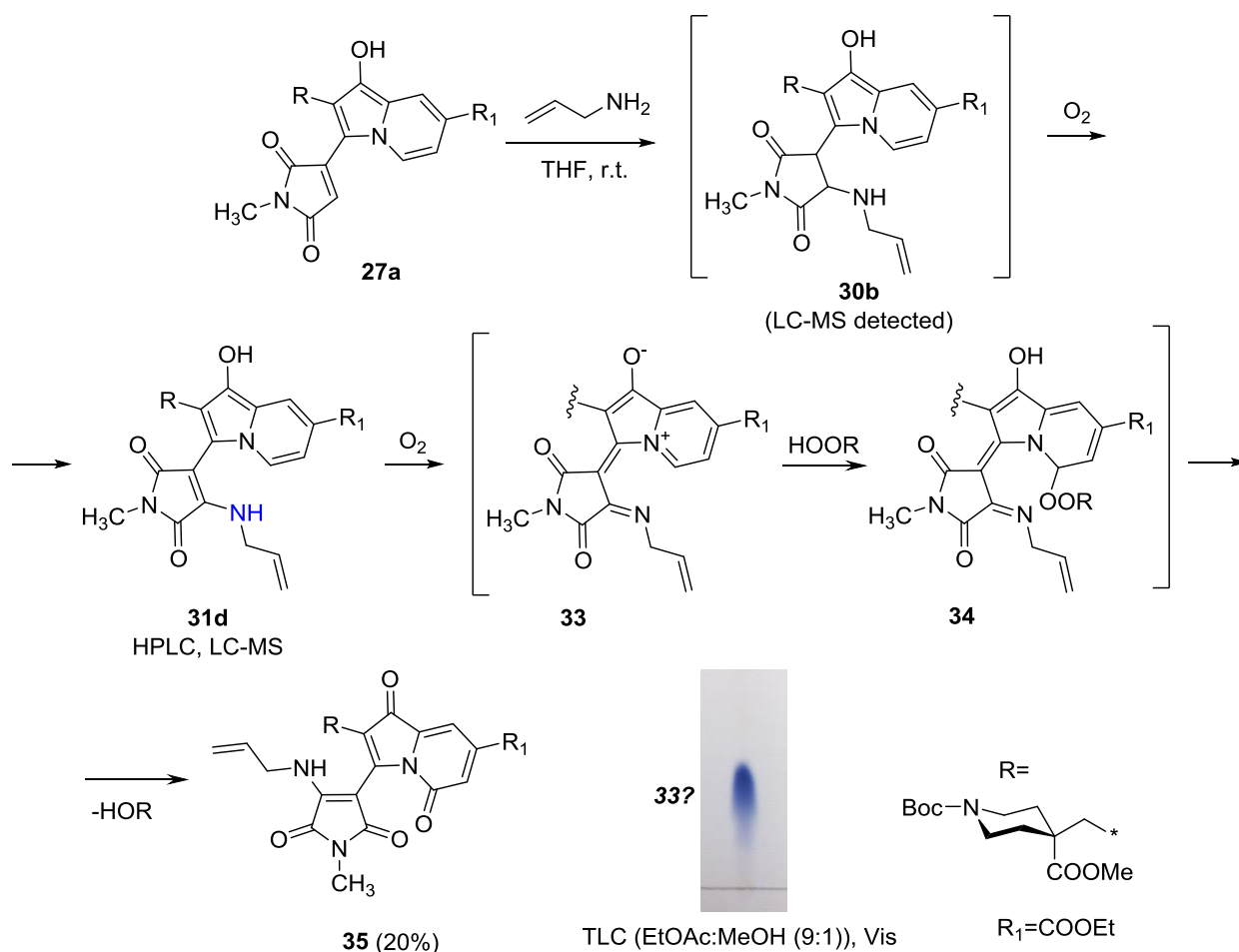
Через 15 часов выдерживания 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимида **31b** в растворе DCM, в спектре LC-MS наблюдалась его частичная (~30%) конверсия в продукт с молекулярной массой меньшей на 1 Da. Изменение молекулярной массы на нечетное число обязано сопровождаться изменением числа атомов азота в молекуле, что невозможно при $\Delta=1$ Da. С учетом вышеописанной аэробной трансформации 3-(арилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20d**→**20d*** (схема 12), весьма вероятно, что регистрируемый продукт **31b*** также представляет собой долгоживущий радикал. Однако, в отличие от более устойчивого **20d***, индолизинил **31b*** при продолжительной экспозиции на воздухе постепенно исчезал из раствора, не приводя к сколь-либо дифференцированным продуктам окисления.

Таким образом, легкое окисление некоторых производных индолизин-1-ола является определяющей причиной их нестабильности. При этом электронные эффекты заместителей в ядре, в частности в положении C3 индолизина, оказывают на склонность к аэробному окислению существенное влияние.

2.6.1. Реакция 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимида с первичным амином; Образование индолизин-1,5-диона

При взаимодействии 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимида **27a** с первичным амином (аллиламин) в спектре LC-MS был зарегистрирован сукцинимид **30b**, который быстро окислялся до maleимида **31d** на воздухе (схема 25). Последний был выделен (HPLC), однако, как и ожидалось, продукт оказался весьма неустойчивым.

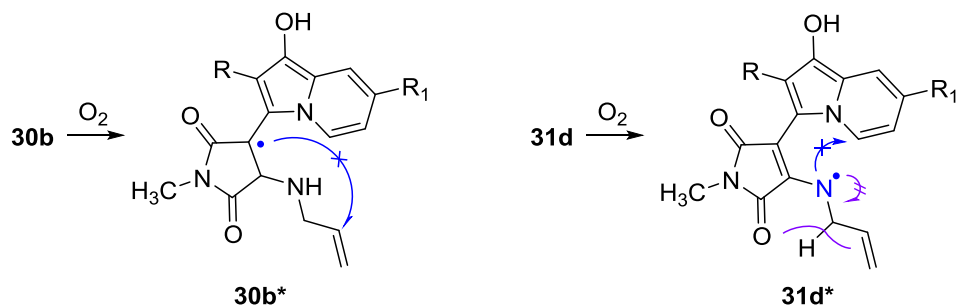
Схема 25. Реакция 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-maleимида **27a** с первичным амином.



Отличительной особенностью соединения **31d** является вторичная NH-группа, обуславливающая потенциал к образованию связи по данному атому азота, либо дающая возможность соединению участвовать в таутомерных превращениях. Выбор аллильного остатка был продиктован его потенциальной

способностью к участию во внутримолекулярном перехвате радикальных интермедиатов, таких как, например **30b*** (схема 26).

Схема 26. Некоторые предполагаемые превращения с участием аллиламинового фрагмента.



В эксперименте, когда малеимид **31d** оставляли в разбавленном растворе THF при комнатной температуре, через 2 дня возникала ярко-голубая окраска раствора, пропадающая со временем. В конечном итоге из раствора **31d** в THF был выделен основной продукт (выход 20%), которым оказался стабильный на воздухе индолизин-1,5-дион **35** оранжевого цвета. Его строение подтверждалось масс- и ЯМР спектроскопией, в том числе экспериментом $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}\text{HMBC}$.

Для визуально-наблюдаемого интермедиата голубого цвета была предложена вероятная бетаиновая структура **33**, однако подтвердить это не удалось⁵ ввиду его лабильности. Образование промежуточного пероксида (**33**→**34**)⁶ возможно за счет наличия в реакционной среде гидроперекисей – типичных спутников эфирных растворителей. Специфика режима реакции и многофакторность вышеописанного превращения обуславливало низкую воспроизводимость на окислительных подстадиях (**31d**→**35**), таким образом нельзя назвать данную последовательность (схема 25) надежным синтетическим методом. Тем не менее, описание полученных результатов дополняет картину окислительных превращений для соединений, содержащих индолизин-1-ольный фрагмент.

⁵ Синтез и свойства подобных систем будут описаны в разделе “2.10. Окислительная реакция индолизин-1-олов *in situ* и анилинов; Синтез (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов”.

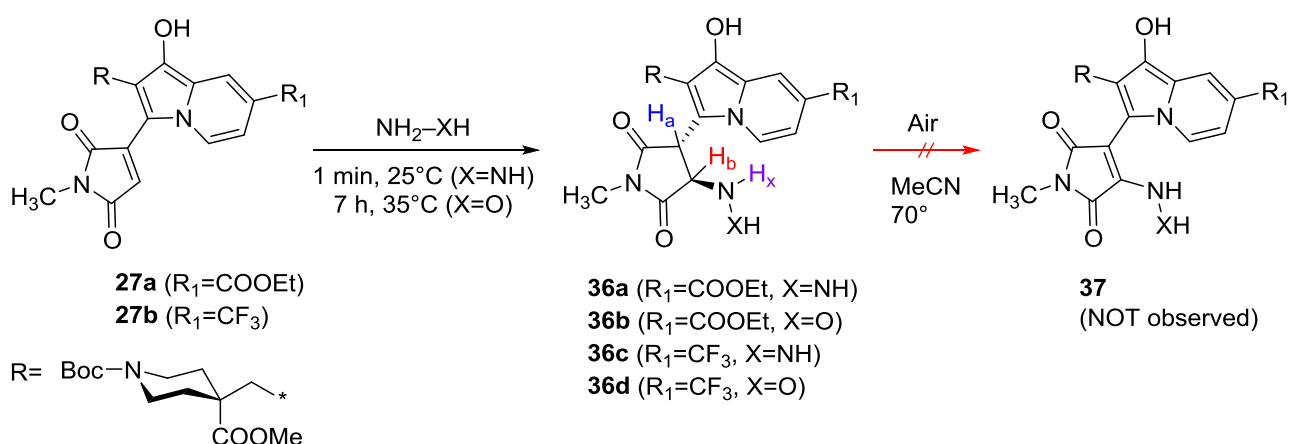
⁶ См. далее раздел “2.13. C5-Оксигенирование (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов; Синтез индолизин-1,5-дионон”.

2.6.2. Реакции 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов с гидразином и гидроксиламином; Образование 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов

На следующем этапе изучения 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидов в реакции нуклеофильного присоединения–дегидрирования использовались гидразин и гидроксиламин. Последние являются сильными нуклеофилами и их реакционная способность в обсуждаемой химии не вызывала сомнений.

Действительно, гидразин практически мгновенно взаимодействовал с maleimides **27a** и **27b**, в то время как гидроксиламин ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}+\text{NaHCO}_3$) реагировал значительно медленней (схема 27).

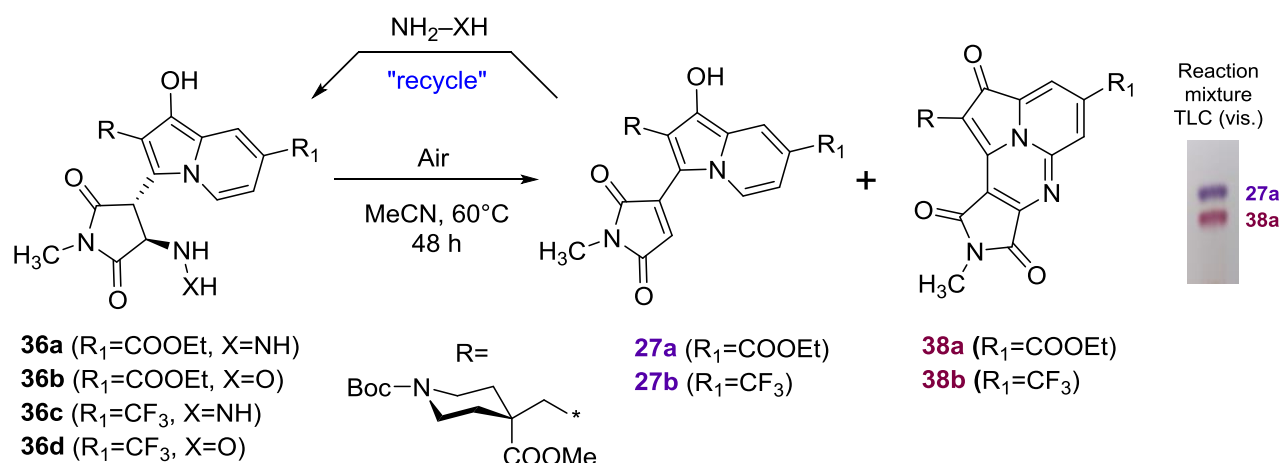
Схема 27. Реакция гидразина и гидроксиламина с 3-(1-гидроксииндолизин-3-ил)-малеимидами*.



*Спиновая система ABX наблюдается в спекре COSY для свежеприготовленных образцов продуктов **36** ($\text{DMSO-}d_6$, 25°C).

Продуктами реакции являлись сукцинимиды **36a–36d**, однако их спонтанного дегидрирования до соответствующих maleimides **37** ($\text{R}_1=\text{COOEt}$, CF_3) не наблюдалось, что весьма необычно в свете вышеизложенных результатов. При нагревании соединений **36a–36d** с доступом воздуха результатом являлось образование пары окрашенных продуктов: maleimides **27a**, **27b** и 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов **38a**, **38b** (схема 28).

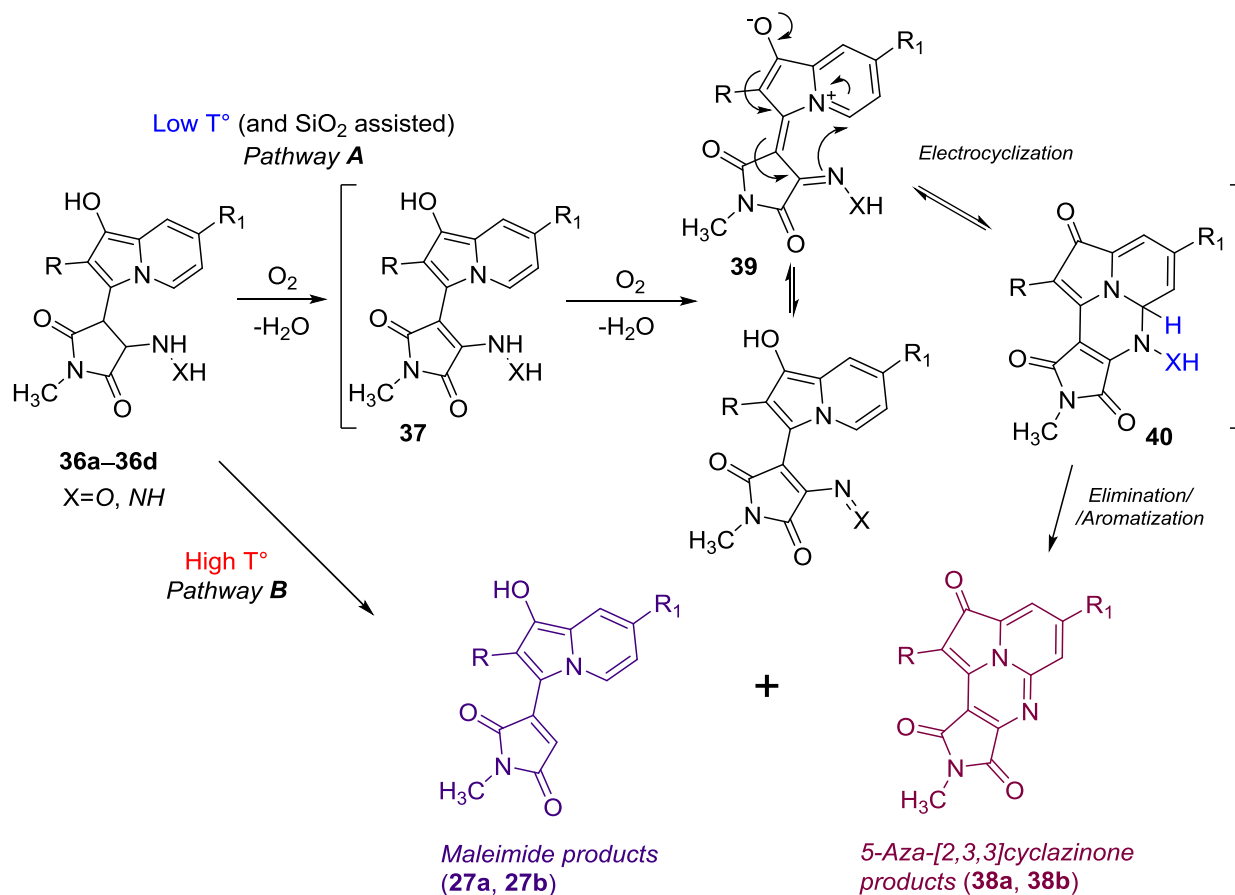
Схема 28. Аэробные трансформации дизамещенных сукцинимидов **114–117**.



Выяснилось, что на соотношение продуктов реакции влияет температура, причем при повышенной температуре (**36b**, аргон, без растворителя, 150°C , 1 мин) преимущественным продуктом является малеимид **27a**. В противоположность, при высушивании на SiO_2 растворов **36a–36d** при комнатной температуре, доля 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов **38a**, **38b** существенно возрастала, но реакция в этом случае протекала гораздо дольше. В качестве компромиссной температуры была выбрана $t \sim 60^\circ\text{C}$, причем оказалась возможной организация рецикла малеимидов **27a**, **27b** для повышения селективности в сторону образования более привлекательных азациклазинов **38a**, **38b**. Для осуществления рецикла, в реакции использовался избыток гидроксиламина ($\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl} + \text{aq. NaHCO}_3$), переводящий нежелательные малеимиды **27a**, **27b** в соответствующие исходные сукцинимиды **25a**, **25b**.

Хотя объяснение образования малеимидов **27a**, **27b** путём формального элиминирования малой молекулы ($\text{NH}_2\text{-XH}$) из сукцинимидов **36a–36d** вызвало определенные затруднения, механизм образования 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов предложен на **схеме 29**.

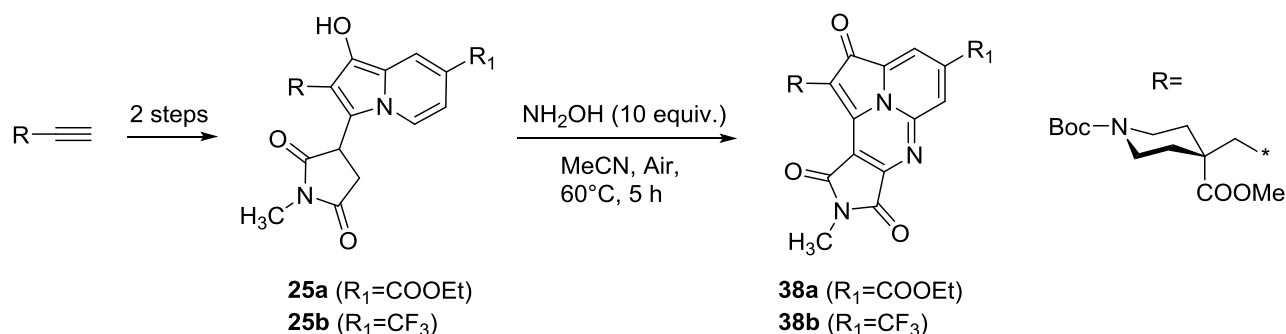
Схема 29. Температурозависимые пути реакции и предполагаемый механизм образования 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов.



Можно провести определенную параллель между интермедиатом **39** и бетаином **33** (схема 25) с той лишь разницей, что в случае **39** после стадии его циклизации в **40**, *имеется* возможность к элиминированию (NH_3 или H_2O). Выигрыш в энергии при образовании сопряженной системы вероятно является движущей силой заключительной стадии элиминирования (**40**→**38**).

Руководствуясь складывающимся пониманием аэробных трансформаций индолизин-1-олов, при оптимизации подхода к 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онам, отпадает необходимость отдельного синтеза как 3,4-дизамещенных сукцинимидов **36a–36d** так и малеимидов **27a, 27b**. Им была приурочена роль интермедиатов в одnoreакторном процессе, где исходными соединениями служили 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимиды **25a, 25b** (схема 30).

Схема 30. Трехстадийный подход к 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онам.



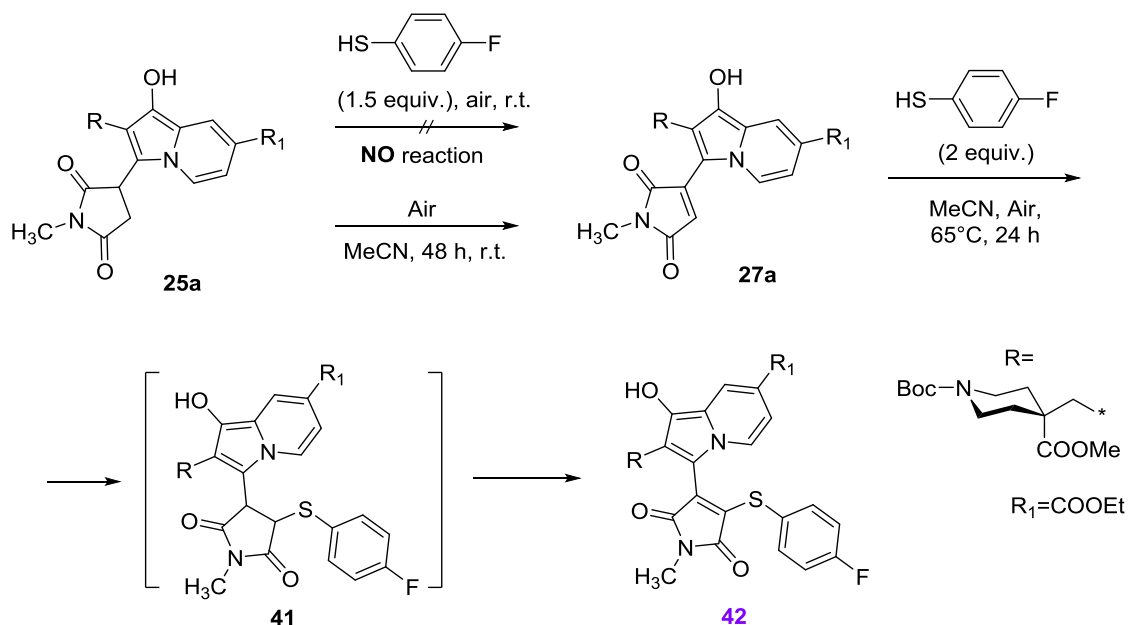
Избыток гидроксилamina на стадии синтеза 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов **38a**, **38b** необходим для организации рецикла, описанного выше (схема 28). Стоит отметить предпочтительность гидроксилamina перед более реакционноспособным гидразином, с которым ухудшалась воспроизводимость, и требования к контролю условий реакции были гораздо выше.

Таким образом был разработан подход к весьма экзотическим 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онам, осуществляемый из ацетиленов всего в три стадии. Система 5-аза-[2,3,3]циклазин-1-онов не представлена в литературе и является новым типом конденсированных систем с узловым атомом азота.

2.6.3. Реакции 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов с *S*- и *P*-нуклеофилами

В продолжение изучения свойств 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов, исследовалась их реакция с *S*-нуклеофилами, в качестве представителя которых был выбран 4-фтортиофенол. Так как тиофенолы характеризуются антиоксидантными свойствами, при добавлении небольшого избытка 4-фтортиофенола аэробное дегидрирование 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимид **25a** (при $25^\circ C$) подавлялось (схема 31).

Схема 31. Присоединение *S*-нуклеофилов к малеимиду **27a** и подавление аэробного дегидрирования **25a** тиофенолом в роли антиоксиданта.

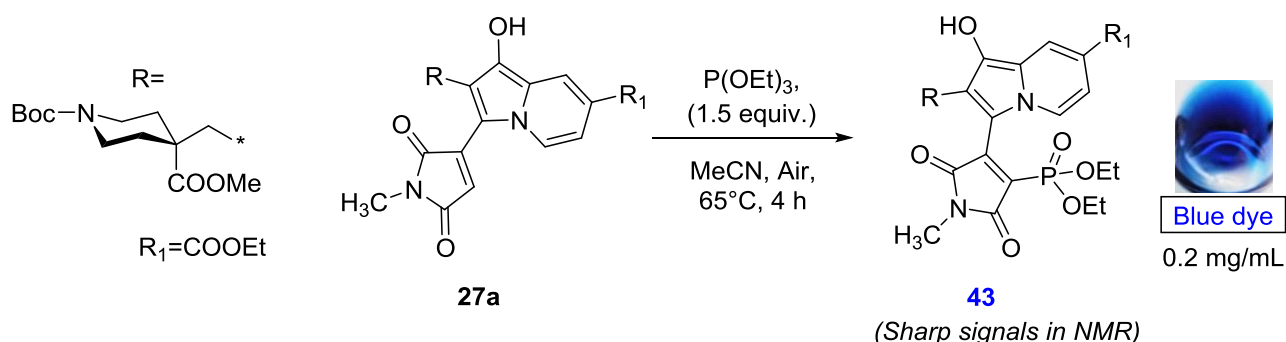


Возможность использования тиофенола как *S*-нуклеофила в последовательности присоединение-дегидрирование была продемонстрирована в реакции **27a** $\rightarrow$ **42**. Образование арилтиомалеимида **42** сиреневого цвета происходило относительно медленно, при этом реакция требовала нагревания. Промежуточный арилтиосукцинимид **41**, регистрировался лишь в следовых количествах, что говорит о его быстром дегидрировании до продукта **42** в аэробных условиях.

Не исключено, что в реакционной среде устанавливается окислительно-восстановительное равновесие: можно рассматривать сукцинимид **25a** как восстановитель, способный регенерировать арилтиофенол ArSH из диарилдисульфида ArS-SAr . Благоприятствующая кинетика реакции **27a** $\rightarrow$ **42** предоставляет возможность успешного использования *S*-нуклеофила, обладающего неотъемлемыми антиокислительными свойствами. Примечательно, что окислительные превращения заканчиваются на арилтиомалеимиде **42**, хотя не исключалась возможность дальнейшего окисления **42** (в соответствующий сульфон) в ходе реакции. Повышенная устойчивость продукта **42** отражается и на его спектрах ЯМР, где сколь-либо значительных уширений сигналов не наблюдалось.

Интересным расширением спектра нуклеофилов, способных реагировать с 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидами являются нуклеофилы на основе трехвалентного фосфора. При взаимодействии малеимида **27a** с триэтилфосфитом был получен продукт ярко-синего цвета, спектральные характеристики которого (ЯМР, MS) соответствовали фосфату **43** (схема 32).

Схема 32. Реакция 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимида **27a** с *P*-нуклеофилом.

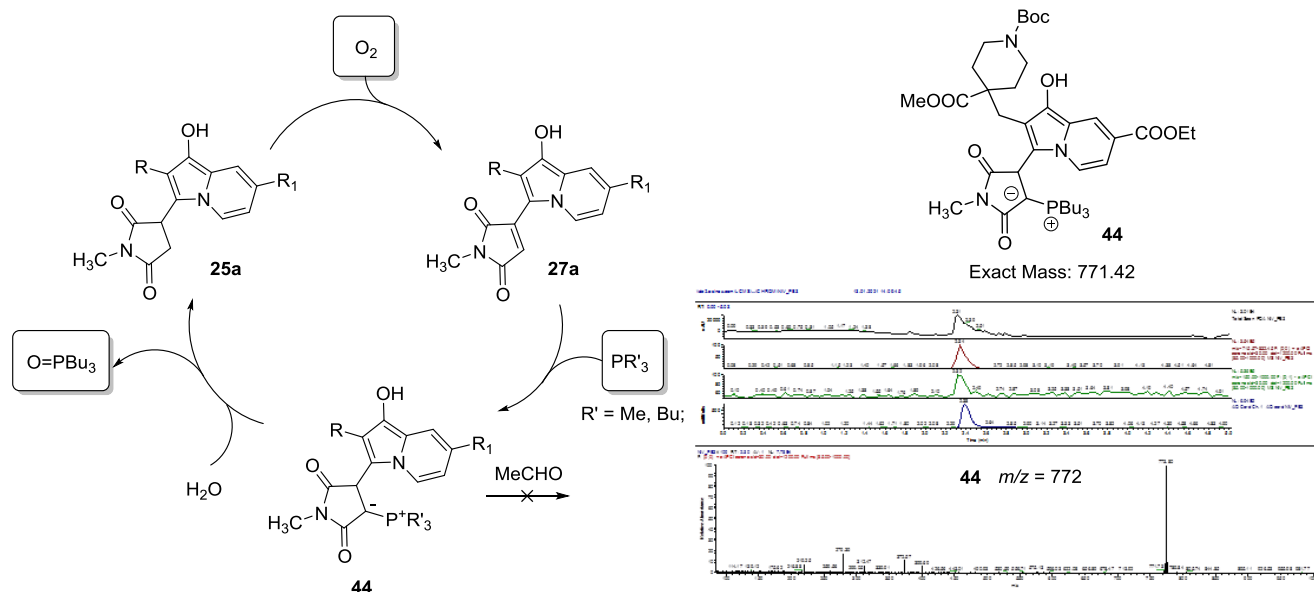


Примечательно, что атом фосфора в ходе реакции окислялся до пятивалентного, что в частности подтверждается спектром ^{31}P ЯМР. Данная реакция демонстрирует очередной пример автоокислительной стабилизации соединений, содержащих индолизин-1-ольный фрагмент.

В отличие от ранее рассмотренных 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидов (**31a–31d**, **36a–36d**) с дополнительной донорной аминогруппой в малеимидном цикле, фосфатная (как и арилтиольная) группа в том же положении благоприятствует стабильности индолизин-1-олов **42**, **43**. Это наблюдение соответствует корреляции влияния электронных эффектов ($\pm M$) заместителя в положении С3 индолизин-1-ола с легкостью окисления соответствующих производных на воздухе. Закономерно, в спектрах ЯМР продуктов **43** (и **42**) аномалий в виде парамагнитных уширений сигналов также не наблюдалось.

Следующим шагом была предпринята попытка использовать в качестве *P*-нуклеофила триалкилфосфин применительно к тому же малеимиду **27a**. При этом предполагалось образование ильда фосфора **44** и использование его в реакции олефинирования по Виттигу (схема 33).

Схема 33. Пример использования 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимида в окислительном каталитическом цикле.



Присоединение трибутилфосфина к **27a** происходило быстро (< 1 часа), и соответствующий аддукт **44** преобладал в спектре LCMS, однако введение в реакцию смесь ацетальдегида не приводило к его олефинированию. Вероятно, пространственные затруднения в предполагаемом илиде фосфония **44** послужили причиной его низкой C -нуклеофильности. В присутствии воды илид **44** легко гидролизовался до сукцинимида **25a** и триалкилфосфиноксида. В свою очередь **25a**, реагируя с кислородом воздуха, приводил обратно к исходному малеимиду **27a**, завершая цикл. Таким образом, была показана возможность обратного перехода малеимида **27a** в сукцинимид **25a** при действии воды и триалкилфосфина, играющего в данном случае роль восстановителя. Трифенилфосфин, будучи менее нуклеофильным, с малеимидом **27a** не взаимодействовал.

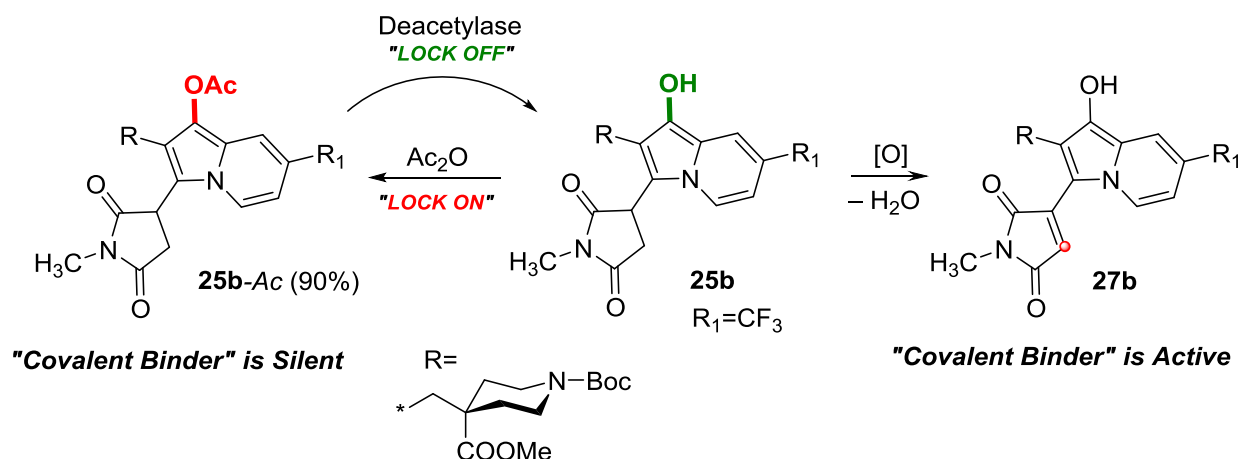
2.6.4 3-(1-Ацетоксииндолизин-3-ил)-сукцинимиды в качестве управляемой ковалентной ловушки

Мягкие условия дегидрирования 1-гидроксииндолизин-3-илсукцинимидов а также широкий круг нуклеофилов, способных присоединяться к малеимидному

фрагменту, позволяет предложить использование описываемой химии в биологических приложениях.

Например, 3-(1-ацетоксииндолизин-3-ил)-сукцинимид **25b-Ac**, являющийся стабильным соединением, способен энзиматически утрачивать ацетильную защиту, образуя при этом продукт **25b**. В окислительной среде происходит образование ярко-окрашенного малеимида **27b**, способного ковалентно связывать нуклеофильные объекты, например, остатки цистеина в белках (**схема 34**).

Схема 34. Иллюстрация возможного применения 3-(1-ацетоксииндолизин-3-ил)-сукцинимида в качестве ковалентной ловушки в биохимии.

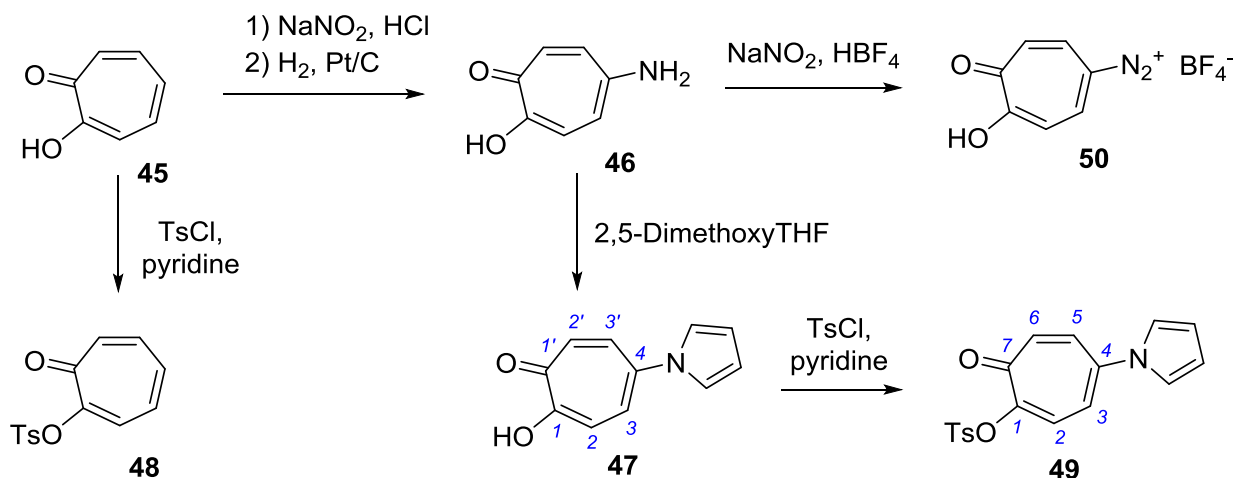


При этом помимо ацетильной группы в **25b-Ac** допустимо использование и других ацильных групп, что даёт определенную вариативность для регулирования избирательности. Электроноакцепторная группа R₁ в положении C7 также может служить полезным инструментом, позволяющим регулировать скорость образования "активного" малеимида **27b** из своего предшественника **25b** (см. **рис. 9**).

2.7. Реакции индолизин-1-олов *in situ* с тозилокситропонами

С целью расширения охвата электрофильных реагентов, способных к реакциям по незамещенному положению C3 индолизин-1-олов *in situ*, был синтезирован ряд производных тропона **48–50** (**схема 35**).

Схема 35. Синтез *C*- и *N*-электрофилов на основе тропона.

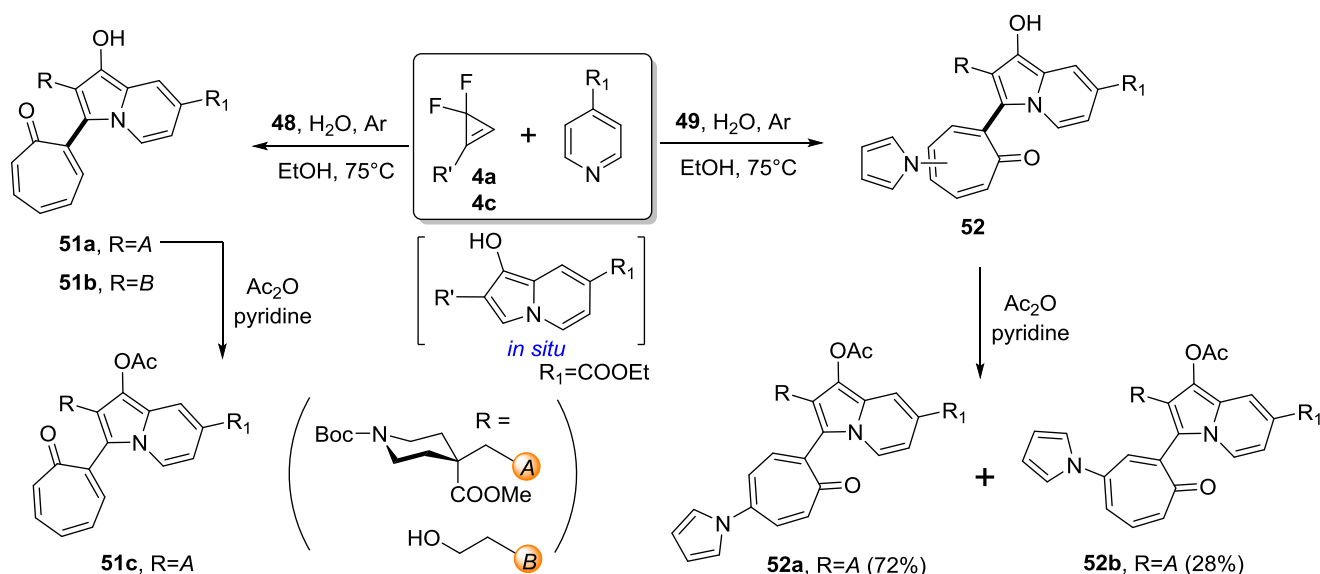


В то время как стабильный тетрафторборат диазония **50** представлял собой модель *N*-электрофила, тозилокситропон **49**, несущий пиррольный заместитель, предназначался для оценки направления атаки индолизин-1-ола на семичленный цикл. В **49** потенциально возможно ипсо- (C1), кине- (C2) и теле- (C6) замещение тозилосигруппы.

Ядро тропона, представителя небензоидных ароматических соединений, было выбрано из соображений относительно высокой степени фиксации его двойных связей, что могло способствовать перициклическим процессам в содержащих его продуктах. Особенностью строения трополонов **45–47**, **50** является симметрия, вызываемая динамической эквивалентностью их C=O и C-OH групп, проявляющаяся в их спектрах ЯМР. Очевидно, при тозилровании такое вырождение снимается.

Для замещения тозилосигруппы при sp^2 -гибридизованном атоме углерода в тропонах **48**, **49**, оказалось необходимым использовать «горячие» условия генерирования индолизин-1-ола (схема 36).

Схема 36. Трехкомпонентная реакция 3,3-дифторциклопропенов, этилизоникотината и тозилокситропонов.



Продукты реакции, 3-(тропон-2-ил)индолизин-1-олы **51a**, **51b**, представляли собой аморфные вещества тёмно-красного цвета, а **52** имел оранжево-красную окраску. Образующаяся в ходе реакции замещения *p*-толуолсульфокислота вызывала частичное дебокирование продуктов, что, в общем, не вызывало проблем после корректировки экспериментальной процедуры (добавление Woc_2O при упаривании реакционной смеси). При этом, как ранее отмечалось, HF, также присутствующий в реакционной смеси, на Woc -группу влияния не оказывает.

3-(Тропон-2-ил)индолизин-1-олы **51a**, **51b**, **52** обнаруживали драматические уширения ЯМР спектров, поэтому полное описание соединений удалось осуществить только для их стабильных *O*-ацетилированных производных **51c**, **52a/52b**. Значения хим. сдвигов ядер 1H и ^{13}C индолизиновой системы полученных продуктов приведены в **табл. 3**.

Табл. 3. Значения хим. сдвигов для ядра индолизин-1-ола в $DMSO-d_6$ при $25^\circ C$ (^{13}C , ppm / 1H , ppm); Нумерация атомов согласно IUPAC.

# / Атом	1	2	3	5	6	7	8	9
<i>3-(7-Оксоциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизины</i>								
51b	137.9	114.0	122.9	123.0 / 7.2	107.3 / 6.7	114.1	120.1 / 8.2	118.7
51c^a	129.4	115.8	123.4	124.1 / 7.5	108.6 / 6.9	118.0	118.9 / 8.0	121.3

<i>1-Ацетокси-3-(7-оксо-4-пиррол-1-ил-циклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-1-олы</i>								
52a^a	129.5	115.9	123.2	124.2 / 7.6	108.6 / 6.9	118.0	118.9 / 7.9	121.4
52b^a	129.3	115.9	122.6	123.6 / 7.6	108.3 / 6.9	118.2	118.5 / 8.0	121.3

^a1-ацетокси производные.

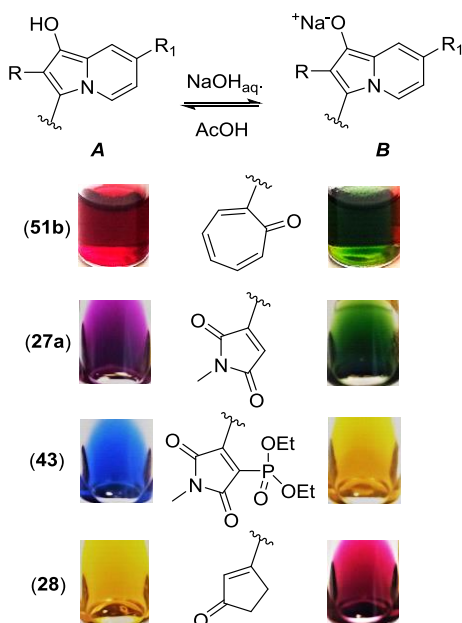
Ацетилирование **52** не только способствовало повышению его стабильности и устранению критических уширений спектров ЯМР, но и позволило разделить региоизомеры **52a** и **52b**. Как оказалось, помимо основного продукта ипсозамещения **52a** (72%), на 28% проходило теле-замещение тозилокси группы, что, в общем, типично в ряду тропонов. Таким образом, на примере *C*-электрофилов на основе тропона была показана возможность прямого образования связи $C(sp^2)$ – $C(sp^2)$ с индолизин-1-олом по положению *C3*.

Соединение **51b** является весьма устойчивым в твердом состоянии, а в растворе MeCN на воздухе наблюдалось его медленное разложение, сопровождаемое потерей окраски. Гидроксиэтильный заместитель в положении *C2*, теоретически мог служить внутримолекулярной ловушкой в процессе разложения **51b**, однако сколь-либо однозначной окислительной перегруппировки соединения не наблюдалось. 3-(Тропон-2-ил)-индолизин-1-олы **51a**, **51b**, **52** оказались в этом отношении схожи с 1-гидроксииндолизин-3-илмалеимидами **27a–27c**, аэробное окисление которых также приводило к их разложению.

2.8. Цветовые переходы индолизин-1-олов

Депротонирование гидроксигруппы в индолизин-1-олах существенно увеличивает +M эффект заместителя, включенного в сопряженную систему. При обработке соединений **27a**, **28**, **43** и **51b** в этилацетате водной щелочью наблюдалось резкое изменение цвета органической фазы (рис. 12).

Рис. 12. Обратимые цветовые переходы 3-замещенных индолизин-1-олов в зависимости от pH среды.



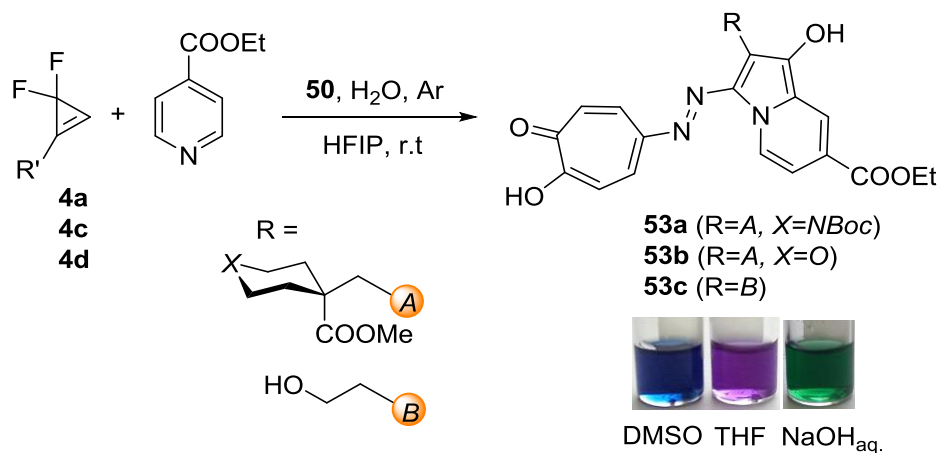
Двухфазная система (EtOAc / водн. NaOH) играла важную роль для наблюдения цветовых переходов. В этом случае нейтральные индолизин-1-олы реагировали с стехиометрическим количеством NaOH, избыток которого в однофазной системе (MeOH) приводил к разложению вещества. Обратный переход от индолизин-1-олятов (**B**) к исходным гидроксисоединениям (**A**) происходил при нейтрализации щелочи. Для этого достаточным оказывался даже CO₂ воздуха. При дальнейшем подкислении (HCl) цвет соединений не изменялся.

Цветовые эффекты превращения **A**→**B** являются в ряде случаев удобной качественной реакцией для индолизин-1-олов. Производные с заблокированной гидроксигруппой, например оранжево-красные 1-ацетоксииндолизины **52a**, **52b**, не дают цветной реакции в щелочной (и кислой) средах.

2.9. Реакции индолизин-1-олов *in situ* с *N*-электрофилом; Синтез и окисление азосоединений

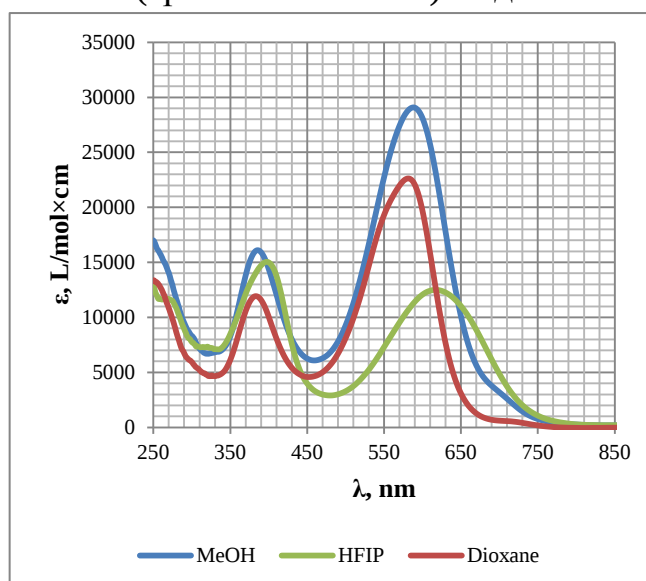
В продолжение изучения реакций индолизин-1-олов *in situ* с электрофильными реагентами была использована diazonиевая соль **50** в роли *N*-электрофила (схема 37).

Схема 37. Синтез 3-(трополон-5-илазо)-индолизин-1-олов.



При реакции дифторциклопропенов **4a**, **4c**, **4d** этилизоникотината и диазониевой соли **50** были получены 3-(трополон-5-илазо)-индолизин-1-олы **53a–53c**. Продукты реакции представляли собой синие красители с $\lambda_{\text{max}} \sim 600$ nm и высоким коэффициентом экстинкции $\varepsilon \sim 25000$ L/mol×cm. В качестве положительного теста на индолизин-1-ол, обработка щелочью в двухфазной системе приводила к обратимому изменению цвета соединений на зелёный. Полученные азосоединения **53a–53c** обнаруживали сольватохромный эффект. Разбавленные растворы в полярных растворителях имели синий цвет, в эфирных – сиреневый, а в HFIP – бирюзовый. Тем не менее, регистрируемый в спектре UV/Vis эффект оказался умеренным (**рис. 13**).

Рис. 13. Сольватохромизм 3-(трополон-5-илазо)-индолизин-1-ола **53a**.



В спектрах ЯМР 3-(трополон-5-илазо)-индолизин-1-олов **53a–53c** обнаруживалось уширение сигнала атома водорода в положении C5, что создавало определенные трудности, проецируемые на спектры ^{13}C . Отнесение ЯМР сигналов индолизин-1-ольного ядра полученных продуктов **53a–53c** представлены в **табл. 4**.

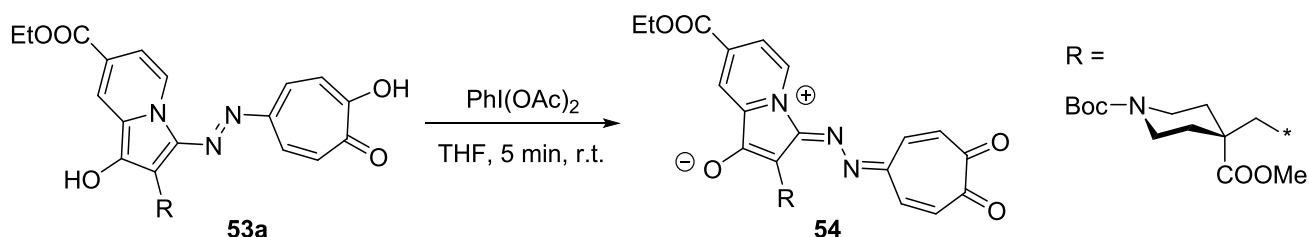
Табл. 4. Значения хим. сдвигов ядра индолизин-1-ола в $\text{DMSO-}d_6$ при 25°C (^{13}C , ppm / ^1H , ppm); Нумерация атомов согласно IUPAC.

# / Атом	1	2	3	5	6	7	8	9
<i>1-Гидрокси-3-(4- гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триенилазо)- индолизины</i>								
53a	141.8	112.6	132.9	124.6 / 9.4	112.7 / 7.2	121.7	119.2 / 8.4	n/d
53b	141.8	112.6	133.0	124,7 / 9.4	112.6 / 7.2	121.4	119.3 / 8.4	n/d
53c^a	141.7	112.7	133.5	124.7 / 9.3	112.8 / 7.2	122.7	118.9 / 8.3	126.0

^aПри 50°C ;

Хотя молекулы, содержащие фрагмент индолизин-1-ола склонны к аэробному окислению, в производных **53a–53c** азогруппа ($-\text{N}=\text{N}-$), имеющая электроноакцепторные свойства, проявляла стабилизирующий эффект. Несмотря на это, 3-(трополон-5-илазо)-индолизин-1-ол **53a**, взятый в качестве типичного представителя, легко окислялся с помощью $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, приводя к продукту дегидрирования ($-\text{H}_2$) согласно масс-спектру. Установление строения полученного соединения позволило сопоставить ему бетаиновую структуру **54** (схема 38).

Схема 38. Окисление 3-(трополон-5-илазо)-индолизин-1-ола **53a**.



В ходе превращения, трополоновый заместитель в **53a** утрачивал свою динамическую симметрию, что проявлялось во возникновении неэквивалентности

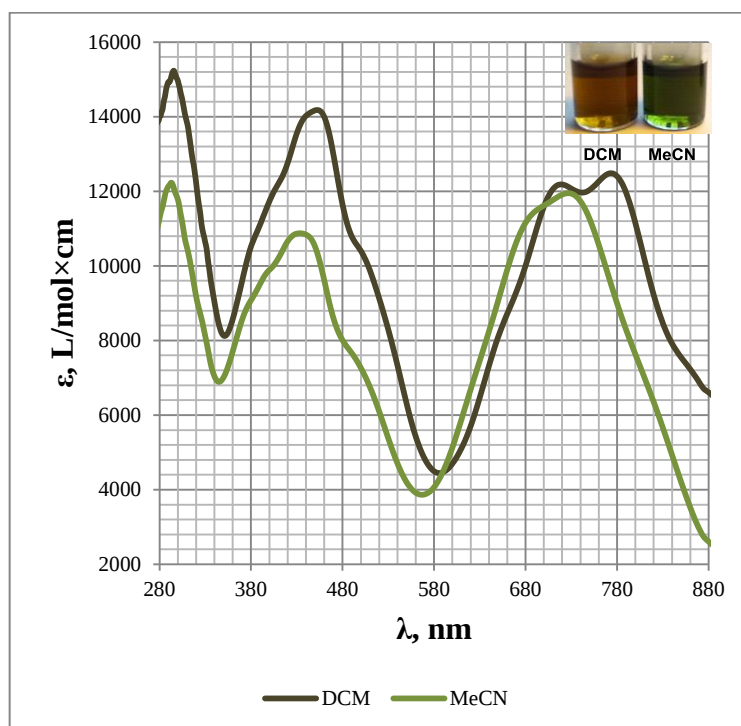
всех семи положений тропохиноидного цикла в спектрах ЯМР. Ядро индолизин-4-ий-1-олата **54** представляет собой новую и необычную гетероароматическую систему, хим. сдвиги ^1H и ^{13}C бетаинового ядра которой указаны в **табл. 5**.

Табл. 5. Значения хим. сдвигов ядра индолизин-4-ий-1-олата **54** в CDCl_3 при 25°C (^{13}C , ppm / ^1H , ppm); Нумерация атомов согласно IUPAC.

# / Атом	1	2	3	5	6	7	8	9
54	176.1	97.9	159.4	133.6 / 9.4	125.6 / 8.3	143.9	118.3 / 8.4	147.9

3-Гидразоно-3*H*-индолизин-4-ий-1-олат **54** обладал любопытными фотофизическими свойствами, интенсивно поглощая в ближней ИК области спектра, при этом для соединения отчетливо наблюдался сольватохромизм. (**рис. 14**).

Рис. 14. Спектры UV/Vis и сольватохромный эффект 3-гидразоно-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **54** в растворах DCM и MeCN.

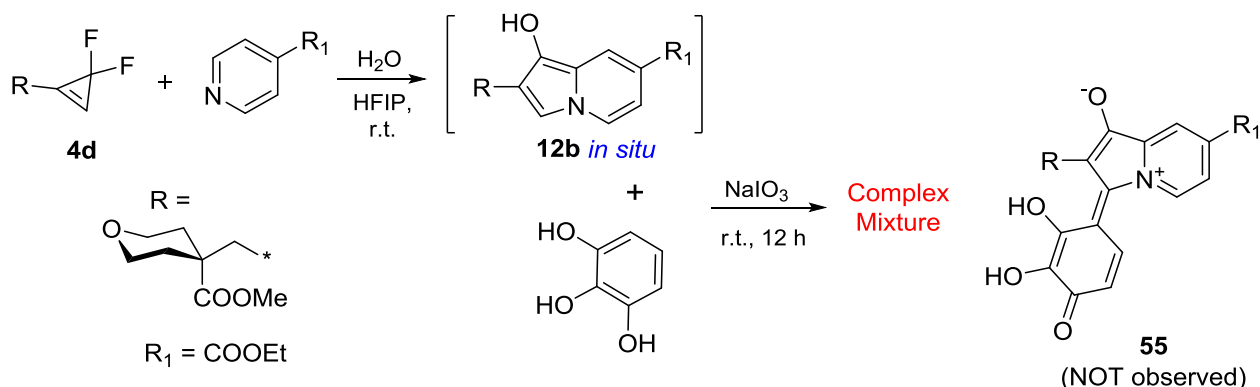


2.10. Окислительная реакция дифторциклопропенов пиридинов и анилинов; Синтез (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизиний-1-олатов

В продолжение поиска синтетического потенциала С3-незамещенных индолизин-1-олов, было предположено, что индолизин-1-олы способны перехватывать *короткоживущие* карбокатионные (или радикальные) частицы. Их генерирование предполагалось посредством окисления ароматических соединений, содержащих электронодонорные группы. Изначально, в качестве таковых были выбраны полифенолы, известные своей склонностью к окислению [115–117].

В эксперименте, когда к раствору пирогаллола и С3-незамещенного индолизин-1-ола **12b** (генерированного в «холодных» условиях) добавляли окислитель, наблюдалось образование сложной смеси, состав которой менялся со временем (схема 39).

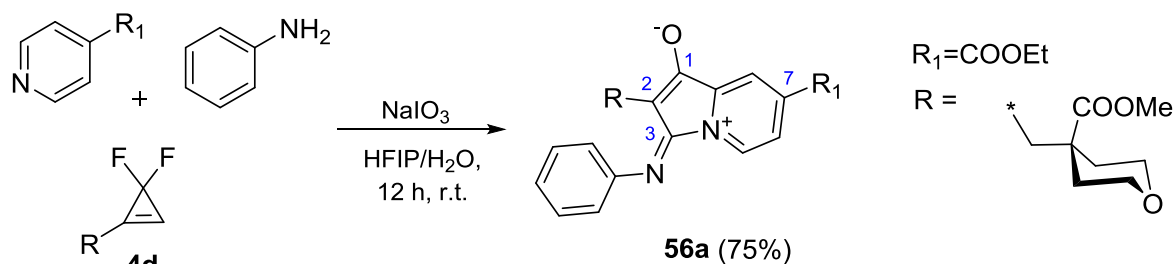
Схема 39. Предположение протекания окислительного сочетания фенолов и С3-незамещенных индолизин-1-олов *in situ*.



Предполагалось, что окислитель в реакционной среде должен выполнять двойную роль: 1) промотировать окислительное сочетание пирогаллола и индолизин-1-ола **12b**, и 2) окислять возможный промежуточный аддукт до мезомерного бетаина **55**. Предпосылки такого окисления индолизин-1-олов в бетаины основывались на вышеописанных результатах (схемы 15, 37).

В аналогичных условиях реакции, при замене пирогаллола на анилин в процессе окислительного сочетания с индолизин-1-олом **12b** был получен продукт **56a** (схема 40).

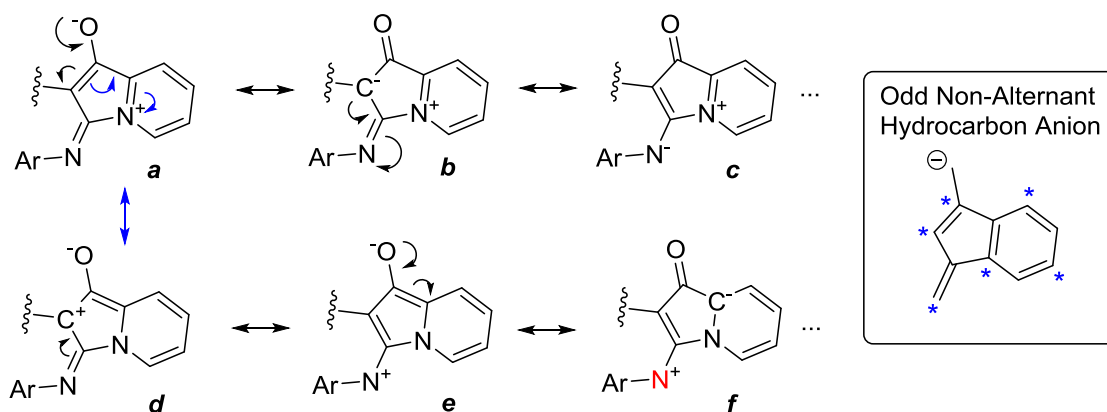
Схема 40. Окислительное сочетание анилина и индолизин-1-ола *in situ*.



Строение продукта **56a** устанавливалось методами ЯМР и масс-спектрологии, конфигурация экзоциклической иминной связи $\text{C3}=\text{N}$ определялась по спектрам NOESY. Цвиттерионный продукт **56a** имел ярко-синюю окраску, что являлось дополнительным преимуществом при хроматографической очистке соединения.

Отдельного внимания заслуживает отнесение гетероароматической системы (E)-3-фенилимино-3H-индолизин-4-ий-1-олата **56a** к определенному типу. Существует строгая классификация [118] гетероциклических мезомерных бетаинов, которые подразделяются на сопряженные, кросс-сопряженные и псевдо-кросс-сопряженные. В отдельную группу выделяются гетероциклические N-илиды и родственные соединения, которые являются подклассом сопряженных мезомерных бетаинов. Для отнесения гетероароматической системы **56a** к тому или иному классу был применен метод валентных связей, требующий рассмотрения набора резонансных форм (схема 41).

Схема 41. Канонические структуры (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **56a**.



При рассмотрении структур **b** и **d** видно, что на атоме C2 возможен как формальный положительный (**d**), так и отрицательный (**b**) заряд. Это сразу исключает отнесение **56a** к кросс-сопряженным системам, не допускающим смешивания зарядов. Наличие таких форм (**b** и **d**) является признаком сопряженных мезомерных бетаинов: самого широкого класса, который включает все мезоионные соединения. Тем не менее, для отнесения к сопряженным бетаинам требуется выполнение дополнительного условия, которое, как будет показано далее, не выполняется. Так, при анализе набора канонических структур (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **56a**, возможна форма **f**. Она примечательна тем, что на экзоциклический атом азота N^+ с секстетной электронной конфигурацией невозможно стабилизирующее донирование электронной плотности с другого незаряженного гетероатома по системе двойных связей. Для класса сопряженных мезомерных бетаинов изображение резонансной структуры типа **f** не представляется возможным, следовательно, соединение **56a** относится к псевдо-кросс-сопряженным системам.

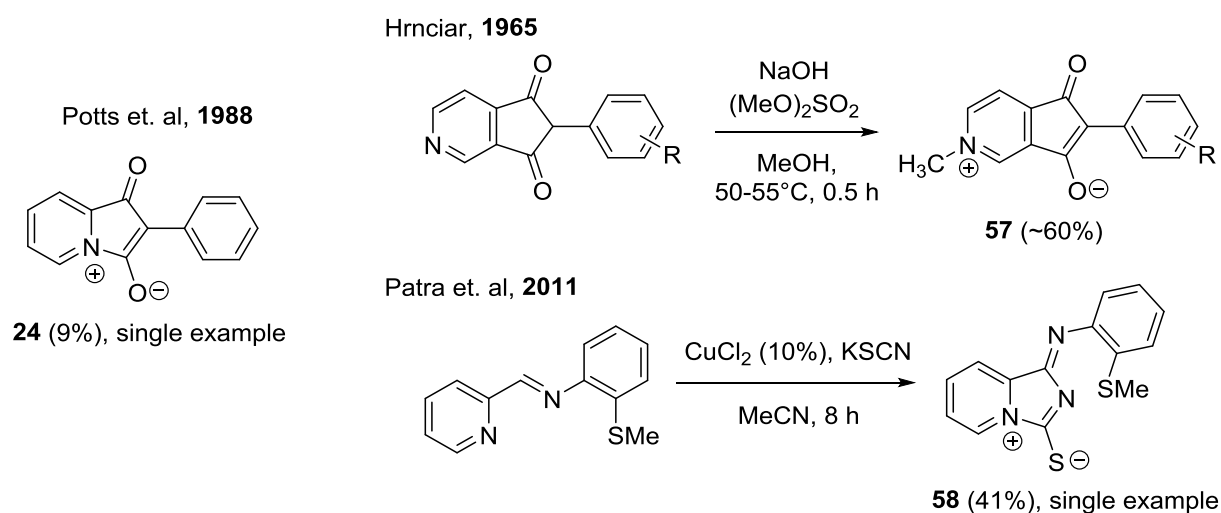
В каждом из четырех классов гетероциклических мезомерных бетаинов возможны четыре подкласса. Соответствующая подклассификация основана на анализе изосопряженности с четными/нечетными, альтернантными/неальтернантными углеводородами (или их (ди)анионами). Таким образом, гетероциклические мезомерные бетаины могут быть строго отнесены к одному из 16-ти классов.

В литературе прослеживается определенный перекося в сторону наиболее разработанных, сопряженных мезомерных бетаинов, в то время как кросс-сопряженные и особенно псевдо-кросс сопряженные – ограничены гораздо более редкими примерами.

Полученный в окислительной трехкомпонентной реакции мезомерный бетаин **56a** является новым примером псевдо-кросс-сопряженных систем, изосопряженных четным неальтернантным анионам углеводов. В этот же класс попадают и описанные выше 3-оксо-3*H*-индолизин-4-ий-1-олаты **23a–23c** (схема 15) и 3-гидразоно-3*H*-индолизин-4-ий-1-олат **54** (схема 38).

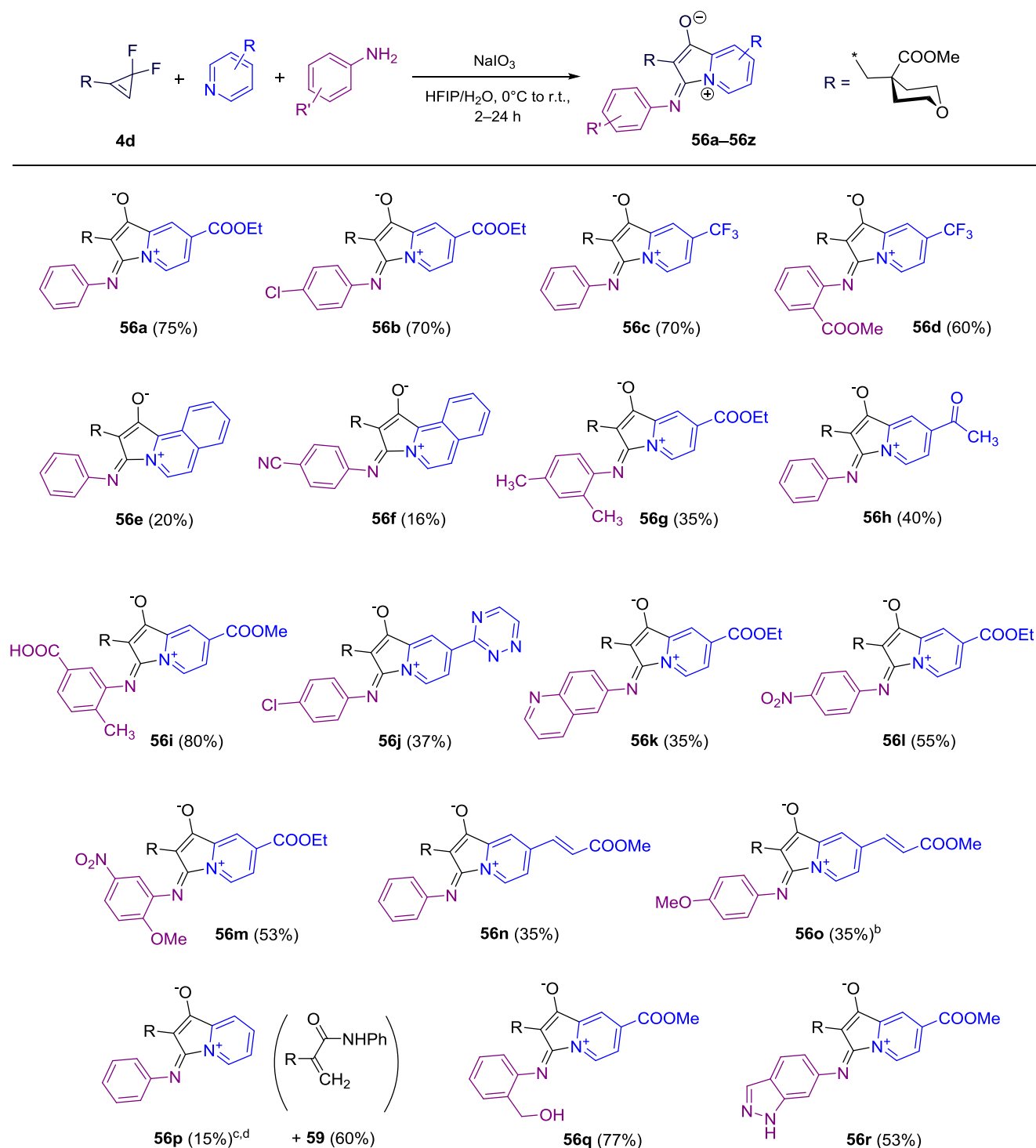
В дополнение к уже упомянутому соединению **24** (схема 16), синтезированному Поттсом и сотрудниками в 1988 г., оставшиеся литературные примеры получения таких систем **57**, **58** [120, 121] изображены на схеме 42.

Схема. 42. Исчерпывающие литературные примеры псевдо-кросс-сопряженных гетероциклических мезомерных бетаинов, изосопряженных четным неальтернантным анионам углеводов.

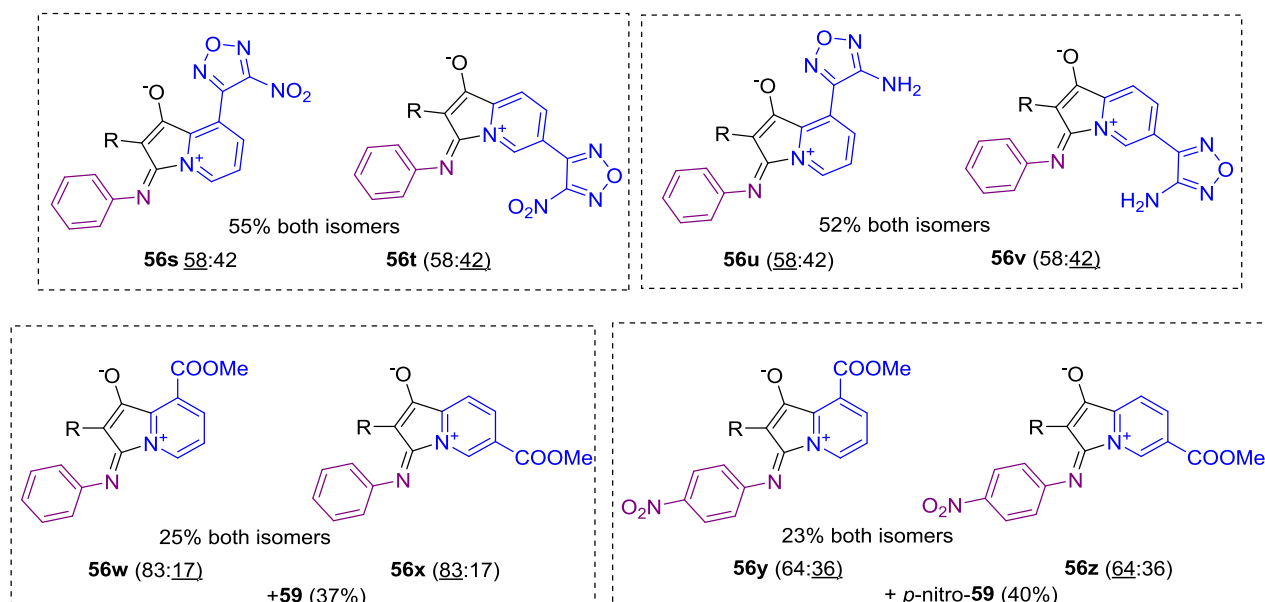


Таким образом, изучение потенциала обнаруженной трехкомпонентной реакции, приводящей к весьма экзотическим объектам, (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатам, представляется весьма актуальным. Возможности и ограничения метода изучались при варьировании пиридиновой и ариламиновой компонент реакции (рис. 15).

Рис. 15. Синтез (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов⁷.



⁷Условия реакции: 3,3-дифторциклопропен **4d** (0.5 ммоль), H₂O (0.1 мл), HFIP (2.0 мл), затем пиридин (0.6 ммоль), анилин (1.0 ммоль), NaIO₃ (1.5 ммоль) в H₂O (4.0 мл), 0 °C до 25°C, 2–24 h. ^bВ реакции был использован 1.0 эквив. *p*-анизидина и 1.0 эквив. of NaIO₃. ^cАкриламид **59** был получен в качестве основного продукта. ^dМасштаб: 1 ммоль.



Выходы (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов варьировались от 15% до 80% в зависимости от заместителей в реагентах. Общей тенденцией являлось благоприятное влияние электроноакцепторной группы в положении 4 пиридина на протекание реакции. Благодаря мягким условиям, наблюдалась высокая толерантность функциональных групп.

В случаях использования в реакции 3-замещенных пиридинов были выделены пары региоизомерных продуктов (**56s/56t**; **56u/56v**; **56w/56x**; **56y/56z**) легко разделяемых хроматографически. Заслуживает внимания влияние региоизомерии на цвет соединений. Так, изомеры с акцепторным заместителем в положении C6 (**56t, v, x, z**) имеют синюю окраску, в то время как C8-замещенные бетаины (**56s, u, w, y**) поглощают в ИК диапазоне и являются чёрно-зелеными в растворе (диоксан). Все C8-изомеры (**56s, u, w, y**) имеют лучшую хроматографическую подвижность (на SiO₂), чем C6-производные (**56s, u, w, y**).

Примечателен широкий спектр примененных анилинов, допускающих акцепторные заместители (-NO₂, -CN, -COOMe, -COOH), донорные группы (-Me, -OMe) и аннелированные к анилину гетероциклы (пиридин, пиразол).

(*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олаты, как представители новых гетероциклических систем, были изучены методами спектроскопии ЯМР. Отнесения сигналов ядер ¹H и ¹³C приведены в **табл. 6**.

Табл. 6. Хим. сдвиги ^{13}C / ^1H ЯМР (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов **56a–56z** в $\text{DMSO}-d_6$ при 50°C.

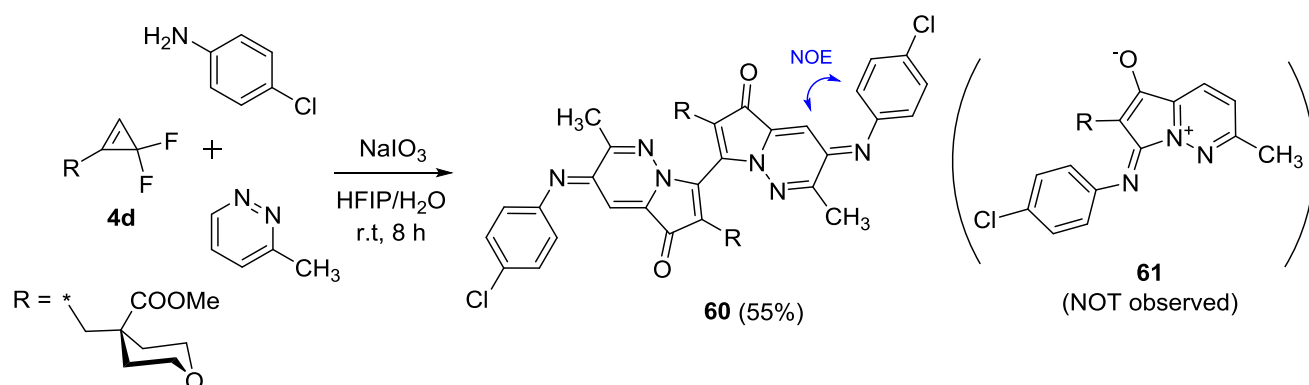
Cpd# / Атом	1	2	3	5	6	7	8	9
<i>(E)</i> -3-арилимино-3 <i>H</i> -индолизин-4-ий-1-олаты								
56a^d	174.0	89.4	153.2	133.9/9.40	125.0 / 8.24	146.8 / –	115.2 / 7.99	145.3
56b	174.1	89.2	153.4	133.7 / 9.40	124.8 / 8.25	147.0 / –	115.0 / 8.00	144.8
56c	173.2	89.5	152.7	134.2 / 9.47	121.9 / 8.24	145.7 / –	112.9 / 8.12	145.9
56d	173.1	89.6	151.7	134.2 / 9.44	122.3 / 8.28	145.9 / –	113.1 / 8.15	145.9
56e	176.0	88.8	153.8	123.4 / 9.06	122.2 / 8.22	141.2 / –	121.8 / –	143.5
56f^a	177.4	91.0	154.6	123.1 / 8.93	121.9 / 7.91	141.7 / –	122.7 / –	144.5
56g	173.1	89.3	152.0	133.4 / 9.43	124.4 / 8.23	146.7 / –	115.0 / 7.98	145.4
56h	173.8	89.4	152.9	133.5 / 9.41	123.2 / 8.19	151.8 / –	114.3 / 8.09	145.4
56i^d	174.2	89.2	153.0	134.1 / 9.49	125.1 / 8.27	146.8 / –	115.3 / 8.00	145.1
56j	174.4	89.1	153.5	133.5 / 9.46	123.2 / 8.78	152.5 / –	113.5 / 8.53	144.8
56k	174.2	89.4	153.5	133.7 / 9.47	124.9 / 8.28	147.0 / –	115.1 / 8.03	144.6
56l	175.5	89.5	154.0	134.3 / 9.41	125.5 / 8.30	147.3 / –	115.2 / 8.03	143.8
56m	174.3	89.6	154.2	134.0 / 9.40	125.2 / 8.28	147.2 / –	115.1 / 8.02	144.5
56n^a	173.8	91.9	152.8	131.6 / 9.12	122.2 / 7.62	152.9 / –	114.3 / 7.94	146.7
56o^b	173.1	92.7	152.6	131.5 / 9.08	121.9 / 7.59	152.6 / –	114.7 / 7.93	146.9
56p^a	173.9	91.8	152.8	131.4 / 9.16	123.6 / 7.66	147.4/8.35	117.4 / 7.95	146.7
56q^a	174.1	91.7	152.8	131.9 / 9.23	123.9 / 8.19	147.1 / –	117.0 / 8.37	146.7
56r^d	174.1	89.6	153.3	133.9 / 9.44	124.9 / 8.23	146.7 / –	115.3 / 7.98	145.2
56s^b	173.0	93.3	152.3	133.6 / 9.38	123.3 / 7.81	147.5 / 8.49	115.1 / –	144.5
56t^b	173.1	93.6	152.3	132.0 / 9.65	119.3 / –	147.5 / 8.67	117.3 / 8.00	148.1
56u	174.2	89.4	152.9	133.9 / 9.46	125.0 / 8.00	150.1 / 8.60	116.5 / –	142.6
56v	173.8	89.5	152.7	131.3 / 9.44	123.2 / –	147.2 / 8.83	116.4 / 7.94	144.5
56w^b	173.2	91.8	152.6	132.5 / 9.27	125.1 / 7.65	146.4 / 8.34	123.1 / –	144.1
56x^b	173.3	93.8	152.4	132.6 / 9.67	127.0 / –	147.6 / 8.88	116.7 / 7.90	146.3
56y	175.1	89.4	154.2	134.8 / 9.37	126.4 / 8.02	146.7 / 8.70	123.9 / –	140.3
56z^b	174.5	90.9	153.4	133.0 / 9.39	127.7 / –	149.0 / 9.01	116.7 / 7.97	145.2

^a CDCl_3 при 25°C; ^b CDCl_3 при 50°C, ^dПри 25°C.

В спектрах ^{13}C ЯМР (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов значительное экранирование сигналов четвертичных атомов углерода в положении C2 ($\delta \sim 90$ ppm) согласуется с распределением зарядов, отражаемом цвиттерионной структурой.

При замене в реакции пиридина на 3-метилпиразин, вместо ожидаемого мезомерного бетаина **61** был получен димер **60**, имеющий бордовый цвет и являющийся стабильным соединением (схема 43).

Схема 43. Реакция 3,3-дифторциклопропена, *p*-Cl-анилина и 3-метилпиридазина в присутствии йодата натрия.



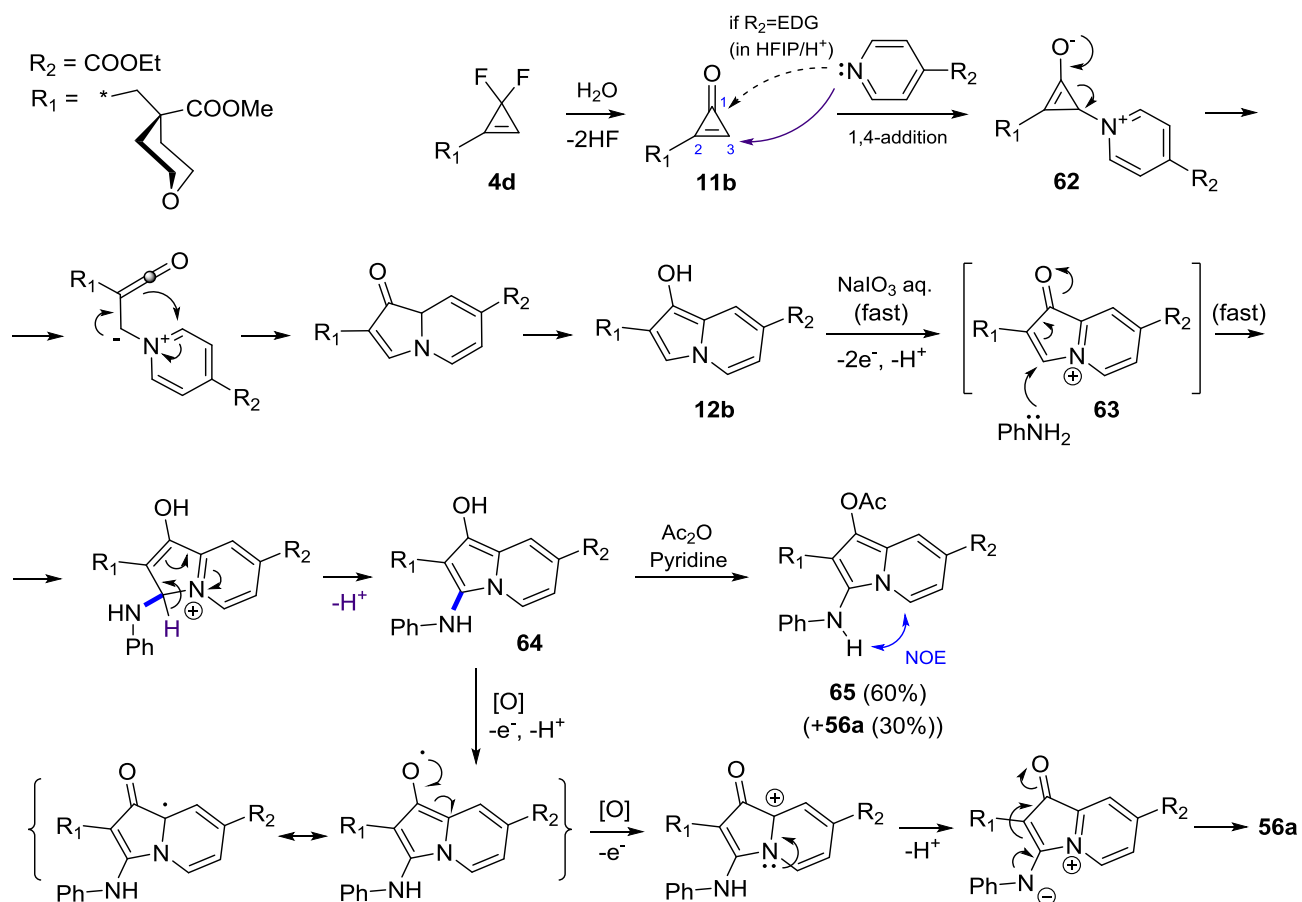
Строение димера **60** подтверждалось набором спектральных данных ЯМР и масс-спектром. Стереохимия экзоциклических иминогрупп ($\text{C}=\text{N}-\text{PhCl}$) подтверждалась по спектрам NOESY, а образования изомеров с иной конфигурацией иминных связей в реакции не наблюдалось.

Таким образом, открытая реакция ограничена применением пиридинов и изохинолинов.

2.10.1. Механизм окислительной реакции индолизин-1-олов и анилинов

Механизм образования (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов **56a**–**56z** в окислительной трехкомпонентной реакции между дифторциклопропенами, пиридинами и анилинами представлен на **схеме 44**.

Схема 44. Механизм мультикомпонентной реакции (на примере образования **56a**) и перехват 3-фениламино-1-гидроксииндолизинового интермедиата **64**.



Механизм образования С3-незамещенных индолизин-1-олов из 3,3-дифторциклопропена и пиридина в «горячих» условиях уже обсуждался выше (схема 4), тем не менее, обнаружилась следующая особенность, весьма актуальная для «холодных» условий генерирования индолизин-1-ола **12b**. Как видно из схемы, на стадии **11b**→**62** направление атаки пиридина на циклопропенон **11b** регулируется электронными эффектами заместителя R₂ в пиридине. Мезомерный эффект и положение заместителя в пиридине прямым образом влияют на нуклеофильные свойства атома азота атакующего пиридина и, как следствие, изменяют направление атаки. Именно на этой стадии, вследствие возросшей доли реакции по С1 циклопропенона **11b**, при уменьшении электроноакцепторных свойств R₂ происходит снижение выхода конечных (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов.

Стоит подчеркнуть, что перенаправление атаки высоконуклеофильных пиридинов на непродуктивное направление (карбонильный центр, C1), критично именно для «холодных» условий (HFIP, $t > 25^{\circ}\text{C}$).

При мониторинге реакции **4d**→**56a** методом LC-MS было зафиксировано образование интермедиата **64** (с молекулярной массой на 2 Да больше, чем у продукта **56a**). Этот интермедиат удалось выделить в виде стабильного *O*-ацетильного производного **65**. Структура индолизина **65** (и, опосредованно, **64**) доказана масс- и ЯМР спектроскопией. Таким образом, следующим важным вопросом, касаемом механизма трехкомпонентной реакции являлась стадия окислительного сочетания анилина и индолизин-1-ола **12b** приводящая к установленному интермедиату: 3-фениламино-1-гидроксииндолизину **64**. Для прояснения ролей анилина и индолизина на стадии **12b**→**64** были проведены некоторые дополнительные эксперименты (табл. 7).

Табл. 7. Дополнительные эксперименты.

п. №	Субстрат	Растворитель / $t^{\circ}\text{C}$	Окислитель	Время	Продукты
1	(12b +2HF) ^a	wet HFIP / r.t.	воздух	15 ч	12b -димер ^c
2	(12b +2HF) ^a + PhNH ₂	wet HFIP / r.t.	воздух	15 ч	56a и 12b -димер ^c
3	(12b +2HF) ^a + PhNH ₂	wet EtOH / 70°C	воздух	15 ч	56a и 59
4	12b ^b + PhNH ₂	MeCN / r.t.	воздух	15 ч	56a и 2b -димер ^c
5	12b ^b	MeCN / r.t.	NaIO ₃ aq.	5 мин	12b -димер ^{c, d}
6	12b ^b + PhNH ₂	MeCN / r.t.	NaIO ₃ aq.	1 ч	64 и 56a
7	PhNH ₂	HFIP / r.t.	воздух или NaIO ₃ aq.	15 ч	НЕТ реакции
8	PhNH ₂	MeCN+HCl / r.t.	NaIO ₃ aq.	5 ч	<i>p</i> -йодирование / полимеризация
9	(12b +2HF) ^a + PhNH ₂	wet HFIP / r.t.	NaIO ₃ aq. ^e	10 ч	56a

^a*In situ* из **4d**. ^b*In situ* из **11b**. ^cПо СЗ положению. ^dИ продукт его окисления (-H₂). ^eУсловия общей процедуры реакции в отсутствии воздуха.

Сам по себе, СЗ-незамещенный индолизин-1-ол **12b** димеризовался на воздухе (п. №, табл. 7), но в присутствии анилина, наблюдалось образование

целевого бетаина **56a** (п. № 2, 3). Таким образом, кислород воздуха оказался принципиально подходящим окислителем, хотя эффективность и селективность такого “аэробного” подхода была не высока по сравнению с применением NaIO_3 .

Так как на стадии гидролиза дифторциклопропена **4d**→**11b** высвобождается 2 эквивалента HF , в экспериментах (п. № 4, 6) было показано, что кислотность среды не оказывает принципиального влияния на протекание окислительного сочетания **12b**→**64**. Из сопоставления результатов следующих экспериментов (п. № 5, 7, 8), можно сделать вывод, что первым окисляется индолизин-1-ол **12b**, в то время как анилин оказывается более устойчив. Таким образом, анилину была приурочена роль нуклеофила, хотя изначально рассматривалось его первоочередное окисление с формированием электрофильных частиц (Ar-NH^+ , Ar-N) [122, 123].

В финале каскада, серия одноэлектронных окислений 3-фениламино-1-гидроксииндолизина **64**, завершают последовательность трехкомпонентной реакции, приводящей к бетаину **56a**. Участие радикальных интермедиатов перекликается с предшествующими наблюдениями (например, индолизин-1-ил **20d***, схема 12) и не вызывает серьезных противоречий. Как видно из эксперимента по исключению кислорода (п. № 9), окислителем в серии **64**→**56a** служит NaIO_3 , хотя, как было показано, принципиально в качестве окислителя пригоден и кислород воздуха.

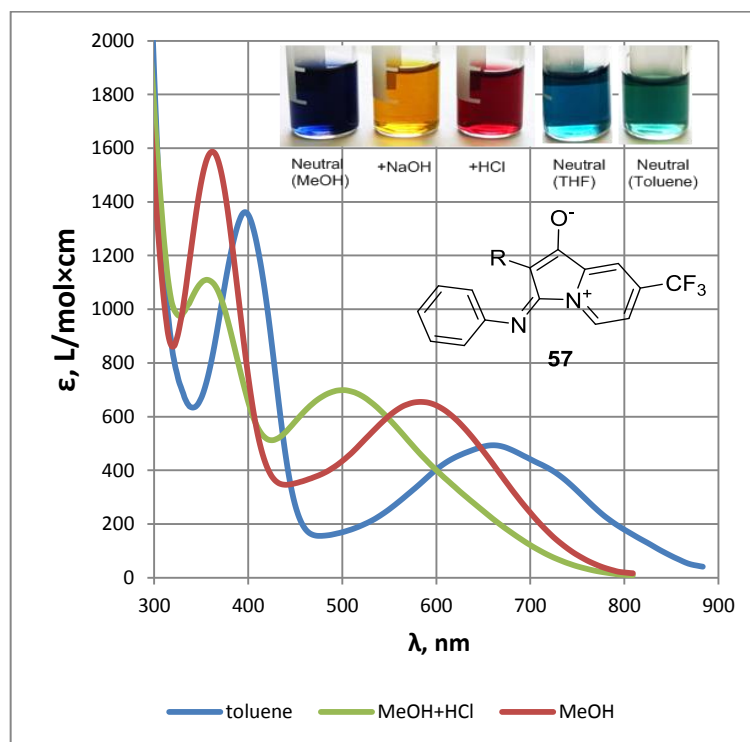
2.11. Оптические свойства (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов

Оптические свойства новых псевдо-кросс-сопряженных мезомерных бетаинов вызвали определенный интерес в связи с яркой окраской и диполярным представлением структуры полученных соединений. К тому же синий цвет, будучи довольно распространенным в природе, весьма редок в синтетической органической химии. Не зря Иветт Басса из “Kraft Foods” был удостоен Шнобелевской премии за «высочайшее достижение химии XX века»,

получение желе ярко-синего цвета, а за разработку синего светодиода была присуждена Нобелевская премия по физике (2014 г.).

Как оказалось, (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олаты обнаруживают сильный отрицательный сольватохромный эффект (рис. 16).

Рис. 16. UV/Vis спектр (*E*)-3-фенилимино-7-трифторметил-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **56с** в различных средах. (диапазон UV с неизменной полосой $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$ не показан).

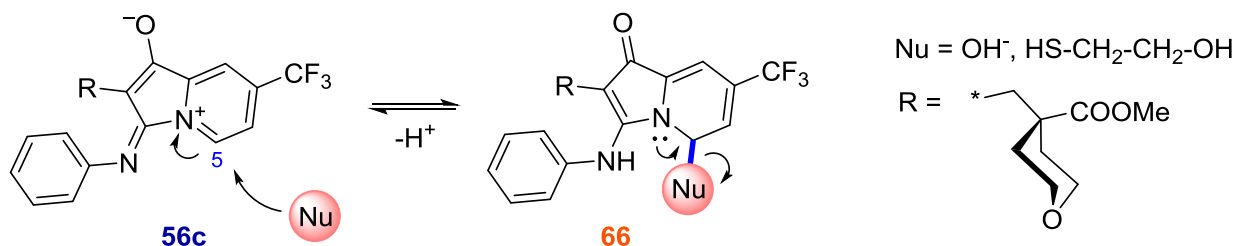


Гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы переноса заряда (на примере выбранного представителя **56с**) наблюдался при повышении полярности среды. В присутствии кислот, координирующихся по экзоциклическому атому O^- , эффект оказывался еще более существенным и наблюдалось обратимое изменение цвета **56с** с синего на красный. Анализ направления эффекта позволяет заключить об уменьшении дипольного момента бетаина при резонансном поглощении им видимого электромагнитного излучения. Это свойственно π -системам с разделенными зарядами в основном состоянии. Направление сольватохромного эффекта соотносится с дипольным отображением структур (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов.

2.12. Химические свойства (E)-3-арилимино-3H-индолизиний-1-олатов; Реакции по C5-положению

В щелочной среде изменение окраски типичных представителей (E)-3-арилимино-3H-индолизин-4-ий-1-олатов с синей на оранжевую было несколько неожиданным, ввиду отсутствия в бетаине функций, способных к легкому депротонированию. Однако такое поведение может объясняться с привлечением нуклеофильных свойств гидроксид-аниона OH^- . Действительно, при переходе на неосновный меркаптоэтанол, являющийся сильным нуклеофилом, было зафиксировано аналогичное изменение цвета, вызываемое реакцией присоединения к бетаину **56с** (схема 45).

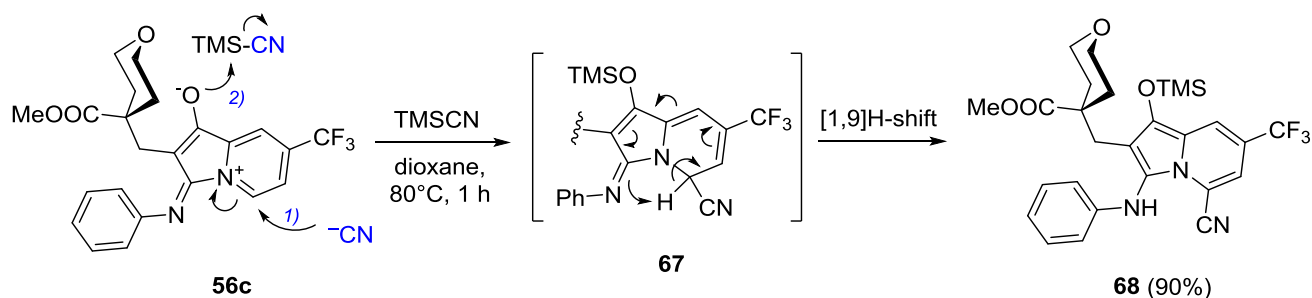
Схема 45. Обратимое нуклеофильное присоединение к (E)-3-арилимино-3H-индолизин-4-ий-1-олату **56с** по атому C5.



Обратимая реакция **56с** с избытком меркаптоэтанола наблюдалась в ЯМР ампуле, при этом нуклеофильная атака направлена на центр C5. Оранжевый продукт **66** ($\text{Nu} = -\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$) был весьма нестабильным и постепенно исчезал в ходе эксперимента. При разбавлении реакционной смеси возвращался ярко-синий цвет раствора, обусловленный исходным бетаином **56с**, таким образом, присоединение по C5 являлось обратимым. Похожим образом вел себя нанесенный на SiO_2 бетаин **56с** при воздействии на него газообразного аммиака: наблюдалось обратимое изменение окраски соединения.

Триметилсилилцианид (TMSCN), как представитель C-нуклеофилов, также реагировал с бетаином **56с**, при этом для протекания реакции требовалось нагревание (схема 46).

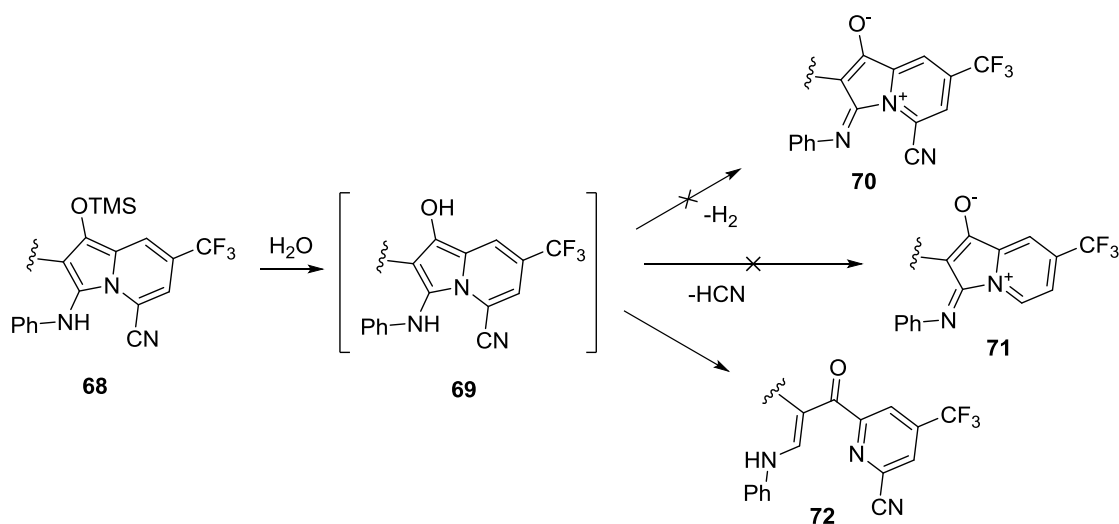
Схема 46. Нуклеофильное присоединение TMS-CN к (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олату **56c** и механизм цианосилилирования.



Последовательность стадий (нуклеофильная атака по C5, *O*-силилирование) основана на инертности бетаина **56c** по отношению к TMSCl (и, в общем, к электрофилам) в тех же условиях. С точки зрения механизма реакции, предполагается образование промежуточного соединения **67**, которое быстро перегруппировывается в финальный продукт **68** посредством сигматропного сдвига.

Не смотря на высокий выход и однозначность реакции, отмечалась нестабильность индолизина **68** после выделения, хотя в присутствии некоторого избытка TMS-CN признаков лабильности соединения не наблюдалось. Низкая устойчивость индолизина **68** обусловлена в первую очередь легкостью гидролиза OTMS-группы (схема 47).

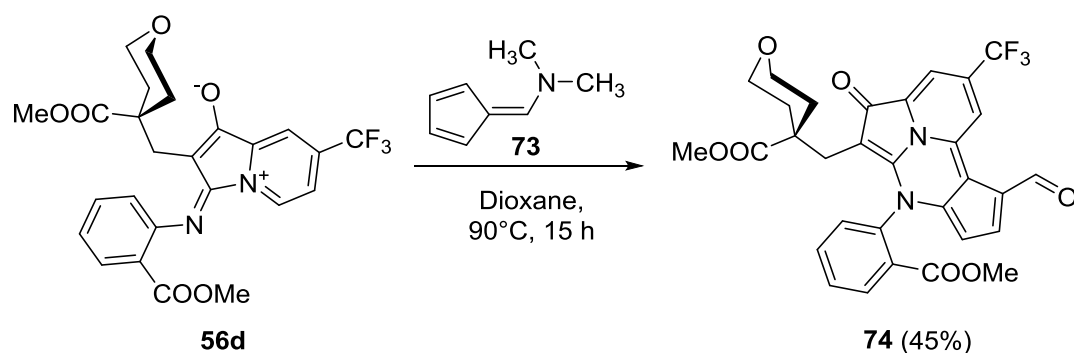
Схема 47. Гидролиз OTMS группы **68** и возможные пути стабилизации 1-гидрокси-3-аминоиндолизина **69**.



При этом образующийся 3-аминоиндолизин-1-ол **69** может либо окисляться в соответствующий мезомерный бетаин **70**, либо претерпевать ретрореакцию с элиминированием HCN (образование **71**). Однако практически реализовывался третий вариант – селективная изомеризация **69** в 2,4,6-тризамещенный пиридин **72**, что подтверждалось спектроскопией LC-MS и ^1H ЯМР.

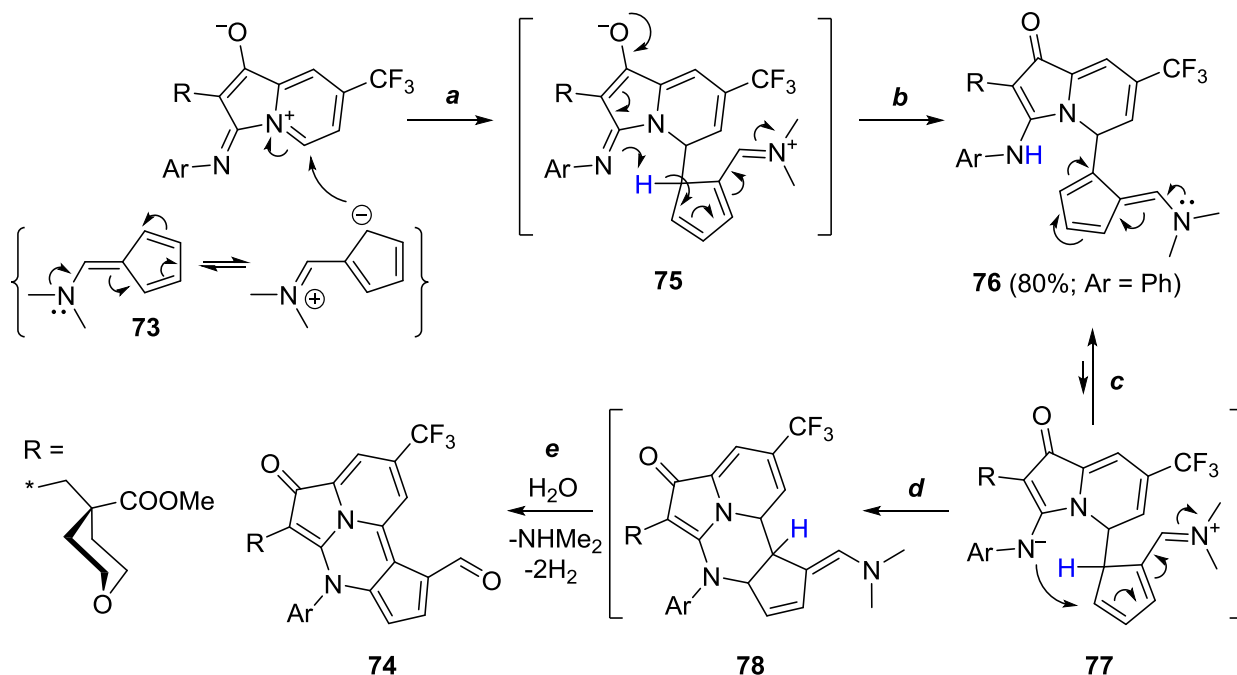
Другим интересным бифункциональным реагентом с преобладающими C-нуклеофильными свойствами является диметиламинофульвен **73**. Так, в реакции с псевдо-кросс-сопряженным бетаином **56d** был получен тетрациклический 7-аза-[2,3,3]циклазин-1-он бордового цвета **74** (схема 48).

Схема 48. Синтез 7-аза-[2,3,3]циклазин-1-она **74**.



Реакция может рассматриваться как [4+2]-циклоприсоединение **73** к гетеродиену **56d** как 4π-компоненте. Однако, с учетом дипольной природы участников, очевидна несогласованность данного, формально-перициклического [4+2]-процесса, механизм которого приведён на **схеме 49**.

Схема 49. Механизм [4+2]-циклоприсоединения (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **56d** и диметиламинофульвена.



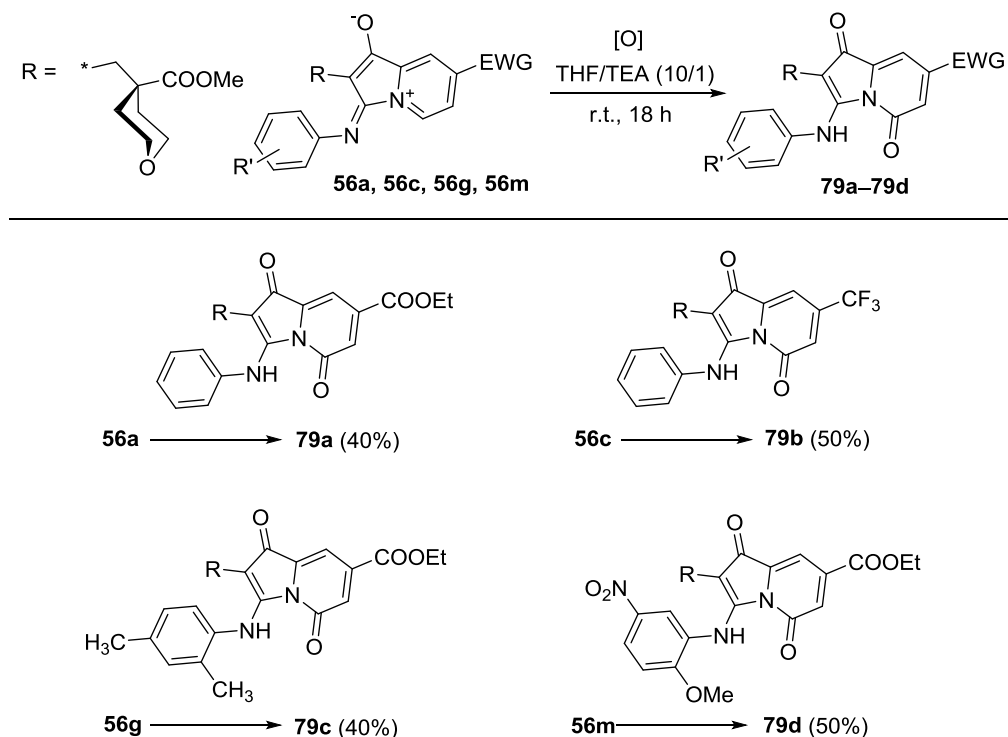
Согласно приведенному механизму, диметиламинофульвен **73** проявляет свои свойства С-нуклеофила, быстро присоединяясь по положению С5 бетаина (стадия *a*). Последующий перенос протона/таутомеризация (стадия *b*) приводит к 3-(фениламино)-индолизин-1(5*H*)-ону **76**, с нарушенной ароматической системой шестичленного цикла. Этот процесс, **56c**→**76**, наблюдался с контролем по ^1H ЯМР и LC-MS, при этом отмечалась высокая селективность превращения. Оказалось возможным выделить интермедиат **76** с помощью хроматографии на SiO_2 и надежно подтвердить его структуру спектроскопией ЯМР. Оранжевый цвет 3-(фениламино)-индолизин-1(5*H*)-она **76** в сущности повторял таковой, наблюдаемый в структурно-подобном соединении **66** (схема 45).

Индолизин-1(5*H*)-он **76** при длительном нагревании претерпевает замыкание пиримидинового цикла. При этом (стадия *d*) проявляются электрофильные свойства диметиламинофульвена в таутомерной форме **77**. Последующий гидролиз диметилиминогруппы и ароматизация **78** (стадия *e*) приводят к финальному тетрациклическому продукту **74**. Циклопента[4,5]пиримидо[2,1,6-*cd*]индолизин-4(6*H*)-он **74** представляет собой пример новой конденсированной гетероароматической системы с узловым атомом азота.

2.13. C5-Оксигенирование (E)-3-арилимино-3H-индолизиний-1-олатов; Синтез индолизин-1,5-дионов

В продолжение изучения химических превращений новых псевдо-кросс-сопряженных (E)-3-арилимино-3H-индолизин-4-ий-1-олатов была обнаружена реакция их оксигенирования по положению C5. Как оказалось, некоторые (E)-3-арилимино-3H-индолизин-4-ий-1-олаты в разбавленных растворах THF в присутствии триэтиламина превращаются в новые соединения (с увеличением молекулярной массы на 16 Da). Согласно проведенным спектральным исследованиям, продукты представляли собой стабильные 1,5-диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизины, имеющие вид красно-оранжевых кристаллов (рис. 17).

Рис. 17. Синтез 1,5-диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизинов⁸.



⁸Условия реакции: (E)-3-арилимино-3H-индолизин-4-ий-1-олат (0.2 ммоль), THF (нестабилизованный, 20 мл), TEA (2 мл), на воздухе, r.t., 5–18 часов.

Енаминная таутомерная форма продуктов подтверждалась на основании спектров NOESY. Отнесения сигналов ^1H и ^{13}C ЯМР для гетероциклического ядра продуктов **79a–79d** приведены в **табл. 8**.

Табл. 8. Хим. сдвиги ^{13}C / ^1H ЯМР 1,5-диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизинов (**79a–79d**).

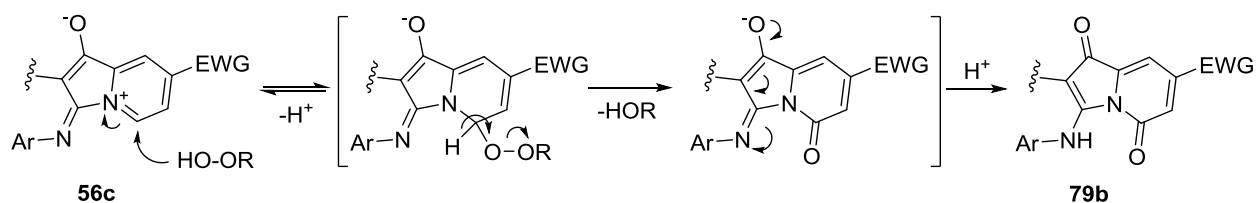
Cpd# / Atom	1	2	3	5	6	7	8	9
<i>1,5-Диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизины</i>								
79a^b	180.2	93.3	159.4	160.5 / –	128.1 / 7.23	141.3 / –	101.3 / 6.99	136.6
79b^b	179.9	93.3	159.7	159.8 / –	125.2 / 7.31	140.2 / –	98.4 / 7.03	138.0
79c^a	180.6	93.5	159.7	161.5 / –	128.4 / 7.38	142.1 / –	102.6 / 7.31	137.0
79d^a	181.2	95.3	158.1	161.2 / –	129.0 / 7.40	142.1 / –	103.4 / 7.36	136.1

^aCDCl₃ при 25°C; ^bDMSO-*d*₆ при 25°C

Так как исходные мезомерные бетаины (**56a, c, g, m**) стабильны в неэфирных растворителях, непосредственное участие кислорода воздуха в окислительном процессе казалось маловероятным. Вследствие чего были приняты во внимание гидропероксиды, являющиеся типичными спутниками эфирных растворителей. Необходимое высокое разбавление (THF) и остановка реакции при увеличении концентрации субстрата свидетельствовали об участии примесных гидропероксидов. Об участии гидропероксидов уже упоминалось выше, в обсуждении образования 1,5-диоксо-1,5-дигидроиндолизина **35** (схема 25). Основная среда, создаваемая триэтиламином, оказалась необходимым условием C5-оксигенирования. Изначально не исключалась вероятность участия триэтиламин-*N*-оксида в качестве переносчика кислорода на бетаиновый субстрат, однако эксперименты с родственными *N*-метилморфолин-*N*-оксидом и пиридин-*N*-оксидом опровергли эту гипотезу.

С учетом главной химической особенности (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов, а именно их C5-электрофильных свойств, был предложен механизм их оксигенирования (схема 50).

Схема 50. Оксигенирование (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов по атому С5; Ионная интерпретация механизма.



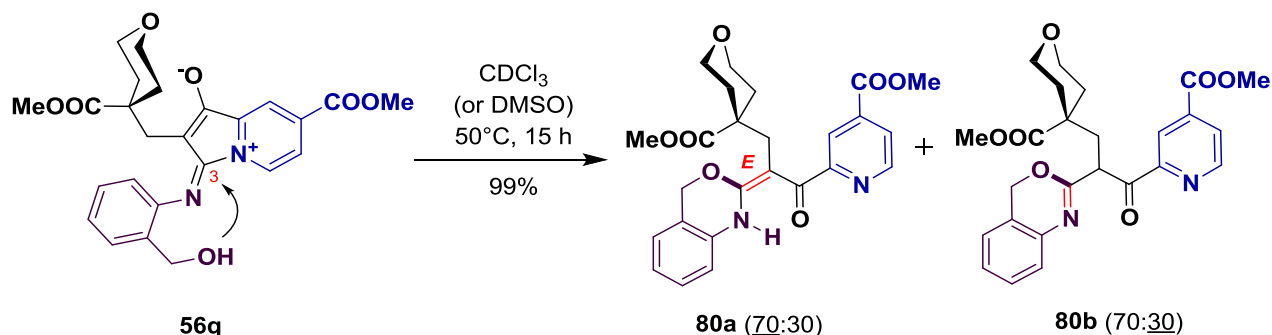
Роль триэтиламина, вероятно заключалась в создании слабоосновной среды, промотирующей начальные стадии реакции.

Таким образом, С5-оксигенирование (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов позволило получать ранее неизвестные 1,5-диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизины.

2.14. Внутримолекулярная реакция (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизиний-1-олата по С3 положению; Кинетический и термодинамический контроль

Помимо вышерассмотренных химических особенностей (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов так или иначе задействующих положение С5 в реакциях, на примере бетаина **56q** наблюдалась перегруппировка с участием С3-положения (схема 51).

Схема 51. Перегруппировка (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **56q** в бензо[*d*][1,3]оксазины.



В процессе трансформации тёмно-синий цвет раствора, обусловленный бетаином **56q** изменялся на бледно-желтый. В некотором смысле, перегруппировка перекликается с описанной выше окислительной рециклизацией 3-(2-

гидроксифенилсульфанил)-1-гидроксииндолизина **20a** (схема 13), однако в случае бетаина **56q** радикальным интермедиатам не находится места.

Образование оксазинов **80a**, **80b** наблюдалось методом ЯМР при нагревании соединения **56q** в ампуле. Образующийся основной региоизомер **80a** имел *E*-конфигурацию двойной связи, что следует из стабильности химического сдвига сигнала NH, вовлеченного в образование водородной связи с карбонильной группой, и из спектра NOESY(-). Минорный изомер **80b** являлся продуктом миграции двойной связи в оксазиновый цикл. При продолжительном нагревании в DMSO соотношение изомеров **80a/80b** изменялось в сторону последнего.

Предпочтительность нуклеофильной атаки по C5 в мягких условиях, позволяет ассоциировать это направление с кинетическим контролем реакции. В то время как описанная перегруппировка бетаина **56q** является примером термодинамического контроля.

Таким образом, карта реакционноспособных положений новых (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов была дополнена центром C3.

2.15. Реакция (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизиний-1-олата по C7 положению

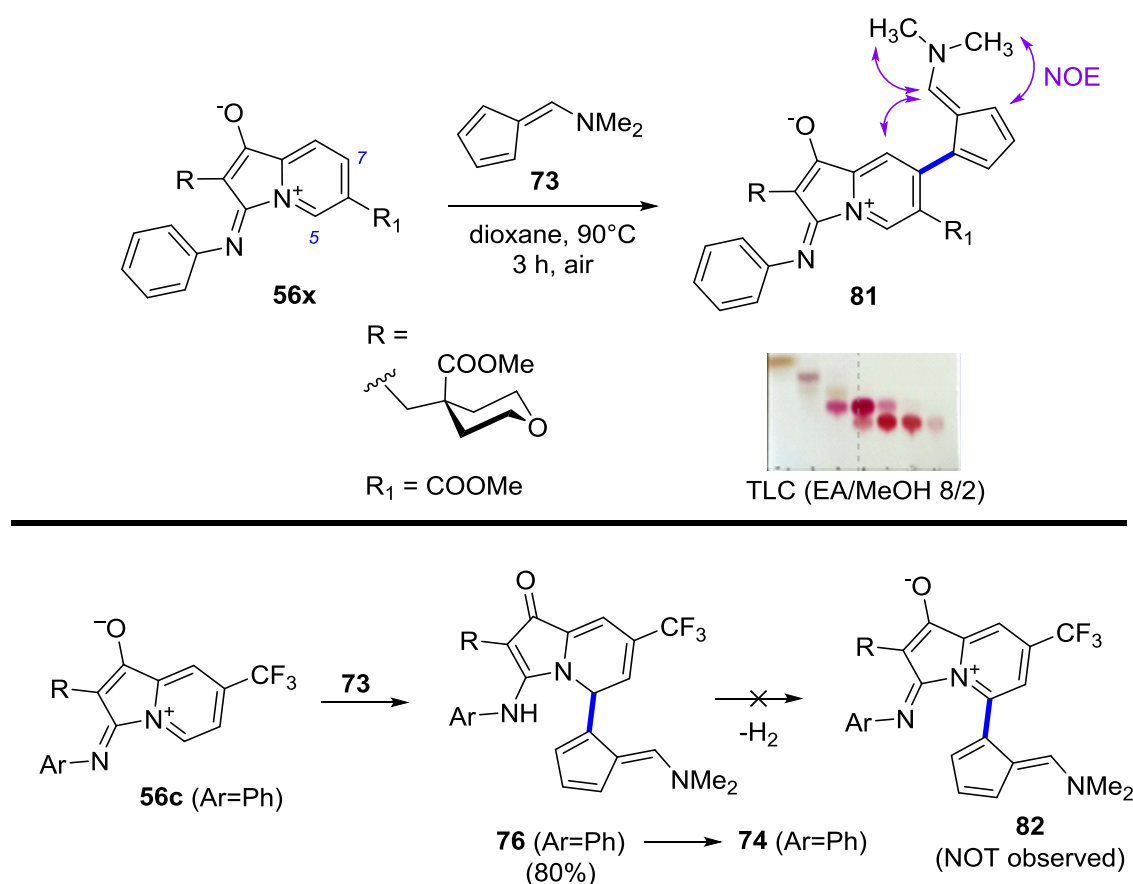
Реакционная способность C5 и C3 положений, обнаруженная на примере некоторых (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов, всё же не является полным набором, характеризующим химию этих соединений. Принимая во внимание замещенное положение C7 в выбранных модельных бетаиновых субстратах, невозможно было оценить реакционную способность центра C7 при действии нуклеофилов. Однако, исходя из общих соображений, положение C7 должно быть не менее активным, чем C5.

Среди (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов, полученных по новой трехкомпонентной реакции дифторциклопропенов, пиридинов и анилинов, были получены и C7-незамещенные производные **56s–56z**. Меньшая синтетическая доступность C7-незамещенных (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов обусловлена двумя причинами. 1) Более низкими выходами трехкомпонентной

реакции (как отмечалось, вследствие большей нуклеофильности соответствующих 3-замещенных пиридинов) и 2) образованием пары региоизомеров.

Тем не менее, реакционная способность положения C7 была оценена в реакции псевдо-кросс-сопряженного мезомерного бетаина **56x** с диметиламинофульвеном **73** (схема 52).

Схема 52. Реакция C7-незамещенного (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олата **56x** с диметиламинофульвеном **73**.



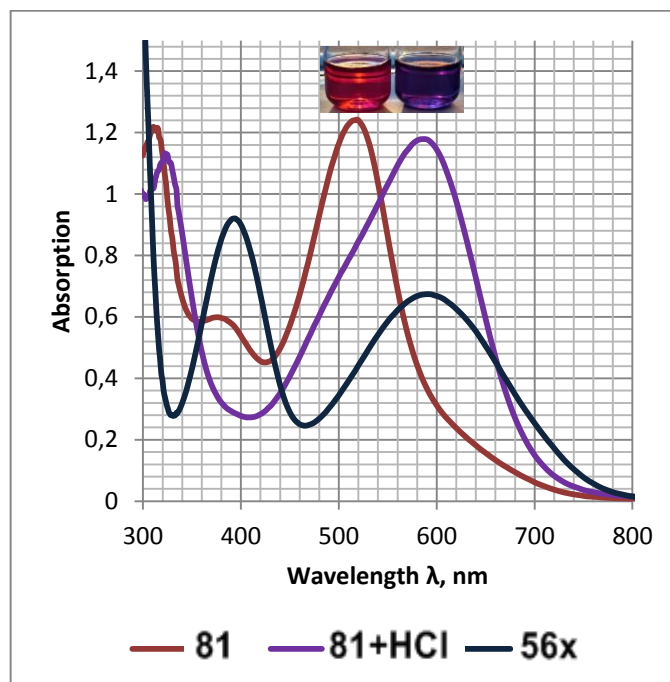
Для субстрата **56x** при обоих незанятых положениях, C5 и C7, последнее оказывается предпочтительным для продуктивной нуклеофильной атаки. Однако весьма неожиданным оказался факт бетаиновой природы продукта **81**. В дополнение, следует отметить, что **81** образовывался в виде пары изомеров.

Уместным будет сравнение субстратов **56x** с **56c** в реакции с диметиламинофульвеном. В отличие от нецвиттерионного 3-(фениламино)-индолизин-1(5*H*)-она **76**, полученного при реакции бетаина **56c** с

диметиламинофульвеном, в случае аналогичной реакции **56x** атака по его центру C7 приводила к соединению **81**, которое может быть изображено исключительно в диполярной форме. При этом необходимо отметить, что 3-(фениламино)-индолизин-1(5*H*)-он **76** не обнаруживал тенденции к дегидрированию в бетаин **82**.

Природа псевдо-кросс-сопряженного бетаина **81** (*E*-изомер) согласовывалась и с оптическим поведением соединения (сольватохромный эффект). В то время как исходный бетаин **56x** испытывал в кислой среде батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения за счет протонирования экзоциклического атома O⁻, направление эффекта для производного **81** оказывалось противоположным (рис. 18).

Рис. 18. UV/Vis спектры **81** (*E*-изомер) в нейтральной и протонированной формах и спектр исходного бетаина **56x**.



Изменение направления сдвига полосы переноса заряда, по-видимому, обусловлено появлением в продукте **81** нового основного центра: диметиламиногруппы. Её предпочтительное протонирование обращает электронные свойства диметиламинофульвенового заместителя при C7, делая его электроноакцептором, что и обуславливает гипсохромный сдвиг полосы переноса заряда в кислой среде.

Таким образом, было показано, что введение конкурентного центра протонирования в пиридиновый цикл (*E*)-3-арилимино-3*H*-индолизин-4-ий-1-олатов обращает направление сольватохромного эффекта, делая его положительным. Предсказуемое и управляемое фотофизическое поведение новых псевдо-кросс-сопряженных бетаинов может найти приложение в различных областях, связанных с красителями и сенсорами на их основе.

Выводы

1. Разработан простой способ построения ранее неописанных С3-незамещенных индолизин-1-олов по реакции 3,3-дифторциклопропенов с пиридинами и разработан ряд многокомпонентных реакций на их основе.
2. Впервые продемонстрированы реакции индолизин-1-олов с тетразинами, тиофенолами, анилинами и рядом *C*- и *N*-электрофилов, протекающие по ионным и радикальным механизмам по незамещенному положению С3. Показан синтетический потенциал открытых реакций и предложены механизмы превращений.
3. Установлено, что индолизин-1-олы склонны к аэробному окислению, протекающему через образование устойчивых индолизинил-радикалов. Показана решающая роль гидроксигруппы и влияние электронных свойств заместителей в окислительных реакциях индолизин-1-олов.
4. Впервые синтезированы индолизиний-1-олаты и изучены их оптические и химические свойства. Выяснено, что для последних характерны реакции с нуклеофилами, которые способны реагировать по С5, С7 и С3 положениям гетероцикла.
5. На основе разработанных реакций получен ряд оригинальных индолизин-1,5-дионов и аза[3,3,2]циклазин-1-онов из доступных реагентов.

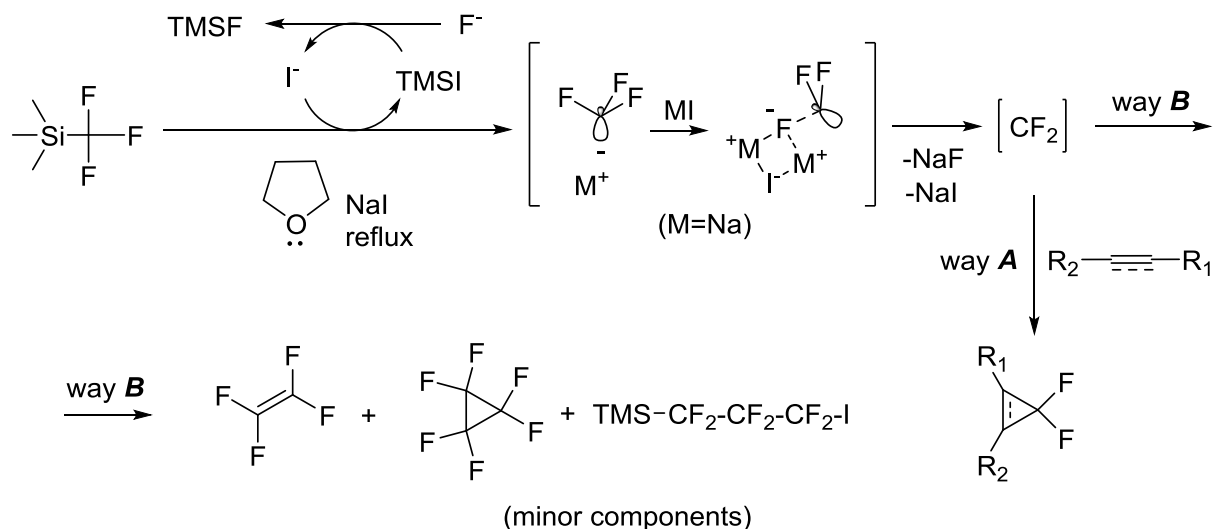
Приложение

TMSCF₃ как источник дифторкарбена; Синтез 3,3-дифторциклопропенов

Наиболее важным методом построения трехчленных карбоциклов являются хелетропные реакции синглетных карбенов (или карбеноидов) с ненасыщенными соединениями. Многие методы генерирования дифторкарбенов в препаративном смысле часто оказываются мало приемлимыми из-за жестких условий, малой доступности реагентов или сложности экспериментальных процедур [124]. В области генерирования дифторкарбенов с 2011 г. доминирует метод, основанный на каталитической фрагментации TMSCF₃, известного как реагент Рупперта-Пракаша [125, 126]. Трифторметилтриметилсилан TMSCF₃ в присутствии анионных инициаторов, таких как TBAF или алкоксиды, долгие годы применялся как синтетический эквивалент нуклеофильного трифторметид аниона [CF₃][–] [127]. Однако особого внимания TMSCF₃ заслуживает именно в качестве источника дифторкарбена CF₂, генерируемого в нейтральных условиях при нагревании в THF в присутствии каталитических количеств NaI [128, 129]. Образующийся синглетный дифторкарбен является электронодефицитной частицей, вследствие чего легче протекают его реакции с кратными связями, характеризующимися повышенной электронной плотностью. Для менее реакционноспособных субстратов разработаны модификации синтетической процедуры [130, 131].

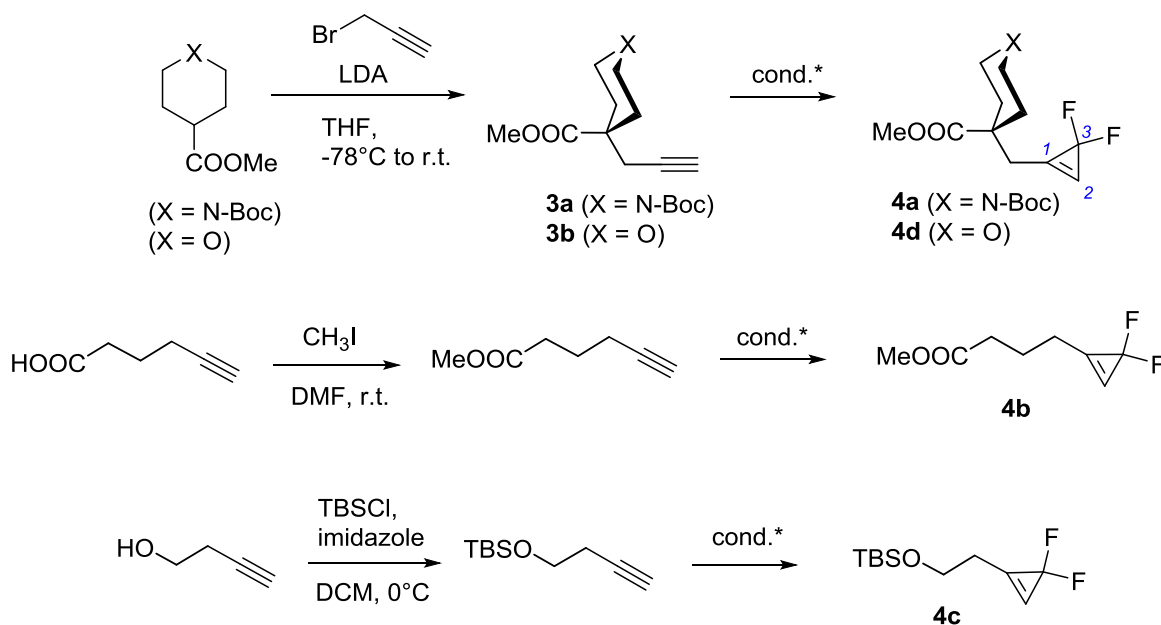
Механизм и кинетика генерирования дифторкарбена из TMSCF₃ сложны и чувствительны к условиям, при этом примечательна уникальность как растворителя (THF), так и катализатора (NaI). Именно одновременное присутствие обоих противоионов Na⁺ и I[–] обеспечивает эффективное генерирование CF₂ [132], протекающее через трифторметид натрия Na⁺[CF₃][–] 7 (схема 53).

Схема 53. Дифторциклопропенирование (путь А) и разложение TMSCF_3 при нереакционноспособном субстрате (путь В).



Плохая воспроизводимость кинетических данных каталитического генерирования CF_2 из TMSCF_3 и непредсказуемое автоускорение реакции с выделением газообразных продуктов (TMSF , тетрафторэтилен) несет определенные опасности при масштабировании. Вследствие чего, в синтезе интересующих нас дифторциклопропенов из терминальных ацетиленов (**схема 54**) был применен протокол медленного добавления TMSCF_3 [129].

Схема 54. Синтез моноалкил-3,3-дифторциклопропенонов.



*cond. = 4 equiv. TMSCF_3 (slow addition), NaI (25 mol. %), Ar, THF, reflux 15–24 h

Медленное поступление реагента и генерирование частиц CF_2 , склонных к димеризации и временем жизни в растворе ~ 0.5 мс, достигалось посредством шприцевого дозатора. В данном режиме, количество TMSCF_3 , достаточное для полной конверсии ацетиленов было порядка 4-х эквивалентов. В реакции дифторциклопропенирования наблюдался высокий выход целевых продуктов **4a–4d**. В то время, подвижные протоны в гекс-1-иновой кислоте и бут-1-иноле были несовместимы с дифторциклопропенированием ацетиленового остатка, их защищенные производные легко вступали в реакцию. В синтезе **4c** примечательна устойчивость третбутилдиметилсилильной защиты, что свидетельствует о низкой концентрации фторид ионов в реакционной среде. Определенным препаративным преимуществом можно считать то, что основные побочные продукты, как и сам TMSCF_3 , являются легколетучими.

Строение полученных дифтороциклопропенов устанавливалось с помощью масс- и ЯМР спектроскопии. В масс-спектрах (APCI, ESI) соединений **4b–4d** молекулярный ион имеет низкую интенсивность, а ион, соответствующий фрагментации $[\text{M}-2\text{HF}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ является основным. Тем не менее, для продукта **4a** доминирует сигнал $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$, часто характерный для обычных соединений с *N*-Вос-группой. В спектрах ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) дифторциклопропенов, примечателен слабopольный (~ 8 ppm) сигнал протона при атоме C2, имеющий вид мультиплета (tt, $J \approx 1.9, 0.9$ Hz).

Глава 3. Экспериментальная часть

Все коммерчески доступные реактивы и растворители использовались без предварительной очистки. 6-(Диметиламино)фульвен [133], 3-пиридин-4-ил-[1,2,4]триазин [134] 3-амино-4-(пиридин-3-ил)фуразан [135], 3-нитро-4-(пиридин-3-ил)фуразан [136], 3,5-диметилтетразин и 3-(4-фторфенил)-6-метилтетразин [137, 138] были синтезированы согласно известным литературным процедурам. Использованный тетрагидрофуран был не стабилизирован и мог содержать до 0.015 масс.% H_2O_2 , как заявлено изготовителем, а ацетонитрил был квалификации HPLC.

Температуры плавления определены в открытом капилляре на приборе Sanyo Gallenkamp и не корректированы. UV/Vis спектры были записаны на двухлучевом спектрометре Specord M40.

ВЭЖХ (HPLC) осуществлялась на обращеннофазовой препаративной колонке YMC-Pack Pro C18 $150 \times 20 \text{ mm}^2$ (размер частиц, 10 μm ; размер пор, 12 nm). В качестве подвижной фазы при градиентном элюировании использованы смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, соержащие 0.1% муравьиной кислоты. Время элюирования было 20 мин. при скорости потока 15 мл/мин; времена удерживания (t_R) целевых продуктов приведены в соответствующих синтетических процедурах. Растворители из продукт-содержащих фракций ВЭЖХ удалались на вакуумном испарителе Genevac HT-4X series II или на роторном испарителе Heidolph Laborota-4000.

Аналитическая тонкослойная хроматография (ТСХ) проводилась на пластинах Sorbfil-A-UV TLC (IMID). Нормальнофазовая колоночная хроматография проводилась на приборе Teledyne Combiflash RF200 с использованием колонок Silica RediSep-Rf.

ЖХ-МС (LC-MS) спектры были записаны на инструменте Thermo Fisher Scientific Surveyor MSQ, оборудованном колонкой Phenomenex Onyx Monolithic C18 $25 \times 4.6 \text{ mm}^2$ (при 25°C) в условиях градиентного элюирования. Детектирование проводилось на фотодиодной матрице (PDA) в интервале 200–

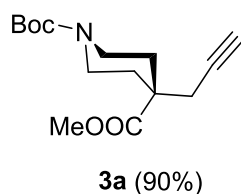
800 нм, на масс-детекторе (MS) положительных и отрицательных ионов (в условиях химической ионизации при атмосферном давлении (APCI)) и испарительном светорассеивающем детекторе (ELSD) PL-ELS 2100. ЖХ-МС также регистрировались на инструменте Agilent 1100 Series, оборудованном колонкой Phenomenex Onyx Monolithic C18, 25 × 4.6 mm с детектированием на фотодиодной матрице (PDA) при 275±60 нм и масс-детекторе положительных ионов в условиях APCI. Подвижная фаза для ЖХ-МС: А – 0.1% водный раствор муравьиной кислоты, В – ацетонитрил, скорость потока 1.5 мл/мин.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записаны на приборе Bruker MicroTOF II hybrid quadrupole time-of-flight в режиме регистрации положительных ионов. Метод ионизации – электрораспыление (ESI). Напряжение на капилляре $U = 4500$ В, охватываемый диапазон масс, m/z 50-3000;

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{29}Si , ^{31}P и ^{15}N записаны на приборах: Varian Mercury Plus 400 МГц и Bruker Avance II 300 МГц. Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (м.д.), остаточные сигналы растворителей (DMSO- d_6 , CDCl_3 и CD_3OD) использовались в качестве внутреннего стандарта. Для DMSO- d_6 : 2.50 ppm (^1H), 39.5 ppm (^{13}C); для CDCl_3 : 7.26 ppm (^1H), 77.0 ppm (^{13}C); для CD_3OD : 3.25 ppm (^1H), 49.0 ppm (^{13}C). Химические сдвиги ядер фтора (^{19}F , на частоте 282 МГц), фосфора (^{31}P , на частоте 121 МГц), азота (^{15}N на частоте 30 МГц) и кремния (^{29}Si на частоте 60 МГц) были определены соответственно по отношению к CFCl_3 , H_3PO_4 , NH_3 и SiMe_4 в качестве внутреннего стандарта. Отнесения сигналов спектров ЯМР осуществлялись на основании дополнительной информации, полученной в APT, gCOSY, gHSQC, NOESY, TOCSY, INEPT и gHMBC экспериментах.

Синтез исходных соединений

4-Пропаргил-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**3a**); (типовая методика)



К охлажденному до -60°C раствору метилового эфира *N*-Вос-пиперидин-4-карбоновой кислоты (10 ммоль, 1.43 g, 1 эквив.) в THF (30 мл) был добавлен свежеприготовленный 1М раствор LDA в THF (12 мл, 1.2 эквив.) в течение 5 мин при перемешивании. Смесь перемешивали 0.5 часа и затем по каплям добавили пропаргилбромид (1.4 g, 1.2 эквив.) в THF (5 мл). Охлаждение убрали, и реакционная смесь постепенно достигла комнатной температуры. Реакцию погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты упарили при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на SiO_2 , используя гексан/EtOAc (8:2) в качестве элюента. Целевой продукт **3a** был получен в виде белого кристаллического вещества. Выход 90%, 2.5 g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 3.81 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (ddd, $J = 13.9, 11.0, 3.0$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.10 (m, $^2J \sim 13.6$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.55 (ddd, $J = 13.6, 11.0, 4.4$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 174.7, 154.8, 79.5, 79.2, 71.4, 52.0, 45.4, 41.1 (br.), 32.3, 29.0, 28.4.

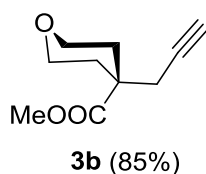
т. пл. = $54 - 56^{\circ}\text{C}$.

ТСХ: $R_f \sim 0.60$ (гексан/EtOAc (7:3)); проявитель: водн. KMnO_4 (с нагревом).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 282.4 (M^+), 267.4 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu} + \text{MeCN}$), 226.6 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 182.2 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ 282.1706; Найдено: 282.1701.

Метилловый эфир 4-проп-2-инилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (3b).



Продукт был получен из метилового эфира тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (30 ммоль, 4.32 g), LDA (1M раствор в THF, 36 мл, 1.2 эквив.) и пропаргил бромида (3.90 g, 1.1 эквив.), в соответствии с процедурой, описанной для **3a**. Целевое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (8:2) в качестве элюента. Полученный продукт **3b** представлял собой светло-жёлтое масло. Выход 85%, 4.65 g.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 50°C): δ 3.71 (dt, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (td, *J* = 11.7, 10.3, 2.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.95 (m, ²*J* ≈ 14 Hz, 2H), 1.58 (ddd, *J* = 14.0, 10.2, 4.1 Hz, 2H).

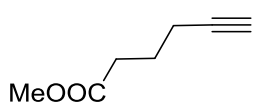
¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 174.4, 79.7, 73.8, 64.0, 51.9, 43.9, 32.5, 28.2.

ТСХ: R_f ~ 0.50 (гексан/EtOAc (8:2)); проявитель: водн. KMnO₄ (с нагревом).

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 183; *t_R* ~ 2.0 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₀H₁₅O₃ 183.1016; Найдено: 183.1008.

Метилловый эфир гекс-5-иновой кислоты



Гекс-5-иновую кислоту (1.0 g, 9 ммоль, 1 эквив.) растворили в DMF (20 мл) и к раствору добавили K₂CO₃ (1.6 g, 1.3 эквив.). Полученную суспензию охладили на ледяной бане до +5°C и добавили йодметан (1.9 g, 1.5 эквив.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при +5°C – +10°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и продукт проэкстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты были осторожно сконцентрированы при пониженном давлении (метилловый эфир гекс-5-иновой кислоты летуч!) и сырой продукт очищали с

помощью хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (9:1) в качестве элюента. Целевой продукт был получен в виде светло-жёлтого масла. Выход 70%, 0.9 g.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 3.67 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.85 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H).

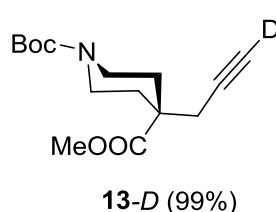
¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 173.4, 83.2, 69.0, 51.4, 32.7, 23.7, 17.9.

ТСХ: R_f ~ 0.60, (гексан/EtOAc (9:1)); проявитель: водн. KMnO₄ (с нагревом).

MS: Surveyor MSQ (APCI), Agilent 1100 (APCI), HRMS (ESI-TOF) *m/z*: не наблюдается / не ионизируется.

Спектральные характеристики продукта соответствуют ранее опубликованным [139].

4-(1-Дейтеропропаргил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**3a-D**)



4-Пропаргил-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **3a** (2.8 g, 10 ммоль, 1 эквив.) растворили в MeCN (20 мл) и к раствору добавили K₂CO₃ (3.45 g, 2.5 эквив.). Суспензию перемешивали в течение 2-х часов, затем добавили оксид дейтерия (4 мл, 20 эквив.) и перемешивали 24 часа при ~25°C. После чего реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл), органическую фазу декантировали, и растворители упарили при пониженном давлении. Полученный продукт **3a-D** не требовал дальнейшей очистки и представлял собой светло-желтое масло. Согласно спектру ЯМР было достигнуто 90% дейтерообогащения. Выход 99%, 2.8 g.

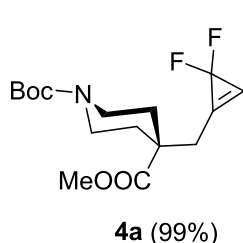
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 3.82 (m, ²*J* ~ 14 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (ddd, *J* = 13.9, 11.0, 3.0 Hz, 2H), 2.44 (s, Hz, 2H), 2.11 (m, ²*J* ~ 13.6 Hz, 2H), 1.56 (ddd, *J* = 13.6, 11.0, 4.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 174.7, 154.7, 79.4, 78.7 (t, $^2J_{\text{C-D}} = 7.5$ Hz), 71.2 (t, $^1J_{\text{C-D}} = 38$ Hz), 51.9, 45.3, 41.0 (br.), 32.2, 28.9, 28.3.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 283.4 (M^+), 268.3 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu} + \text{MeCN}$), 227.3 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 183.2 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{D}$ 283.1768; Найдено: 283.1751.

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин
(4a); (типовая методика)



4-Пропаргил-*N*-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин **13** (2 g, 7.1 ммоль, 1 эквив.) растворили в сухом THF (20 мл) и добавили тонко измельченный NaI (0.27 g, 0.25 эквив.) при комнатной температуре. Реакционный сосуд вакуумировали, сбрасывая вакуум аргоном (три раза) и поместили в предварительно нагретую (70°C) масляную баню. 2М раствор TMS- CF_3 в THF (14.2 мл, 4.0 эквив.) добавляли с помощью шприцевого дозатора в течение 8 часов при перемешивании и затем оставили при кипячении на 18 часов (LC-MS, ТСХ контроль). После завершения реакции, растворитель был упарен при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на SiO_2 , используя гексан/EtOAc (7:3) в качестве элюента. Целевой продукт **4a** был получен в виде светло-жёлтого масла, медленно кристаллизующегося при хранении. Выход 99%, 2.3 g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 7.30 (tt, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.82 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (ddd, $J = 13.9, 10.8, 3.0$ Hz, 2H), 2.76 (td, $J = 2.6, 0.8$ Hz, 2H), 2.14 (m, $^2J \sim 13.6$ Hz, 2H), 1.48 (ddd, $J = 13.6, 11.0, 4.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 174.5, 154.8, 134.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 11.2$ Hz), 119.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 12.1$ Hz), 101.7 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 270.7$ Hz), 79.7, 52.2, 44.5, 40.9 (br.), 33.9, 32.9, 28.4.

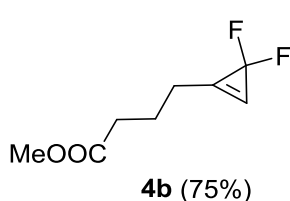
т. пл. = 65 – 66°C.

TCX: $R_f \sim 0.55$ (гексан/EtOAc (7:3)); проявитель: водн. KMnO_4 (с нагревом).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 317.4 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu} + \text{MeCN}$), 267.3 ($\text{M}^+ - 65$), 256.3 ($\text{M}^+ - 76$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_4$ 332.1674; Найдено: 332.1662.

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енил)-масляной кислоты метиловый эфир (4b)



Продукт был получен из метилового эфира гекс-5-иновой кислоты (0.9 g, 5 ммоль, 1 эквив.), NaI (0.19 g, 0.25 эквив.) и TMS-CF_3 (2.8 g, 4.0 эквив.), в соответствии с процедурой, описанной для **4a**. Целевое соединение выделяли с помощью

хроматографии на SiO_2 (высота колонки $h \sim 3$ см), используя гексан/EtOAc (1:1) в качестве элюента (длительная хроматография на SiO_2 приводила к значительному разложению продукта на колонке). Полученный продукт **4b** представлял собой светло-жёлтое масло. Выход 75%, 0.65 g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 7.24 (tt, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.56 (ttt, $J = 7.3, 2.6, 0.9$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.95 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H).

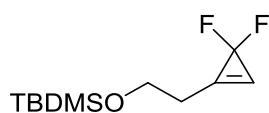
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 172.6, 137.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 117.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 11.5$ Hz), 102.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 269.7$ Hz), 51.2, 32.5, 22.7, 21.4.

TCX: $R_f \sim 0.42$ (гексан/EtOAc (9:1)).

MS: Surveyor MSQ (APCI), Agilent 1100 (APCI) m/z : не наблюдается / не ионизируется.

HRMS (ESI-TOF): m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_2\text{O}_2 - 2(\text{HF}) + \text{H}_2\text{O}$ 155.0708; Найдено: 155.0704.

Трет-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилан (4c)



4c (90%)

Продукт был получен из TBDMSO-бут-3-ин-1-ола (0.92 g, 5 ммоль), NaI (0.19 g, 0.25 эквив.), и TMS-CF₃ (3.2 g, 4.5 эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **4a**. После завершения реакции (ТСХ контроль), реакционную смесь разбавили гексаном (75 мл) и быстро пропустили раствор через короткий слой (~ 2 см) SiO₂. (Полноценная хроматография на SiO₂ или Al₂O₃ приводила к значительному разложению продукта на колонке). Растворители упарили при пониженном давлении, получив **4c** в виде жёлтого масла. Выход 90%, 1.1 g.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 7.26 (m, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (tt, *J* = 6.3, 2.6, 0.9 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 7.90 (tt, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.71 (tt, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

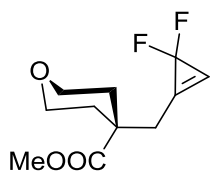
¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 30°C): δ 135.2 (t, ²*J*_{C-F} = 10.4 Hz), 118.7 (t, ²*J*_{C-F} = 10.8 Hz), 103.1 (t, ¹*J*_{C-F} = 268.1 Hz), 59.3, 27.0, 25.6, 17.7, -5.7.

ТСХ: R_f (**4c**) ~ 0.51; R_f (алкин) ~ 0.57 (гексан/EtOAc (9:1)); проявитель: водн. KMnO₄, с нагревом.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 213.24 (M⁺ - 2HF + H₂O).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M - 2HF + H₂O + H]⁺ Вычислено для C₁₁H₂₁O₂Si 213.1311; Найдено: 213.1303.

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метиловый эфир (4d).



4d (99%)

Продукт был получен из метилового эфира 4-проп-2-инилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты **3b** (4.55 g, 25 ммоль), NaI (0.94 g, 0.25 эквив.), и TMS-CF₃ (16.00 g, 4.5 эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **4a**. Целевое

соединение **4d** выделяли с помощью хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (1:1) в качестве элюента. Полученный продукт **4d** представлял собой тёмно-жёлтое масло. Выход 99%, 5.74 g.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 8.00 (m, 1H), 3.73 (dt, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (ddd, *J* = 12.1, 9.8, 2.7 Hz, 2H), 2.86 (td, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.57 (ddd, *J* = 13.8, 9.9, 4.1 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 174.4, 133.4 (t, ²*J*_{C-F} = 10.6 Hz), 120.1 (t, ²*J*_{C-F} = 11.6 Hz), 102.7 (t, ¹*J*_{C-F} = 268.7 Hz), 63.75, 52.01, 42.98, 32.77, 32.72.

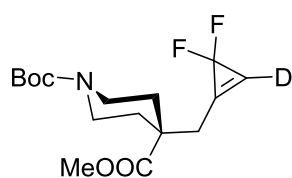
¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ -101.31 (q, *J* = 2.6 Hz).

ТСХ: R_f ~ 0.45 (гексан/EtOAc (8:2)); проявитель: водн. KMnO₄.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 211 (M⁺ - 2HF + H₂O); *t*_R ~ 2.1 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₁H₁₅F₂O₃-2(HF)+H₂O 211.0966; Найдено: 211.0961.

4-(2-Дейтеро-3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (4a-D)



4a-D (90%)

Целевой продукт **4a-D** был получен из 4-(1-дейтеропропаргил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **13-D** (1.4 g, 5 ммоль.) в соответствии с процедурой, описанной для **4a**, и был выделен в виде светло-жёлтого масла. Выход 90%, 1.5 g, (90% ²H).

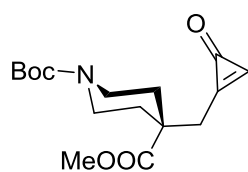
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 3.82 (m, ²*J* ~ 14 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (ddd, *J* = 13.9, 10.8, 3.0 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.14 (m, ²*J* ~ 13.6 Hz, 2H), 1.48 (ddd, *J* = 13.6, 11.0, 4.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 174.4, 154.7, 134.0 (t, ²*J*_{C-F} = 11 Hz), 119.3 (tt, ¹*J*_{C-D} = 34.6 Hz, ²*J*_{C-F} = 11.6 Hz), 101.5 (t, ¹*J*_{C-F} = 270.5 Hz), 79.6, 52.1, 40.8 (br.), 33.8, 32.8, 28.4.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 318.5 ($M^+ - t\text{-Bu} + \text{MeCN}$), 267.1 ($M^+ - 65$), 257.4 ($M^+ - 76$) 233.3 ($M^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_4\text{D}$ 333.1736; Найдено: 333.1737.

4-(3-Оксоциклопроп-1-енилметил)-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (11a);
(типовая методика)



11a (70%)

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (330 mg, 1 ммоль, 1 эквив.)

растворили в гексафторизопропанол (HFIP) (3.0 мл) и добавили H_2O (0.1 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Через 20 мин растворитель упарили при пониженном давлении, и продукт очищали с помощью хроматографии на короткой колонке ($h \sim 5\text{--}7$ см) с SiO_2 , используя EtOAc в качестве элюента. Целевой продукт **11a** был получен в виде светло-розового масла. Выход 70%, 215 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 50°C): δ 8,68 (s, 1H), 3.73 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (ddd, $J = 13.7, 10.3, 3.2$ Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.12 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 1.54 (ddd, $J = 14.1, 10.3, 4.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 8.44 (s, 1H), 3.81 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (ddd, $J = 13.7, 10.6, 3.2$ Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.20 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 1.54 (ddd, $J = 14.1, 10.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H);

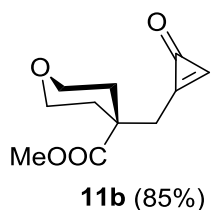
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 174.3, 166.9, 156.2, 154.7, 149.8, 79.8, 52.4, 44.6, 40.8 (br.), 37.3, 32.9, 28.4.

ТСХ: $R_f \sim 0.40$ (EtOAc); проявитель: водн. KMnO_4 .

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 310.4 (M^+), 254.3 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 210.2 ($M^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ 310.1655; Найдено: 310.1648.

Метил 4-((3-оксоциклопроп-1-ен-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (11b)



Продукт был получен из метилового эфира 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-4-карбоновой кислоты **4d** (1.16 g, 5 ммоль) и H₂O (0.27 мл) в HFIP (8 мл), в соответствии с процедурой, описанной для **11a**. Целевое соединение очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (высота колонки h ~ 5–7 см.), используя EtOAc/MeOH (3:1) в качестве элюента. Полученный продукт **11b** представлял собой светло-коричневое масло. Выход 85%, 0.89 g.

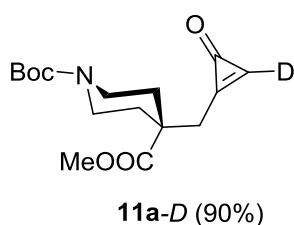
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 8.46 (s, 1H), 3.83 (dt, J = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (ddd, J = 12.3, 10.3, 2.5 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.67 (ddd, J = 14.2, 10.4, 4.3 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 174.5, 166.9, 156.5, 149.8, 64.7, 52.5, 43.8, 37.8, 33.7.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z: 211; t_R ~ 1.6 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₁H₁₅O₄ 211.0966; Найдено: 211.0958.

4-(2-Дейтеро-3-оксоциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (11a-D)



Целевой продукт **11a-D** был получен из 4-(2-дейтеро-3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a-D** (0.66 g, 2 ммоль, 1 эквив.), в соответствии с процедурой, описанной для **11a**, и был выделен в виде светло-розового масла. Выход 90%, 0.43 g, (90% ²H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 3.80 (m, ²J ~ 14 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (ddd, J = 13.7, 10.6, 3.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.20 (m, ²J ~ 14 Hz, 2H), 1.53 (ddd, J = 13.7, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 50°C): δ 3.73 (m, ²J ~ 14 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (ddd, J = 13.7, 10.3, 3.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.12 (dddd, J = 13.6, 5.1, 3.3, 1.5 Hz, 2H), 1.54 (ddd, J = 14.1, 10.3, 4.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H);

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 174.2, 166.5, 156.0, 154.6, 149.4 (t, ¹J_{C-D} = 32.1 Hz), 79.7, 52.3, 44.5, 40.7 (br.), 37.2, 32.8, 28.3.

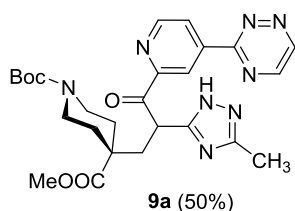
MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 311.4 (M⁺), 255.3 (M⁺ – *t*-Bu), 211.2 (M⁺ – Boc); Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 228.0, 210.0, 182.0.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₅H₂₅NO₄ 311.1718; Найдено: 311.1702.

Общая процедура I (синтез соединений: **9a–9n**).

В колбу объемом 20 мл поместили 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** или 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-масляной кислоты метиловый эфир **4b** (1 ммоль, 1 эквив.), 3,5-дизамещенный тетразин **6a** или **6b** (1 ммоль, 1 эквив.) и соответствующий пиридин или (изо)хинолин (1 ммоль, 1 эквив.). Затем добавили EtOH (10 мл) и H₂O (0.1 мл), колбу вакуумировали, сбрасывая вакуум аргонem (3 раза) и плотно закрыли. Реакционную смесь нагревали 65–75°C в течение 18 – 48 часов. Красный цвет реакционной смеси постепенно исчезал по мере расходования тетразина. По завершению реакции (LC-MS контроль) растворитель упарили при пониженном давлении и остаток перерастворили в минимальном количестве MeCN (~ 2 мл) для выделения продукта с помощью HPLC, используя градиентное элюирование от 25% до 55% MeCN (20 мин). Растворители из целевых фракций упарили, получив продукты **9a–9n** в виде аморфных субстанций.

4-[2-(5-Метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксо-3-(4-[1,2,4]триазин-3-илпиридин-2-ил)-пропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**9a**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и 3-пиридин-4-ил-[1,2,4]триазина **5** (158 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I, и был выделен в виде светло-серого аморфного вещества. Выход 50%, 268 mg.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 100°C): δ 9.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.84 (t, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (m, ²*J* ~ 14 Hz, ³*J* ~ 4.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

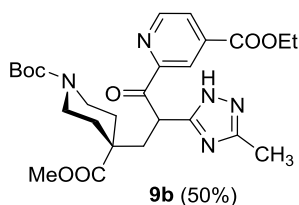
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 9.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 196.6, 175.1, 162.0, 158.7 (br.), 156.1 (br.), 154.7, 153.4, 149.9, 148.8, 148.8, 143.5, 125.1, 121.2, 79.5, 51.8, 45.4, 41.3 (br.), 40.4, 40.0, 33.7, 33.5, 28.5, 12.8.

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 537.1 (M⁺), 481.1 (M⁺ – *t*-Bu), 437.1 (M⁺ – Boc).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₆H₃₃N₈O₅ 537.2574; Найдено: 537.2566.

4-[3-(4-Этоксикарбонилпиридин-2-ил)-2-(5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**9b**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и этилизоникотината (151 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I, и был выделен в виде коричневатого аморфного вещества. Выход 50%, 264 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C) – основной таутомер (80%): δ 13.1 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.49 (m, 3J ~8Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 10.88 (br. s, 1H), 8.81 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

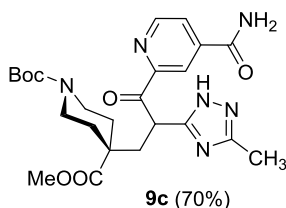
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 196.8, 175.3, 164.3, 159.2 (br.), 155.9 (br.), 154.8, 153.3, 149.8, 139.3, 126.3, 122.1, 79.5, 62.1, 51.7, 45.3, 41.2 (br.), 40.4, 39.9, 33.6, 33.4, 28.4, 14.1, 12.5.

^{15}N ЯМР (30 МГц, CDCl₃) δ 323.5, 251.7, 246.0, 231.3, 86.1.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 530.0 (M^+), 473.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 429.9 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для C₂₆H₃₆N₅O₇ 530.2615; Найдено: 530.2605.

4-[3-(4-Карбамоилпиридин-2-ил)-2-(5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**9c**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и изоникотинамида

(122 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I, и был выделен в виде белого аморфного вещества. Выход 70%, 350 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ = 8.82 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (br. s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 5.57 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.47 (m, $^2J \sim 14$ Hz, $^3J \sim 8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (m, 2H).

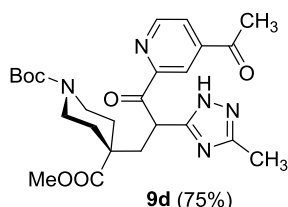
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ = 8.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (br. d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 7.2, 5.5 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 25°C): δ = 197.0, 175.3, 167.1, 158.7 (br.), 155.2, 154.9, 152.5, 150.1, 141.9, 125.7, 120.2, 79.8, 52.0, 45.2, 41.4 (br.), 40.9 (br.), 40.1, 39.9, 33.4 (br.), 28.4, 12.0.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 501.1 (M^+), 445.1 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 401.1 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для C₂₄H₃₃N₆O₆ 501.2462; Найдено: 501.2457.

4-[3-(4-Ацетилпиридин-2-ил)-2-(5-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-
N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (**9d**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и 4-ацетилпиридина (121 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I, и был выделен в виде коричневатого аморфного вещества. Выход 75%, 375 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 8.86 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.66 (s,

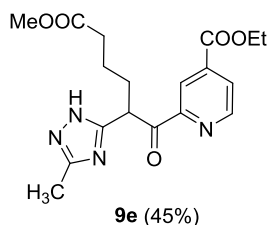
3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 14.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 197.0, 196.4, 175.3, 159.3 (br.), 155.9 (br.), 154.8, 153.7, 150.2, 144.2, 124.4, 120.6, 79.5, 51.7, 45.3, 41.2 (br.), 40.4, 39.8, 33.6, 33.4, 28.4, 26.6, 12.5.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 500.0 (M^+), 443.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 400.0 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_6$ 500.2509; Найдено: 500.2503.

2-[5-Метоксикарбонил-2-(5-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-пентаноил]-изоникотиновой кислоты этиловый эфир (9e)



Продукт был получен из **4b** (176 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и этилизоникотината (151 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I и был выделен в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества. Выход 45%, 165 mg.

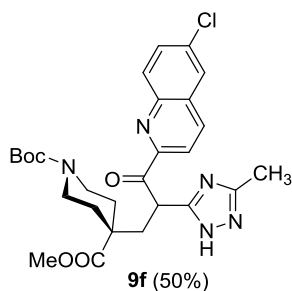
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 9.18 (br. s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 7.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.68 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 198.1, 173.7, 164.3, 158.3, 156.4, 153.4, 149.8, 139.2, 126.3, 122.0, 62.1, 51.4, 44.5, 33.6, 30.5, 22.7, 14.1, 12.5.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 375.0 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5$ 375.1669; Найдено: 375.1662.

4-[3-(6-Хлорхинолин-2-ил)-2-(5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (9f)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и 6-хлорхинолина (164 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой *I* и был выделен в виде коричневатого аморфного вещества. Выход 50%, 270 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 7.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

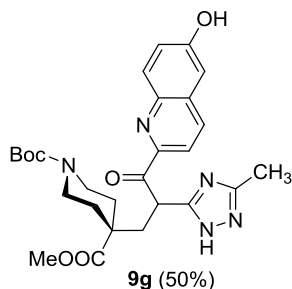
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , 70°C): δ 197.5, 175.3, 158.9, 156.0, 154.9, 152.1, 145.5, 136.2, 135.0, 132.2, 131.2, 130.2, 126.3, 119.8, 79.5, 51.6, 45.4, 41.2 (br.), 40.2, 40.0, 33.6, 33.5, 28.4, 12.4.

^{15}N ЯМР (30 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 311.6, 240.4, 258.4, 225.6, 85.9.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 542.1 (M^+), 486.0 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 442.0 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}^{35}\text{ClN}_5\text{O}_5$ 542.2170; Найдено: 542.2165.

4-[3-(6-Гидроксихинолин-2-ил)-2-(5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (9g)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и 6-гидроксихинолина (145 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой *I* и был выделен в виде розоватого аморфного вещества. Выход 50%, 260 mg.

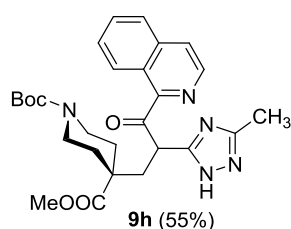
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 70°C): δ 10.86 (br, s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.64 (dd, *J* = 14.3, 6.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, ³*J* ~ 6.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 70°C): δ 197.3, 175.4, 158.1 (br.), 158.0, 156.4 (br.), 155.1, 148.6, 142.3, 135.1, 132.1, 131.5, 123.1, 119.0, 108.6, 79.9, 51.8, 45.5, 41.3 (br.), 40.0, 39.7, 33.8, 33.3, 28.5, 12.3.

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 524.2 (M⁺), 468.1 (M⁺ – *t*-Bu), 424.0 (M⁺ – Boc).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₇H₃₄N₅O₆ 524.2509; Найдено: 524.2502.

4-[3-Изохиолин-1-ил-2-(5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (9h)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и изохиолина (129 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I и был выделен в виде зелёноватого аморфного вещества. Выход

55%, 280 mg.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 80°C): δ = 8.58 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.79 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 6.7, 5.4 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (m, *J*² ~ 14 Hz, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ = 8.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.80 (m,

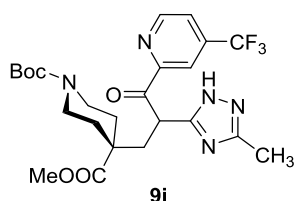
2H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 14.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 199.1, 175.4, 158.9, 156.5, 154.8, 151.4, 141.0, 137.1, 130.4, 129.2, 126.9, 126.8, 126.6, 124.9, 79.5, 51.7, 45.4, 42.4, 41.2, 39.6, 33.6, 33.4, 28.4, 12.7.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 508.1 (M^+), 452.1 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$ 508.2560; Найдено: 508.2559.

4-[2-(5-Метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксо-3-(4-трифторметилпиридин-2-ил)-пропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилтиперидин (9i)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3-(4-фторфенил)-6-метилтетразина **6b** (190 mg, 1 эквив.) и 6-хлорхинолина (164 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I, наряду с минорным продуктом **9j**, и был

выделен в виде коричневатого аморфного вещества. Основной продукт (70:30). Выход 45% (оба продукта), 165 mg (**9i**).

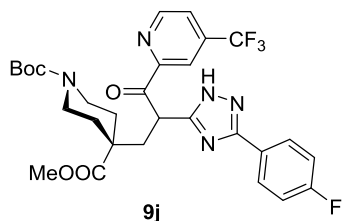
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 8.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (dd, $J = 14.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 196.4, 175.3, 159.5 (br.), 155.6 (br.), 154.9, 153.6, 150.1, 139.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.8$ Hz), 122.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 122.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz), 118.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 79.6, 51.8, 45.3, 41.2 (br.), 40.4, 39.9, 33.6, 33.4, 28.4, 12.4.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 526.0 (M^+), 469.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 425.9 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 526.2278; Найдено: 526.2268.

4-[2-[5-(4-Фторфенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-3-оксо-3-(4-трифторометилтиридин-2-ил)-пропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилтиперидин (**9j**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3-(4-фторфенил)-6-метилтетразина **6b** (190 mg, 1 эквив.) и 6-хлорхинолина (164 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I, наряду с основным продуктом **9i**, и был

выделен в виде коричневого аморфного вещества. Минорный продукт (70:30). Выход 45% (оба продукта), 81 mg (**9j**).

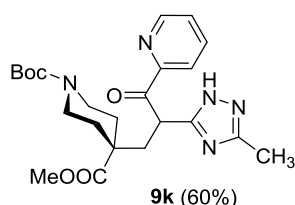
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 8.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.20 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 1H), 2.14 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 195.5, 175.4, 163.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.5$ Hz), 159.7, 156.7, 154.9, 153.3, 150.1, 140.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.9$ Hz), 128.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 126.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 123.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 122.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$ Hz), 118.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 115.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 79.7, 51.9, 45.2, 41.2 (br.), 40.3, 39.7, 33.7, 33.3, 28.5.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 606.2 (M^+), 550.1 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 506.1 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_5$ 606.2340; Найдено: 606.2339.

4-[2-(5-Метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксо-3-пиридин-2-илпропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилтиперидин (**9k**)



В реакционный сосуд объемом 20 мл поместили 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Boc-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (330 mg, 1 ммоль, 1 эквив.), 3,5-диметилтетразин **6a** (110 mg, 1 эквив.) и пиридин (79 mg, 1 эквив.). Затем добавили EtOH (10 мл), H₂O (0.1 мл) и HFIP (340 mg, 2 эквив.), сосуд вакуумировали и сбросили вакуум аргоном (3 раза). Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 78°C в течение 48 часов в закрытом сосуде. Красный цвет реакционной смеси постепенно пропадал, указывая на расходование тетразина. После полной конверсии **4a** (LC-MS контроль) растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток перерастворили в небольшом объеме MeCN (~ 2 мл) для выделения продукта посредством HPLC с градиентным элюированием от 20% до 50% MeCN (20 мин.). Растворители из целевых фракций упарили, получив соединение **9k** в виде светло-коричневого аморфного вещества. Выход 60%, 274 mg.

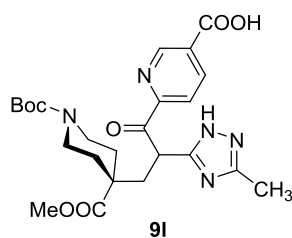
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 8.63 (dt, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 2.09 (m, ²*J* ~ 14 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 197.2, 175.2, 158.6, 156.1, 154.8, 152.1, 149.0, 137.0, 127.3, 122.9, 79.6, 51.7, 45.2, 41.1, 40.0, 39.8, 33.5, 33.4, 28.4, 12.4.

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 458.0 (M⁺), 402.0 (M⁺ – *t*-Bu), 358.0 (M⁺ – Boc).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₃H₃₂N₅O₅ 458.2404; Найдено: 458.2405.

4-[3-(5-Карбоксипиридин-2-ил)-2-(5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-3-оксопропил]-*N*-Boc-4-метоксикарбонилпиперидин (**9l**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и никотиновой кислоты (123 mg, 1.1 эквив.) в соответствии с общей процедурой *I* и был выделен, наряду с минорным продуктом **21**, в виде коричневатого аморфного вещества. Основной изомер **9l** (55:45) имеет большее время удерживания (t_R) на LC-MS. Выход 50% (оба изомера), 137 mg (**9l**).

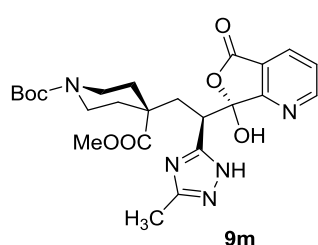
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 12.00 (br. s, 2H), 9.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 7.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 196.4, 175.3, 166.5, 158.3 (br.), 156.1 (br.), 155.1, 154.6, 150.7, 138.5, 129.6, 122.5, 79.9, 51.8, 45.4, 41.3 (br.), 40.3, 39.4, 33.7, 33.5, 28.5, 12.3.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 502.1 (M^+), 446.1 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 402.1 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_7$ 502.2295; Найдено: 502.2296.

4-[(*R*)-2-((*R*)-1-Гидрокси-3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-2-(5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-ил)-этил]-*N*-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (**9m**)



Продукт был получен из **4a** (330 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и никотиновой кислоты (123 mg, 1.1 эквив.) в соответствии с общей процедурой *I* и был выделен, наряду с основным продуктом **9l**, в виде белого аморфного вещества. Минорный изомер **9m** (55:45) имеет меньшее время удерживания (t_R) на LC-MS. Выход 50% (оба изомера), 110 mg (**9m**).

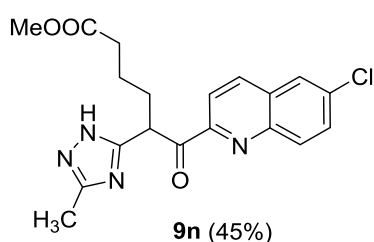
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 8.73 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (br. s, 2H), 8.11 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.51 (br. d, ²*J* ~ 14.5 Hz, 1H), 2.39 (br. d, ²*J* ~ 14.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (m, ²*J* ~ 13.5 Hz, 1H), 2.00 (m, ²*J* ~ 13.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 175.2, 167.6, 159.2 (br.), 158.6, 155.5, 155.0, 152.3, 136.5, 126.0 (br.), 125.4, 108.9, 79.8, 51.8, 45.2, 42.5, 41.1 (br.), 38.3, 33.5, 33.0, 28.4, 12.0.

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 501.9 (M⁺).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₃₂N₅O₇ 502.2302; Найдено: 502.2296.

*6-(6-Хлорхинолин-2-ил)-5-(5-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-6-оксогексановой
кислоты метиловый эфир (9n)*



Продукт был получен из **4b** (176 mg, 1 ммоль), 3,5-диметилтетразина **6a** (110 mg, 1 эквив.) и 6-хлорхинолина (164 mg, 1 эквив.) в соответствии с общей процедурой I и был выделен в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества. Выход 45%, 173 mg.

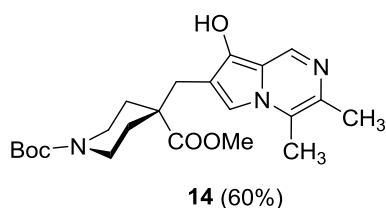
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 10.00 (br. s, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 7.8, 6.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.71 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 198.6, 173.7, 158.1, 156.1, 151.9, 145.3, 136.2, 134.9, 132.1, 131.1, 130.1, 126.2, 119.5, 51.4, 43.8, 33.5, 30.9, 22.7, 12.3.

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 386.9 (M⁺).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₉H₂₀³⁵ClN₄O₃ 387.1224; Найдено: 387.1218.

4-(8-Гидрокси-3,4-диметилтирроло[1,2-а]пиразин-7-илметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (14)



В реакционный сосуд объемом 20 мл поместили 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (330 mg, 1 ммоль, 1 эквив.) и 2,3-диметилпиразин (119 mg, 1.1 эквив.).

Затем добавили EtOH (10 мл), H₂O (0.1 мл) и реакционную смесь нагревали при перемешивании при 65°C в течение 7 часов. После полной конверсии **4a** (LC-MS контроль) растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли посредством хроматографии на SiO₂ с градиентным элюированием от гексан/EtOAc (1:1) до EtOAc. Растворители из целевых фракций упарили, получив соединение **14** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества. Выход 60%, 250 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 8.53 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.71 (dt, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.92 (m, ²*J* ~ 13.7 Hz, 2H), 1.42 (ddd, *J* = 14.3, 10.9, 4.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 174.8, 153.8, 138.5, 136.8, 129.0, 119.7, 115.3, 111.3, 109.2, 78.4, 51.4, 46.5, 40.7 (br.), 32.5, 32.1, 27.9, 19.0, 12.8.

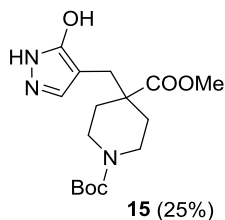
ТСХ: R_f = 0.45 (EtOAc); жёлтое пятно (vis.).

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 418.1 (M⁺).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₂H₃₂N₃O₅ 418.2342; Найдено: 418.2337.

Побочные продукты и интермедиаты

4-(5-Гидрокси-1H-пиразол-4-илметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**15**)



В реакционный сосуд объемом 20 мл поместили 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (330 mg, 1 ммоль, 1 эквив.) и 3,5-диметилтетразин **6a** (133 mg, 1.2 эквив.) а затем добавили EtOH (10 мл) и H₂O (0.1 мл). Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 78°C в течение 48 часов в закрытом сосуде. Красный цвет реакционной смеси постепенно пропадал, указывая на расходование тетразина. После полной конверсии **4a** (LC-MS контроль) растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток перерастворили в небольшом объеме MeCN (~ 2 мл) для выделения продукта посредством HPLC с градиентным элюированием от 20% до 40% MeCN (20 мин.). Растворители из целевых фракций упарили, получив **15** в виде белого порошка. Выход 25%, 85 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 10.30 (br, s, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.70 (m, ²J ~ 14 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.84 (m, ²J ~ 14 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (m, ²J ~ 14, ²J ~ 10.6, ²J ~ 4.3 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 174.9, 159.5 (br.), 153.8, 128.8 (br.), 97.7, 78.4, 51.3, 46.3, 40.7 (br.), 31.9, 31.3, 27.9.

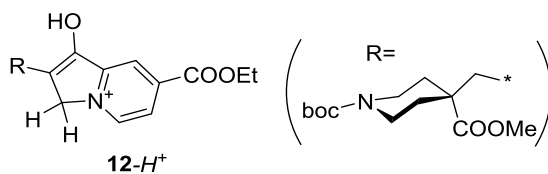
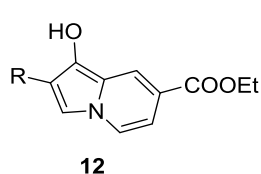
т. пл. = 208 – 210°C.

ТСХ: R_f ~ 0.30 (EtOAc).

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 340.0 (M⁺), 284.0 (M⁺ – *t*-Bu), 240.0 (M⁺ – Boc).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₆H₂₆N₃O₅ 340.1873; Найдено: 340.1861.

4-(7-Этоксикарбонил-1-гидроксииндолизин-2-илметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**12**), (**12-H⁺**) – синтез в ЯМР ампуле.



4-(3-Оксоциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **11a** (16 mg, 0.05

ммоль, 1 эквив.) растворили в CD₃OD (0.6 мл) при 25°C и записали ¹H ЯМР спектр. Затем в ампулу добавили этилизоникотинат (9 mg, 1.2 эквив.) в минимальном количестве CD₃OD, хорошо перемешали и продули аргоном. В момент добавления обнаруживалась интенсивное жёлтое окрашивание. Согласно ¹H ЯМР спектру, обнаруживалась полная конверсия **11a** в продукт **12**, характеризующийся необычными уширениями сигналов протонов, близкорасположенных и непосредственно связанных с гетероароматическим ядром. Конц. HCl_{aq.} (10 мкл) или CF₃COOD (10 мкл) добавили в реакционную смесь в ампуле и наблюдали обужение широких сигналов вместе со слабопольным сдвигом (~1.4 ppm) протонов пиридинового кольца (в эксперименте с HCl_{aq.}) и исчезновение сигнала протона (7.0 ppm), пиррольного цикла при C3 ядра индолизин-1-ола за счет ¹H – D обмена. При попытке выделения **12** с помощью хроматографии на SiO₂ протекала медленная окислительная димеризация (по положению C3) сопровождаемая изменением цвета от жёлтого к коричнево-зелёному в финале приводящая к **12-d**. R_f (для **12** и **12-d**) (гексан/EtOAc 7/3) ~ 0.50, жёлтое пятно (vis.).

¹H ЯМР (400 МГц, нейтральная среда CD₃OD, 50°C): δ 8.08 (br. s, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 6.67 (br. s, 1H), 4.25 (br. s, 2H), 3.78 (dt, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.88 (m, ²*J* ~ 11 Hz, 2H), 2.83 (br. s, 2H), 2.01 (m, ²*J* ~ 14 Hz, 2H), 1.46 (ddd, *J* = 13.9, 11.1, 4.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, кислая среда (HCl_(aq.))/CD₃OD ~1:55), 50°C): δ 9.11 (dd, *J* = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* =

7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.10 (m, $^2J \sim 14\text{Hz}$, 2H), 1.52 (ddd, $J = 14.3, 10.8, 4.2\text{ Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.39 (s, 9H).

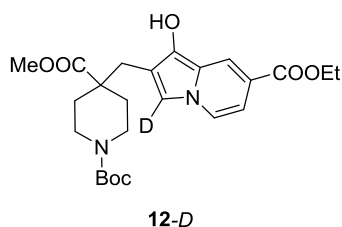
^1H ЯМР (400 МГц, кислая среда ($\text{CF}_3\text{COOD}/\text{CD}_3\text{OD} \sim 1:55$), 50°C): δ 8.06 (dd, $J = 1.9, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.4, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (dt, $J = 13.9, 4.3\text{ Hz}$, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.88 (ddd, $J = 13.9, 11.1, 3.0\text{ Hz}$, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.00 (dt, $J = 13.3, 3.0\text{ Hz}$, 2H), 1.46 (ddd, $J = 13.7, 11.0, 4.2\text{ Hz}$, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, кислая среда ($\text{CF}_3\text{COOD}/\text{CDCl}_3 \sim 1:55$), 25°C): δ 178.1, 161.9, 156.2, 154.2, 146.8, 145.5, 141.4, 122.2, 121.8, 119.1, 82.9, 64.2, 62.2, 53.4, 46.4, 40.7, 32.9, 32.7, 28.1, 13.6.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 461.0 (M^+), 404.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 361.0 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ 461.2288; Найдено: 461.2278.

4-(7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-дейтероиндолизин-2-илметил)-*N*-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (**12-D**) – синтез в ЯМР ампуле.



Эксперимент проводился аналогично таковому, для синтеза и наблюдения **12**, с использованием 4-(2-дейтеро-

3-оксоциклопроп-1-енилметил)-*N*-Бос-4-

метоксикарбонилпиперидина **11a-D**. Подкисление образца с помощью CF_3COOD (10 мкл) приводило к **12-H⁺**. Аналогично, наблюдалась медленная окислительная димеризация, сопровождаемая изменением цвета от жёлтого к коричнево-зелёному. Спектр LC-MS димера был полностью идентичен спектру **12-d** и свидетельствовал о том, что атомы дейтерия при C3 в процессе окислительной димеризации были утрачены.

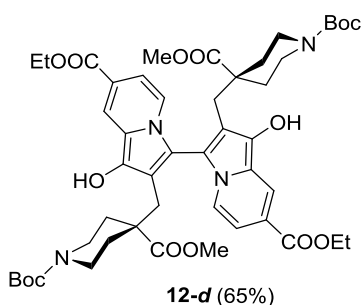
^1H ЯМР (400 МГц, нейтральная среда CD_3OD , 50°C): δ 8.06 (br. s, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 6.66 (br. s, 1H), 4.25 (br. s, 2H), 3.78 (dt, $J = 13.8, 4.3\text{ Hz}$, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.88

(m, $^2J \sim 12$ Hz, 2H), 2.83 (br. s, 2H), 2.01 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 1.46 (ddd, $J = 14.6$, 11.1, 4.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 462.0 (M^+), 405.9 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 362.0 ($M^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{24}H_{32}N_2O_7D$ 462.2338; Найдено: 462.2347.

2,2'-Бис-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-1,1'-дигидрокси-[3,3']бииндолизинил-7,7'-дикарбоновой кислоты диэтиловый эфир (12-d)



4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (330 mg, 1.0 ммоль) и H_2O (126 мкл, 7.0 ммоль, 7 эквив.) растворили в HFIP (7 мл) при комнатной температуре. Спустя 10 мин добавили этилизоникотинат (155 mg, 1.0 ммоль, 1 эквив.) при перемешивании, при этом реакционная

смесь немедленно стала жёлтой, и растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в MeCN (10 мл) и нагревали на масляной бане до 70°C при перемешивании и доступе воздуха в течение 4 часов, контролируя димеризацию по LC-MS. Затем раствор сконцентрировали, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 40 до 85% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 13$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **12-d** представляло собой тёмно-жёлтое аморфное вещество (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 65%, 300 mg.

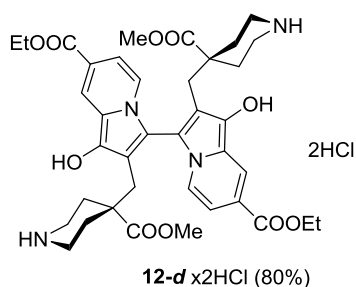
^1H ЯМР (400 МГц, различные условия): Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **12-d** оно было диацетилировано (см. далее **18**).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 919.0 (M^+), 863.0 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 819.0 ($M^+ - \text{Boc}$), 762.9 ($M^+ - \text{Boc} - t\text{-Bu}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{48}H_{63}N_4O_{14}$ 919.4318; Найдено: 919.4336.

Удаление вос-группы с **12-d** – попытка ЯМР-описания.

Диэтил 1,1'-дигидрокси-2,2'-бис((4-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-[3,3'-бииндолизин]-7,7'-дикарбоксилат дигидрохлорид (**12-d**×2HCl)



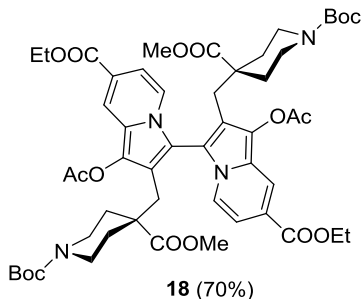
Спектр 1H ЯМР димера **12-d** не обнаруживал никакой структурной информации, ввиду катастрофического уширения сигналов во всем спектральном диапазоне. В связи с этим обе Вос-группы были удалены согласно следующей процедуре. Димер **12-d** (40 mg) был растворен в 4M HCl в диоксане (2 мл) и оставлен на 18 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. После полного завершения реакции (согласно данным LC-MS) растворитель упарили при пониженном давлении, а остаток дополнительно очищали с помощью HPLC с градиентным элюированием от 5% до 15% MeCN (0.1% HCOOH) за 20 мин. После удаления растворителя из целевых фракций получили дебокированный **12-d** × 2HCl в виде тёмно-жёлтой аморфной субстанции. Выход 80%, 35 mg. Спектр 1H ЯМР (CD_3OD) полученного продукта был так же уширен во всем диапазоне и неинтерпретируем. Добавка конц. $HCl_{aq.}$ (10 мкл) в ампулу с образцом позволила зарегистрировать сигналы алифатического региона в умеренном разрешении:

1H ЯМР (алифатический регион; 400 МГц, кислая среда ($HCl_{(aq.)}$ CD_3OD , 50°C): δ 4.32 (br. s, 2H), 3.29 (br. s, 3H), 3.10 (br. d, $^2J \sim 13Hz$, 1H), 2.90 (br. d, $^2J \sim 13Hz$, 1H), 2.70 (br. t, $^2J \sim 12Hz$, 1H), 2.63 (br. t, $^2J \sim 12Hz$, 1H), 1.90 (br. d, $^2J \sim 12Hz$, 2H), 1.70 (br. t, $^2J \sim 13Hz$, 1H), 1.30 (t, $^3J \sim 7Hz$, 3H), 1.30 (m, 1H).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 718.9 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{38}H_{47}N_4O_{10}$ 719.3293; Найдено: 719.3288.

2,2'-Бис-(*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-1,1'-дигидрокси-[3,3']бииндолизинил-7,7'-дикарбоновой кислоты диэтиловый эфир **12-d** (92 mg, 0.1 ммоль) растворили в DCM (5 мл) и добавили пиридин 150 мкл при комнатной температуре. Затем

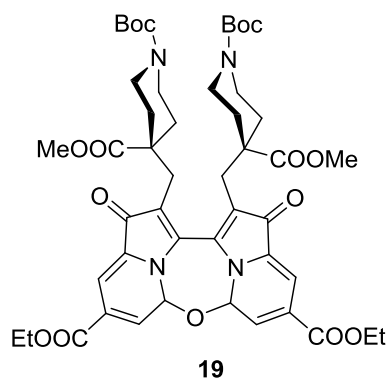


¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 8.07 (dd, *J* = 1.8, 1.0 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.36 (s, 18H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).

ТСХ: $R_f = 0.55$ (EtOAc); коричневое пятно (vis.). LC-MS t_R : 3.2 мин.

152

4,4'-((4,8-Бис(этоксикарбонил)-2,10-диоксо-2,5а,6а,10-тетрагидро-
[1,3,6]оксадиазепино[4,3,2-сd:5,6,7-с'd']дииндолизин-1,11-
дил)бис(метилен))бис(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин) (**19**) – Спектральная
характеризация



2,2'-Бис-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-
илметил)-1,1'-дигидрокси-[3,3']бииндолизинил-7,7'-
дикарбоновой кислоты диэтиловый эфир **12-d** (10 mg,
11 μ mol) растворили в CDCl_3 (1 мл) и оставили при
комнатной температуре в присутствии воздуха на 7
дней, затем записали ЯМР спектры. После, упарили
растворитель при пониженном давлении, получив **19** в

виде тёмно-зелёно-жёлтого аморфного вещества, с которого записали масс-
спектры. Выход 99%, 10 mg (без очистки).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 7.01 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 184.6, 174.4, 163.4, 154.7, 149.9, 132.5, 130.4, 130.0, 114.1, 105.5, 79.6, 75.3, 62.0, 51.6, 47.3, 41.3 (br.), 34.4, 32.5, 32.3, 28.4, 14.1.

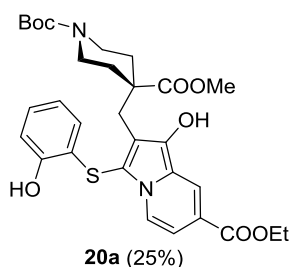
ТСХ: $R_f = 0.60$; EtOAc, оранжевое пятно (vis.). LC-MS t_R : 2.8 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_{15}$ 933.4134; Найдено: 933.4130.

Общая Процедура II (синтез 3-(арилсульфанил)-2-алкил-1-гидроксииндолизинов **20a–20l**).

3,3-Дифторциклопропен **4a** или **4c** (1 эквив.), замещенный пиридин (или изохинолин) (1 эквив.) и тиофенол (1.2–1.5 эквив.) растворили в EtOH (14мл/ммоль). Затем добавили H₂O (10 эквив.) и снабдили реакционную колбу холодильником Либиха. Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 70°C в течение 18–36 часов при доступе воздуха, контролируя реакцию по LC-MS. Затем смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Продукты выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием. Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении, получив целевые 3-(арилсульфанил)-2-алкил-индолизин-1-олы **20a–20l**.

*4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(2-гидроксифенилсульфанил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**20a**)*



Продукт **20a** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 2-меркаптофенола (95 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 30 до 70% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 17$ мин), получив **20a** в виде жёлто-зелёных кристаллов. Выход 25%, 73 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 10.15 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.54 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76 (br. m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 1.96 (br. m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

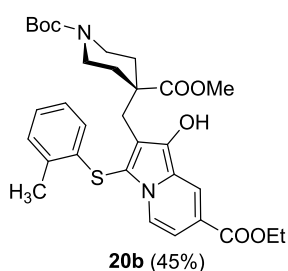
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.3, 165.1, 153.8, 153.8, 137.9, 126.7, 125.3, 122.1, 121.3, 120.9, 120.4, 119.8, 118.7, 115.8, 115.3, 108.8, 107.9, 78.6, 60.4, 51.9, 46.8, 41.2 (br.), 33.4, 32.7, 28.0, 14.3.

ТСХ: R_f = 0.60 (EtOAc); UV (365 nm). LC-MS t_R = 2.6 мин.

т. пл. = 212–214°C

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ 585.2271; Найдено: 585.2265.

4-(7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-о-толилсульфаниндолизин-2-илметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (20b)



Продукт **20b** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 2-тиокрезола (93 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством

HPLC с градиентным элюированием от 50 до 90% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 15$ мин), получив **20b** в виде жёлтых кристаллов. Выход 45%, 130 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 9.35 (s, 1H [-OH]), 8.35 (br. s, 1H), 7.85 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (br. d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (br. t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (br. t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.84 (br. d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (br. m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (br. m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

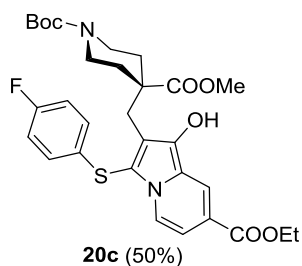
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.3, 165.0, 153.9, 138.0, 134.2, 134.2, 130.7, 126.9, 125.6, 123.7, 122.0, 121.5, 120.5, 118.8, 116.1, 109.0, 107.1, 78.6, 60.5, 51.9, 46.9, 41.1, 33.4, 32.7, 28.0, 19.4, 14.3.

ТСХ: R_f = 0.63 (EtOAc); UV (365 nm), водн. KMnO_4 . LC-MS t_R = 3.0 мин.

т. пл. = 173–175°C

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{31}H_{39}N_2O_7S$ 583.2478; Найдено: 583.2481.

4-[7-Этоксикарбонил-3-(4-фторфенилсульфанил)-1-гидроксииндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**20c**)



Продукт **20c** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 4-фтортиофенола (96 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством

HPLC с градиентным элюированием от 35 до 85% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 17$ мин), получив **20c** в виде светло-жёлтых кристаллов. Выход 50%, 147 mg.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 9.34 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76 (br. m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.93 (br. s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ -116.43.

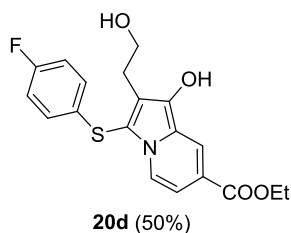
$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.2, 164.9, 160.7 (d, $^1J_{C-F} = 240.7$ Hz), 153.8, 137.9, 130.4, 127.7 (d, $^3J_{C-F} = 8.1$ Hz), 121.9, 121.4, 120.4, 118.5, 116.6 (d, $^2J_{C-F} = 22.7$ Hz), 116.3, 109.1, 108.1, 78.6, 60.4, 51.9, 46.8, 41.0 (br.), 33.4, 32.7, 28.0, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.67$ (EtOAc); UV (365 nm), водн. $KMnO_4$. LC-MS $t_R = 2.9$ мин.

т. пл. = 175–177°C

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{30}H_{36}FN_2O_7S$ 587.2228; Найдено: 587.2222.

3-(4-Фторфенилсульфанил)-1-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-индолизин-7-
карбоновой кислоты этиловый эфир (**20d**)



Продукт **20d** был получен из *трет*-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилана **4c** (0.5 ммоль, 117 mg), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 4-фтортиофенола (96 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 30 до 65 % MeCN, (20 мин; $t_R \sim 17$ мин), получив **20d** в виде жёлтой аморфной субстанции. Выход 50%, 94 mg.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): 9.39 (s, 1H [-OH]), 8.28 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.67 (br. s, 1H [-OH]), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

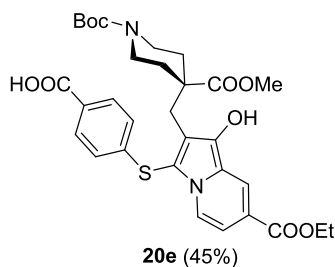
^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ -116.52 (tt, $J = 8.8, 5.1$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 165.1, 160.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 243.2$ Hz), 137.5, 131.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 127.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 121.8, 121.7, 121.0, 120.2, 116.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 116.3, 108.8, 107.4, 60.9, 60.5, 27.8, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.61$ (EtOAc); UV (254 nm), водн. KMnO_4 . LC-MS $t_R = 2.6$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$ 376.1019; Найдено: 376.1026.

4-[3-(4-Карбоксифенилсульфанил)-7-этоксикарбонил-1-гидроксииндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**20e**)



Продукт **20e** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 4-

меркаптобензойной кислоты (100 mg, 1.3 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 75% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 17$ мин), получив **20e** в виде зелёно-жёлтых кристаллов. Выход 45%, 137 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 12.72 (s, 1H [-COOH]), 9.28 (s, 1H [-OH]), 8.36 (br. s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

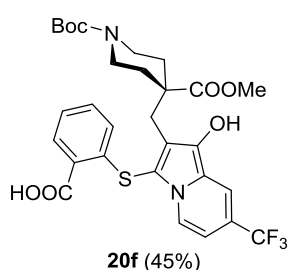
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.2, 166.7, 164.9, 153.8, 141.4, 138.0, 130.3, 128.2, 124.7, 122.0, 121.8, 120.5, 118.8, 116.5, 109.2, 106.3, 78.6, 60.4, 51.9, 46.8, 41.0 (br.), 33.4, 32.7, 28.0, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.45$ (EtOAc/AcOH, 100:1); UV (365 nm), водн. KMnO_4 . LC-MS $t_R = 2.6$ мин.

т. пл. = 226–228°C

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ 613.2220; Найдено: 613.2215.

4-[3-(2-Карбоксифенилсульфанил)-1-гидрокси-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (20f)



Продукт **20f** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), 4-трифторметилпиридина (74 mg, 1 эквив.) и тиосалициловой кислоты (100 mg, 1.3 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли

посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 75% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 17$ мин), получив **20f** в виде жёлто-зелёных кристаллов. Выход 45%, 137 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 13.36 (s, 1H [-COOH]), 9.25 (s, 1H [-OH]), 7.99 (m, 1H+1H), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (br. m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 1.95 (br. m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

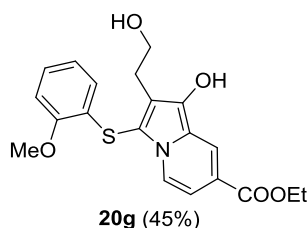
¹⁹F{¹H} ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ -61.51.

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 174.2, 167.3, 153.9, 139.7, 137.2, 133.1, 131.9, 127.2, 125.2, 124.5, 124.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 271.0 Hz), 123.4, 120.0, 119.6, 115.4 (br.), 115.2 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz), 108.1, 105.7 (br.), 78.6, 51.9, 46.9, 41.1 (br.) 33.4, 32.7, 28.0.

ТСХ: R_f = 0.45 (EtOAc/AcOH, 100:1); UV (254 nm). LC-MS t_R = 2.6 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₉H₃₂F₃N₂O₇S 609.1883; Найдено: 609.1885.

1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(2-метоксифенилсульфанил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (20g)



Продукт **20g** был получен из *трет*-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилана **4c** (0.5 ммоль, 117 mg), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 2-метокситиофенола (105 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 70 % MeCN, (20 мин; t_R ~ 13 мин), получив **20g** в виде тёмно-жёлтой аморфной субстанции. Выход 45%, 87 mg.

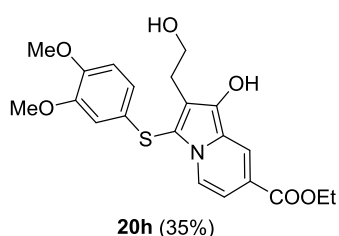
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 9.36 (br. s, 1H [-OH]), 8.29 (br. s, 1H), 7.89 (br. d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (br. t, *J* ~ 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br. d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (br. d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (br. t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (br. d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.90 (br. s, 1H [-OH]), 4.27 (br. q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.84 (br. t, *J* ~ 7.8 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 165.1, 155.3, 137.5, 126.8, 124.6, 123.6, 122.0, 121.8, 121.3, 121.3, 120.1, 116.0, 111.3, 108.6, 105.9, 60.9, 60.4, 55.8, 27.8, 14.3.

ТСХ: R_f = 0.63 (EtOAc); UV (365 nm). LC-MS t_R = 2.6 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ 388.1219; Найдено: 388.1226.

3-(3,4-Диметоксифенилсульфанил)-1-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (20h)



Продукт **20h** был получен из *трет*-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилана **4c** (0.5 ммоль, 117 mg), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 3,4-метокситиофенола (128 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 65 % MeCN, (20 мин; $t_R \sim 12$ мин), получив **20h** в виде тёмно-жёлтой аморфной субстанции. Выход 35%, 73 mg.

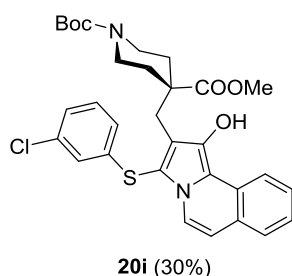
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 9.33 (br. s, 1H [-OH]), 8.26 (br. s, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 6.82 (br. s, 1H + 1H), 6.75 (br. s, 1H), 6.32 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 (br. s, 1H [-OH]), 4.26 (br. s, 2H), 3.65 (s, 3H + 3H), 3.60 (br. s, 2H), 2.92 (br. s, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 165.1, 149.4, 147.8, 137.4, 125.9, 121.9, 121.3, 120.7, 120.1, 118.8, 115.9, 112.8, 110.79, 108.6, 108.6 (перекрыт), 60.9, 60.4, 55.5, 55.5 (перекрыт), 27.8, 14.3.

ТСХ: R_f = 0.63 (EtOAc); UV (365 nm). LC-MS t_R = 2.6 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}$ 418.1325; Найдено: 418.1332.

4-[3-(3-Хлорфенилсульфанил)-1-гидроксипирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**20i**)



Продукт **20i** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), изохинолина (65 mg, 1 эквив.) и 3-хлортиофенола (108 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 45 до 95% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 18$ мин), получив **20i** в виде коричневатой аморфной субстанции. Выход 30%, 90 mg.

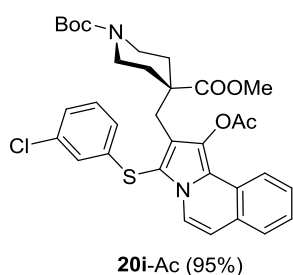
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 9.00–6.25 (br. m, 10H), 8.64 (s, 1H [-OH]), 3.80 (br. m, 2H), 3.66 (br. s, 3H), 3.01 (br. s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 2.02 (br. m, 2H), 1.43 (br. m, 2H), 1.35 (br. s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР: Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **20i** оно было *O*-ацетилировано (см. далее **20i**-Ac).

ТСХ: $R_f = 0.63$ (EtOAc; UV (254 nm), aq KMnO₄). LC-MS $t_R = 3.1$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для C₃₁H₃₄ClN₂O₅S 581.1877; Найдено: 581.1876.

4-[1-Ацетокси-3-(3-хлорфенилсульфанил)-пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**20i**-Ac)



4-[3-(3-Хлорфенилсульфанил)-1-гидроксипирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **20i** (58 mg, 0.1 ммоль) растворили в DCM (2 мл) и добавили пиридин (80 мкл). Затем добавили Ac₂O (20 мкл, 2 эквив.) и реакционную смесь перемешивали 15 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем смесь сконцентрировали при пониженном давлении, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием

от 60 до 90% MeCN (20 мин, $t_R \sim 15$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **20i**-Ac представляло собой белое аморфное вещество. Выход 95%, 60 mg.

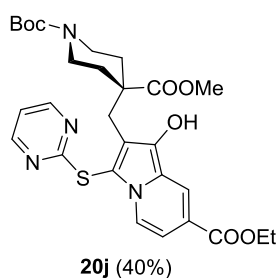
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.74 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.77 (br. m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (br. s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.96 (br. m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 45°C): δ 174.0, 168.5, 153.6, 138.3, 133.8, 130.6, 129.5, 127.8, 127.1, 126.7, 126.5, 125.6, 124.3, 123.5, 123.4, 122.7, 121.7, 121.6, 121.1, 111.6, 106.8, 78.2, 51.4, 46.3, 40.8, 33.9, 32.5, 27.7, 20.3.

ТСХ: $R_f = 0.63$ (EtOAc); UV (254 nm, голубое пятно). LC-MS $t_R = 3.2$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ 623.1983; Найдено: 623.1989.

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(пириимидин-2-илсульфанил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (20j)



Продукт **20j** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и пириимидин-2-тиона (73 mg, 1.3 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 40 до 65% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 14$ мин), получив **20j** в виде жёлто зелёной аморфной субстанции. Выход 40%, 114 mg.

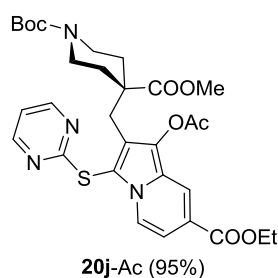
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 9.28 (s, 1H [-OH]), 8.56 (br. s, 2H), 8.33 (br. s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.27 (br. s, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 4.29 (br. s, 2H), 3.71 (br. s, 2H), 3.64 (br. s, 3H), 2.87 (br. s, 2H), 1.92 (br. s, 2H), 1.34 (br. s, 2H+9H+3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР: Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **20j** оно было O-ацетилировано (см. далее **20j**-Ac).

TCX: R_f = 0.53 (EtOAc); UV (365 nm), водн. KMnO_4 . LC-MS t_R = 2.6 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 571.2227; Найдено: 571.2221.

*4-[1-Ацетокси-7-этоксикарбонил-3-(пиримидин-2-илсульфанил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**20j**-Ac)*



Продукт **20j**-Ac был получен из 4-[7-этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(пиримидин-2-илсульфанил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **20j** (57 mg, 0.1 ммоль), пиридина (80 мкл) и Ac_2O (20мкл, 0.2 ммоль, 2 эквив.) в соответствии с методом, описанным для синтеза **20i**-Ac.

Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 70% MeCN, (20 мин, $t_R \sim 17$ мин). Полученное соединение **20j**-Ac представляло собой белое аморфное вещество. Выход 95%, 58 mg.

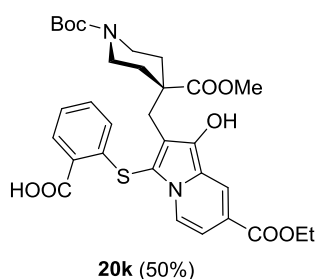
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (br. m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.89 (br. m, 2H), 2.57 (br. m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.33 (br. m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.4, 168.9, 168.9 (перекрыт), 164.7, 158.6, 153.8, 129.0, 125.1, 123.9, 123.2, 120.4, 118.8, 118.7, 109.8, 107.5, 78.6, 60.9, 52.1, 46.7, 40.9 (br.), 34.0, 32.5 (br.), 28.0, 20.6, 14.2.

TCX: R_f = 0.60 (EtOAc); UV (365, 245 nm). LC-MS t_R = 2.72 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{30}H_{37}N_4O_8S$ 613.2333; Найдено: 613.2337.

4-[3-(2-Карбоксифенилсульфанил)-7-этоксикарбонил-1-гидроксииндолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (20k)



Продукт **20k** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и тиосалициловой кислоты (100 mg, 1.3 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 40 до 75% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 12$ мин), получив **20k** в виде жёлтых кристаллов. Выход 50%, 153 mg.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 13.34 (br. s, 1H [-COOH]), 9.37 (br. s, 1H [-OH]), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (br. m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.62 (br. m, 2H), 1.95 (br. m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

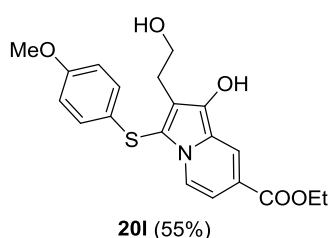
$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.2, 167.4, 165.1, 153.9, 139.7, 138.1, 132.9, 131.8, 127.4, 125.1, 124.6, 121.9, 121.5, 120.5, 118.9, 116.2, 109.1, 108.9, 78.6, 60.4, 51.9, 46.9, 41.0 (br.), 33.3, 32.7, 28.1, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.45$ (EtOAc/AcOH, 100:1); UV (365 nm), водн. $KMnO_4$). LC-MS $t_R = 2.7$ мин.

т. пл. = 235–237°C

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{31}H_{37}N_2O_9S$ 613.2220; Найдено: 613.2216.

**3-(4-Метоксифенилсульфанил)-1-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-индолизин-7-
карбоновой кислоты этиловый эфир (201)**



Продукт **201** был получен из *трет*-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этоксидиметилсилана **4с** (0.5 ммоль, 117 mg), этилизоникотината (75 mg, 1 эквив.) и 4-метокситиофенола (105 mg, 1.5 эквив.) в соответствии с общей процедурой II. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 70% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 13$ мин), получив **201** в виде тёмно-жёлтой аморфной субстанции. Выход 55%, 107 mg.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 9.33 (s, 1H [-OH]), 8.26 (br. s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.83 (br. m, 2H + 1H), 4.76 (br. s, 1H [-OH]), 4.26 (br. q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.93 (br. t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

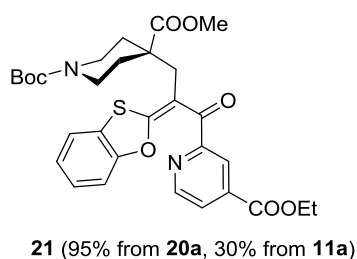
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 165.1, 158.2, 137.4, 128.3, 125.6, 121.7, 121.3, 120.6, 120.1, 115.9, 115.2, 108.9, 108.6, 61.0, 60.4, 55.2, 27.8, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.65$ (EtOAc); UV (365 nm). LC-MS $t_R = 2.6$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ 388.1219; Найдено: 388.1213.

**4-[2-Бензо[1,3]оксатиол-(2E)-илиден-3-(4-этоксикарбонилпиридин-2-ил)-3-
оксопропил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (21)**

Метод А



4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(2-гидроксифенилсульфанил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **20a** (58 mg, 0.1 ммоль) растворили в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре 72 часа при доступе воздуха. После

завершения реакции (LC-MS контроль) смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 40 до 80% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 15$ мин), получив **21** в виде светло-коричневого аморфного вещества. Выход 95%, 55 mg.

Метод В

4-(3-Оксоциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **11a** (155 mg, 0.5 ммоль), растворили в MeCN (5 мл) и добавили этилизоникотинат (76 mg, 1 эквив.) при комнатной температуре и перемешивании в атмосфере аргона. Наблюдаемое лимонно-желтое окрашивание свидетельствовало об образовании 4-(7-этоксикарбонил-1-гидроксииндолизин-2-илметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **12** (MW = 460, TCX: $R_f = 0.5$ (EtOAc)). Затем добавили 2-меркаптофенол (70 mg, 1.1 эквив.). Реакция не начиналась при $\sim 25^\circ\text{C}$ на воздухе в течение 1 часа и реакционную колбу снабдили холодильником Либиха и нагревали смесь на масляной бане (70°C) при перемешивании и доступе воздуха в течение 15 часов. Смесь сконцентрировали при пониженном давлении и целевое соединение выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 40 до 80% MeCN, (20 мин; $t_R \sim 15$ мин), получив **21** в виде светло-коричневого аморфного вещества. Выход 30%, 87 mg.

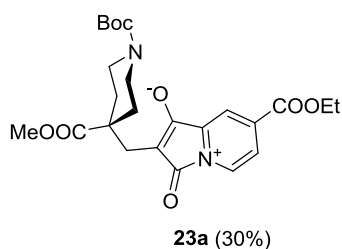
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 8.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (br. m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.45 (br. m, 2H), 1.86 (br. m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.05 (br. m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 187.8, 174.2, 172.0, 164.1, 157.7, 154.0, 151.1, 149.2, 138.5, 127.9, 125.5, 124.1, 123.2, 122.7, 111.6, 105.5, 78.6, 61.9, 51.5, 46.9, 41.1, 35.4, 32.8, 28.0, 14.0.

TCX: $R_f = 0.62$ (EtOAc). LC-MS $t_R =$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{30}H_{35}N_2O_8S$ 583.2115; Найдено: 583.2110.

2-(*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-7-(этоксикарбонил)-3-оксо-3*H*-индолизин-4-ия-1-олат (**23a**); (типовая методика)



4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (0.5 ммоль, 166 mg) и H_2O (0.9 мл, 100 эквив.) растворили в HFIP (4 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем последовательно добавили этилизоникотинат (91 mg, 1.2 эквив.) и ТЕМПО (140 mg, 1.8 эквив.). Через ~ 0.5 часа наблюдали формирование промежуточного аддукта: 4-(7-этоксикарбонил-1-гидрокси-3-((2,2,6,6-тетрамтилпиперидин-1-ил)окси)индолизин-2-илметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **22** (MW = 615, LC-MS контроль). Реакционную смесь оставили при комнатной температуре на 5–7 дней, за которые интермедиат **22** полностью перешел в целевое соединение **23a**. Смесь сконцентрировали при пониженном давлении, и продукт выделяли с помощью хроматографии на SiO_2 , используя EtOAc/MeOH (9:1) в качестве элюента. Растворитель упарили в вакууме, получив **23a** в виде тёмно-сиреневых кристаллов. Выход 30%, 70 mg.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$, 50°C): δ 8.98 (dd, $J = 5.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$, 50°C): δ 178.5, 174.5, 164.7, 161.9, 153.7, 147.4, 142.3, 133.7, 127.5, 114.7, 86.0, 78.3, 62.7, 51.5, 46.4, 40.7 (br.), 32.1, 30.7, 27.9, 13.6.

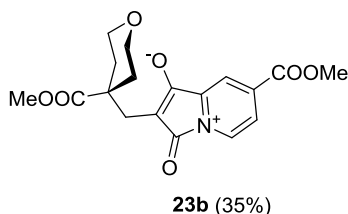
^{15}N ЯМР (30 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C): δ 232.7, 86.9 (piperidine N).

ТСХ: $R_f \sim 0.50$ (EtOAc); сиреневое пятно (vis).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 475.5 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{24}H_{31}N_2O_8$ 475.2081; Найдено: 475.2061.

7-(Метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-оксо-3H-индолизин-4-ия-1-олат (23b)



Целевой продукт **23b** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метилового эфира **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), метилизоникотината (82 mg, 1.2 эквив.) и ТЕМПО (140 mg, 1.8 эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **23a**, и был выделен с помощью хроматографии на SiO_2 , используя EtOAc/MeOH (9:1) в качестве элюента, в виде тёмно-сиреневых кристаллов. Выход 35%, 63 mg.

1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, 50°C): δ 8.71 (dd, $J = 5.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (dt, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (td, $J = 11.4, 2.3$ Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.08 (dq, $J = 13.8, 2.3$ Hz, 2H), 1.66 (ddd, $J = 13.8, 11.0, 4.3$ Hz, 2H).

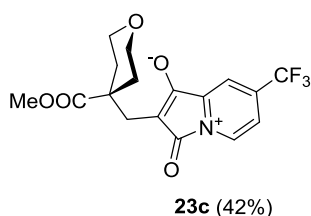
$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, 50°C): δ 178.8, 175.7, 164.8, 162.2, 148.1, 144.2, 131.5, 127.0, 116.5, 87.8, 65.5, 54.0, 52.0, 46.5, 33.8, 31.9.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 362.3 (M^+), $t_R \sim 1.9$ мин, Vis. $\lambda_{max} \sim 580$ нм.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{18}H_{20}NO_7$ 362.1235; Найдено: 362.1237.

2-((4-(Метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-оксо-7-(трифторметил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (23c)

Целевой продукт **23c** был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метилового эфира **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 4-трифторметилпиридина (88 mg, 1.2 эквив.) и ТЕМПО (140 mg, 1.8



эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **23a**, и был выделен с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc в качестве элюента, в виде тёмно-сиреневых кристаллов. Выход 42%, 78 mg.

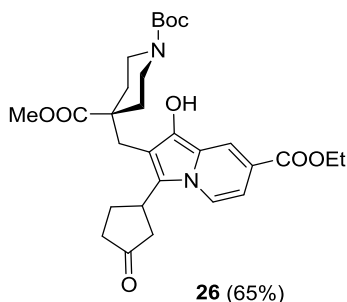
¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.86 (dt, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (td, J = 11.5, 2.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.10 (m, $^2J \approx 14$ Hz, 2H), 1.68 (ddd, J = 13.9, 11.0, 4.3 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 178.1, 175.5, 164.3, 148.8 (q, J = 36.1 Hz), 144.7, 132.1, 123.7 (q, J = 3.8 Hz), 120.9 (q, J = 275.3 Hz), 113.55 (q, J = 3.3 Hz), 87.8, 65.4, 52.1, 46.4, 33.7, 31.8.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 372.4 (M⁺), $t_R \sim 1.9$ мин, Vis. $\lambda_{\max} \sim 540$ нм.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Вычислено для C₁₇H₁₇F₃NO₅ 372.1054; Найдено: 372.1055.

1-Гидрокси-2-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(3-оксоциклопентил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (26)



4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (1 ммоль, 331 mg), цикlopентенон (258 mg, 3 эквив.) и H₂O (180 мкл, 10 эквив.) растворили в HFIP (5 мл) и реакционный сосуд герметично закрыли септой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 минут,

параллельно вакуумируя и сбрасывая вакуум аргонem (3 раза). Затем раствор этилизоникотината (378 mg, 2.5 эквив.) в HFIP (1 мл) добавили в реакционную смесь с помощью шприца при перемешивании. После 18 часов полная конверсия **4a** в продукт **26** была достигнута, согласно LC-MS и реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 75% MeCN (20 мин; $t_R \sim 13$ мин.).

Объединенные целевые фракции сконцентрировали при пониженном давлении, упарив основной объем MeCN, и продукт экстрагировали EtOAc минимизируя контакт с воздухом (в атмосфере аргона). Растворитель упарили, получив соединение **26** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 65%, 352 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6 = 5:1$, 25°C): δ 8.99 (s, 1H [-OH] – in pure $\text{DMSO}-d_6$), 8.16 (br. m, 1H), 7.80 (br. m, 1H), 6.75 (br. m, 1H), 4.25 (br. m, 2H [$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$]), 3.89 (br. m, 3H), 3.66 (br. s, 3H [COOCH_3]), 2.89 (br. m, 2H), 2.69 (br. m, 3H), 2.44 (br. m, 3H), 2.27 (br. m, 1H), 2.08 (br. m, 3H), 1.47 (br. m, 2H), 1.37 (br. s., 9H [Boc]), 1.32 (br. t., $^2J \sim 7$ Hz [$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$]).

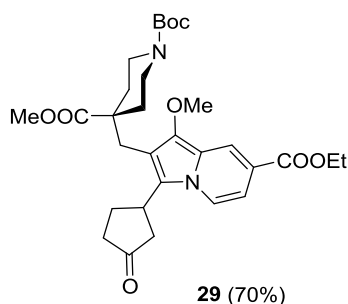
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, различные условия): Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **26** оно было O-метилировано (см. далее **29**).

ТСХ: $R_f \sim 0.32$ (гексан/EtOAc (3:7)); ярко-жёлтое пятно (vis), проявители: I_2 , водн. KMnO_4 , UV (365 nm, голубое пятно).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 543.0 (M^+), 486.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 443.0 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$ 543.2707; Найдено: 543.2693.

1-Метокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(3-оксоциклопентил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (29)



1-Гидрокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(3-оксоциклопентил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **26** (54 mg, 0.1 ммоль) растворили в DMF (1 мл) и охладили до 0°C. К раствору при перемешивании добавили NaN (60% в минеральном масле) (6 mg, 1.5 эквив.), и затем йодметан (20 mg, 1.5 эквив.). Прохождение реакции контролировали по LC-MS и погасили (H_2O , 10 мл) после достижения полной

конверсии **26**. Продукт экстрагировали EtOAc (2×5 мл), растворитель упарили при пониженном давлении, и продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (6:4) в качестве элюента. Целевой продукт **29** был получен в виде жёлтой аморфной субстанции. Выход 70%, 40 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 30°C): δ 8.20 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (br. m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.91 (d, $^2J \sim 14.3$ Hz, 1H), 2.85 (d, $^2J \sim 14.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 18.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.62 (br. m, 2H), 2.42 (m, 2H + 1H), 2.21 (dd, $J = 18.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.96 (m, 2H + 1H), 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

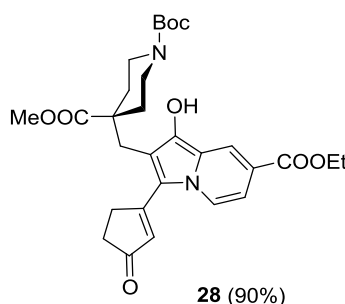
¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 30°C): δ 216.8, 174.3, 165.1, 153.9, 140.6, 122.8, 122.8, 119.7, 119.7, 114.6, 114.1, 107.7, 78.6, 61.9, 60.3, 51.7, 46.5, 41.0 (br.), 38.5, 38.2, 33.1, 32.7, [32.5, 32.3 (br.)], 28.0, 24.2, 14.2.

ТСХ: $R_f \sim 0.60$ (гексан/EtOAc (6:4)); лимонно-жёлтое пятно (vis), UV (365 nm, голубое пятно).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 557.0 (M^+), 501.0 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 457.0 ($M^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для C₃₀H₄₁N₂O₈ 557.2863; Найдено: 557.2865.

1-Гидрокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(3-оксоциклопент-1-енил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (28)



1-Гидрокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(3-оксоциклопентил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **26** (110 mg, 0.2 ммоль, без растворителя) оставили на воздухе при 25°C на 15 часов. Наблюдали частичное дегидрирование соединения (~30%),

согласно LC-MS. Соединение **26** растворили в MeCN (7 мл) и колбу снабдили

холодильником Либиха. Раствор перемешивали при 60°C в течение 15 часов при доступе воздуха. После завершения дегидрирования продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (3:7) в качестве элюента. Альтернативно, можно использовать очистку с помощью HPLC с градиентным элюированием от 30 до 70% MeCN (20 мин; *t_R* ~ 14 мин). Целевой продукт **28** был получен в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества. Выход 90%, 97 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 30°C): δ 9.24 (s, 1H [-OH] – наблюдается в DMSO-*d*₆), 8.18 (br. m, 1H), 8.16 (br. m, 1H), 6.94 (br. m, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 4.29 (br. m, 2H), 3.85 (br. m, ²*J* ~ 13 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.18 (br. m, 2H), 3.10 (br. m, 2H), 2.66 (br. m, ²*J* ~ 13 Hz, 2H), 2.53 (br. m, 2H), 2.05 (br. m, ²*J* ~ 13 Hz, 2H), 1.46 (br. m, ²*J* ~ 13 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

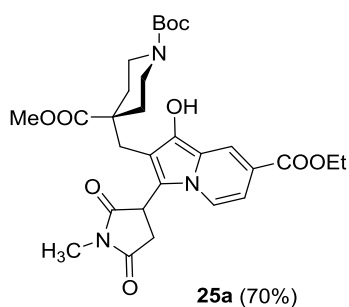
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CD₃OD, разбавленный образец (C ~ 10 mg/мл), 25°C): δ 211.8, 176.6, 167.1, 167.1 (перекрыт), 156.5, 141.3, 128.9, 124.7, 124.3, 121.3, 120.2, 119.2, 116.5, 111.3, 81.1, 62.1, 52.7, ~ 48.7 (перекрыт с CD₃OD), 42.7 (br.), 35.48, 34.4, 34.4 (br., перекрыт), 32.3, 28.7, 14.7.

ТСХ: *R_f* ~ 0.16 (гексан/EtOAc (3:7)); жёлтое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 541.0 (M⁺).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₉H₃₇N₂O₈ 541.2550; Найдено: 541.2544.

1-Гидрокси-2-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (25a); (типовая методика)



4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (1 ммоль, 331 mg), N-метилмалеимид (333 mg, 3 эквив.) и H₂O (90 мкл, 5 эквив.)

растворили в HFIP (5 мл) и реакционный сосуд герметично закрыли септой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 минут, параллельно вакуумируя и сбрасывая вакуум аргонem (3 раза). Затем раствор этилизоникотината (182 mg, 1.2 эквив.) в HFIP (1 мл) медленно добавили в реакционную смесь с помощью шприца при перемешивании. После 8 часов полная конверсия **4a** в продукт **2** была достигнута, согласно спектру LC-MS. Реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 75% MeCN (20 мин; $t_R \sim 13$ мин.). Объединенные целевые фракции сконцентрировали при пониженном давлении, упарив основной объем MeCN, и продукт экстрагировали EtOAc минимизируя контакт с воздухом (в атмосфере аргона). Растворитель упарили, получив соединение **25a** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 70%, 400 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 8.15 (br. s, 1H), 7.03 (br. d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74 (br. d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (dd, $^2J = 18.0$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.80 (dd, $^2J = 18.0$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H), 2.70 (br. m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

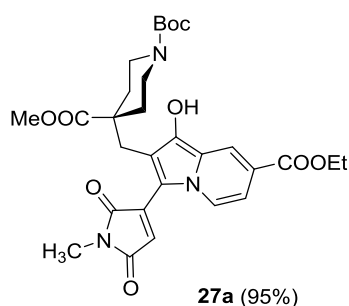
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 177.8, 177.2, 177.0, 167.8, 156.5, 139.4, 122.2, 121.0, 120.4, 118.2, 115.3, 115.1, 110.1, 81.1, 61.8, 52.7, 48.7 (по НМВС, перекрыт с CD_3OD), [43.0, 42.3 (br.)], 39.1, 34.4, 34.4 (br., перекрыт), 33.5, 28.7, 25.5, 14.7.

ТСХ: $R_f \sim 0.29$ (гексан/EtOAc (1:1)); ярко-жёлтое пятно (vis), проявители: ФМК (при $\sim 25^\circ\text{C}$), I_2 , водн. KMnO_4 , UV.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 572.0 (M^+), 516.1 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 472.1 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_9$ 572.2609; Найдено: 572.2595.

1-Гидрокси-2-(*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (**27a**); (типовая методика)



1-Гидрокси-2-(*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **25a** (114 mg, 0.2 ммоль) растворили в MeCN (10 мл) и колбу снабдили холодильником Либиха. Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 65°C в течение 15 часов

при перемешивании и доступе воздуха. (При 25°C дегидрогенирование протекало медленно, после 72 часов конверсия была <40%). После прохождения реакции продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (3:7) в качестве элюента. Соединение **27a** было получено в виде аморфного фиолетового красителя (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 95%, 108 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆ + TFA, 25°C): δ 8.27 (dd, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (br. m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.06 (br. s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (br. m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

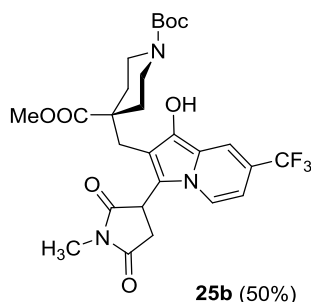
¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆ + TFA, 25°C): δ 174.4, 170.6, 169.5, 164.8, 153.9, 139.4, 135.9, 126.1, 124.2, 121.5, 120.1, 116.7, 114.6, 112.9, 108.8, 78.6, 60.5, 51.6, 47.1, 40.6 (br), 32.8, 32.2, 28.0, 23.8, 14.3.

ТСХ: R_f ~ 0.32 (гексан/EtOAc (1:1)); фиолетовое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 572.0 (M⁺), 516.1 (M⁺ - *t*-Bu), 472.1 (M⁺ - Boc).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₉H₃₆N₃O₉ 570.2452; Найдено: 570.2438.

4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**25b**)



25b (50%)

Продукт был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **4a** (1 ммоль, 331 mg), H₂O (144 мкл, 8 эквив.), *N*-метилмалеимида (333 mg, 3 эквив.) и 4-трифторметилпиридина (176 mg, 1.2 эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **25a**.

Время прохождения реакции: 28 часов, по окончании реакции смесь имела тёмно-зелёный цвет. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 37 до 70% MeCN (20 мин; $t_R \sim 11$ мин), получив соединение **25b** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 50%, 284 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 30°C): δ 7.68 (m, 1H), 7.16 (br. d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 18.2, 9.7$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), [2.90 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H)], 2.80 (dd, $J = 18.3, 6.8$ Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), [2.14 (m, $^2J \sim 13$ Hz, 1H), 2.05 (m, $^2J \sim 13$ Hz, 1H)], 1.45 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

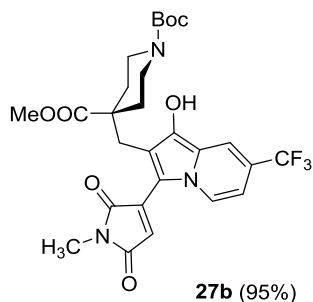
¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CD₃OD, 30°C): δ 177.8, 177.1, 177.1, 156.6, 137.8, 125.9 (q, $^1J_{C-F} = 269.0$ Hz), 122.5, 119.0, 116.9, 116.4 (q, $^3J_{C-F} = 5.2$ Hz), 116.0, 115.4 (q, $^2J_{C-F} = 33.5$ Hz), 106.6 (q, $^3J_{C-F} = 2.9$ Hz), 81.1, 52.7, 48.7, 42.6 (br.), 39.0, 34.5, 34.4, 33.6, 28.7, 25.4.

ТСХ: $R_f \sim 0.38$ (гексан/ЕОАс (1:1)); проявители: водн. KMnO₄, UV.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 567.9 (M⁺), 511.9 (M⁺ - *t*-Bu), 467.9 (M⁺ - Boc).

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Вычислено для C₂₇H₃₃F₃N₃O₇ 568.2271; Найдено: 568.2265.

4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**27b**)



Продукт был получен из 4-[1-гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **25b** (227 mg, 0.4 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для **27a**.

Полученное соединение **27b** представляло собой аморфный фиолетовый краситель (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 95%, 215 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 30°C): δ 8.13 (br. d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.79 (m, $^2J \sim 14$ Hz, $^3J \sim 4$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.13 (br. s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

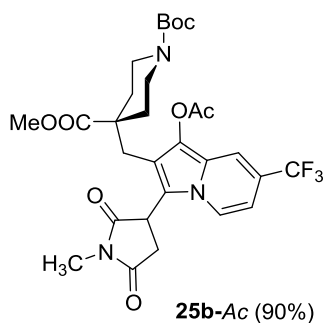
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CD_3OD , 30°C): δ 176.7, 172.2, 161.2, 156.5, 139.7, 138.0, 126.2, 126.2 (перекрыт), 125.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 123.0, 119.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$ Hz), 117.6, 115.7 (br.), 113.6, 107.2 (br.), 81.1, 52.5, 49.1 (по HMBC, сигнал перекрыт с CD_3OD), 42.5 (br.), 34.6, 33.9, 28.6, 24.2.

ТСХ: $R_f \sim 0.50$ (гексан/ EtOAc (1:1)); фиолетовое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 565.9 (M^+), 509.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 465.9 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7$ 566.2114; Найдено: 566.2115.

*4-[1-Ацетокси-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**25b-Ac**)*



4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **25b**, (113 mg, 0.2 ммоль) растворили в диоксане (2 мл). Затем при перемешивании

добавили As_2O (100 mg, 5 эквив.) и пиридин (156 mg, 10 эквив.). Реакционный сосуд вакуумировали и сбросили вакуум аргоном. Перемешивание продолжали 3 часа при комнатной температуре, контролируя прохождение реакции по LC-MS. Реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 to 80% MeCN (20 мин; $t_R \sim 12$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **25b-Ac** представляло собой светло-жёлтое аморфное вещество (продукт устойчив на воздухе). Выход 90%, 110 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 30°C): δ 7.53 (dt, $J = 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (dd, $J = 18.2, 9.7$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 18.2, 6.9$ Hz, 1H), [2.81 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)], 2.66 (m, $^2J \sim 13$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), [2.13 (m, $^2J \sim 13$ Hz, 1H), 2.06 (m, $^2J \sim 13$ Hz, 1H)], 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CD_3OD , 30°C): δ 177.4, 176.9, 176.7, 170.7, 156.5, 130.1, 125.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.0$ Hz), 123.7, 122.5, 119.3, 119.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 117.9, 115.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.2$ Hz), 107.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 81.1, 52.8, 48.6, 42.7 (br.), 39.0, 35.4, [34.7 (br.), 34.3 (br.)], 33.6, 28.7, 25.5, 20.7.

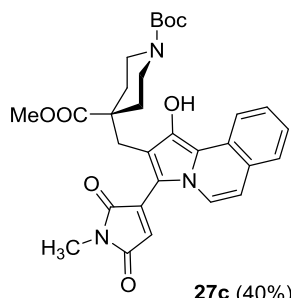
^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD , 30°C): δ -64.7.

ТСХ: $R_f \sim 0.50$ (гексан/EtOAc (1:1)); проявители: водн. KMnO_4 , UV (365 nm, голубое пятно), при нагревании становится фиолетовым (vis.).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 553.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 509.9 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ 610.2377; Найдено: 610.2377.

4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-илметил]-*N*-Бос-4-метоксикарбонилтиперидин (**27c**)



27c (40%)

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (1 ммоль, 331 mg), *N*-метилмалеимид (333 mg, 3 эквив.) и H₂O (90 мкл, 5 эквив.) растворили в HFIP (5 мл) и реакционный сосуд герметично закрыли септой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 минут, параллельно вакуумируя и сбрасывая вакуум аргоном (3 раза). Затем раствор изохинолина (155 mg, 1.2 эквив.) в HFIP (1 мл) медленно добавили в реакционную смесь с помощью шприца при перемешивании. После 8-ми часов полная конверсия **4a** в промежуточный 4-[1-гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (MW = 549) была достигнута, согласно LC-MS. Реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении, минимизируя контакт с воздухом, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 75% MeCN (20 мин; *t_R* ~ 13 мин). Растворители из объединенных целевых HPLC фракций упарили, и тёмно-жёлтый остаток растворили в MeCN (20 мл). Колбу снабдили холодильником Либиха и нагревали раствор на масляной бане при 70°C в течение 10 часов при перемешивании и доступе воздуха для завершения дегидрирования. Затем растворитель упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **27c** представляло собой аморфный фиолетовый краситель (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 40%, 219 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, разбавленный образец (C ~ 10 mg/мл), 25°C): δ 8.70 (s, 1H [-OH]), 8.53 (br. d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (br. d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (br. d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (br. t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (br. t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 6.76 (br. d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (br. m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.15 (br. s, 2H), 2.60 (br. m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CD₃OD, -40°C): δ 176.4, 172.5, 171.4, 156.2, 141.1, 137.8, 128.5, наложившиеся сигналы: (127.2, 127.0), наложившиеся сигналы: (124.4,

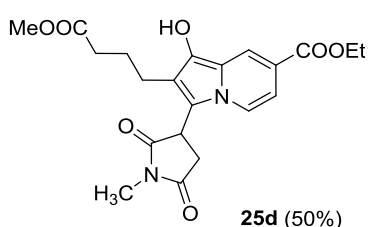
124.3 124.2), 121.0, 116.3, 113.0, 112.0, 81.1, 52.7, ~ 48.7 (br., перекрыт с CD₃OD), [43.0, 41.9], 34.6, 34.4, 28.5, 24.2.

TCX: $R_f \sim 0.70$ (гексан/EtOAc (3:7)); фиолетовое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 548.0 (M^+), 491.9 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 447.9 ($M^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для C₃₀H₃₄N₃O₇ 548.2397; Найдено: 548.2379.

1-Гидрокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (25d); (типовая методика)



Метилловый эфир 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-масляной кислоты **4b** (1 ммоль, 176 mg), *N*-метилмалеимид (333 mg, 3 эквив.) и H₂O (90 мкл, 5 эквив.) растворили в HFIP (5 мл) и реакционный сосуд

герметично закрыли септой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 минут, параллельно вакуумируя и сбрасывая вакуум аргонем (3 раза). Затем раствор этилизоникотината (182 mg, 1.2 эквив.) в HFIP (1 мл) медленно добавили в реакционную смесь с помощью шприца при перемешивании. По истечении 8 часов реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении, сбрасывая вакуум аргонем. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 70% MeCN (20 мин; $t_R \sim 10$ мин). Объединенные целевые фракции сконцентрировали при пониженном давлении, упарив основной объем MeCN, и продукт экстрагировали EtOAc при минимальном контакте с воздухом (в атмосфере аргона). Растворитель упарили, получив соединение **25d** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 50%, 208 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 30°C): δ 8.13 (br. s, 1H), 7.35 (br. d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (br. d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.69 (br. dd, $^3J \sim 10$ Hz, 6 Hz, 2H), 4.25 (br. q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 18.2, 9.7$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 18.2, 6.2$ Hz,

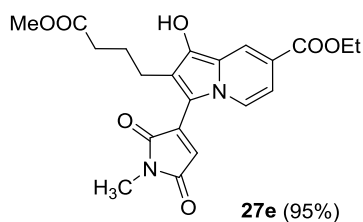
1H), 2.55 (br. t, $^3J \sim 7$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CD_3OD , 30°C): δ 178.3, 177.4, 175.8, 169.9, 138.7, 121.8, 120.9, 120.5, 118.7, 117.8, 115.0, 109.6, 61.7, 52.0, 38.5, 34.6, 34.1, 26.5, 25.5, 23.4, 14.7.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 416.9 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$ 417.1662; Найдено: 417.1655.

1-Гидрокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (27e)



Продукт был получен из 1-гидрокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этилового эфира **25d** (83 mg, 0.2 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для **27a**. Полученное соединение представляло собой аморфный фиолетовый краситель (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 95%, 80 mg.

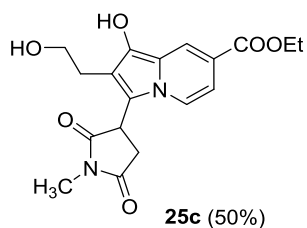
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 30°C): δ 9.28 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.79 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 30°C): δ 173.1, 170.5, 169.5, 164.8, 138.5, 135.4, 124.9, 124.6, 122.1, 119.7, 119.7 (перекрыт), 117.0, 112.6, 108.2, 60.5, 51.1, 32.8, 24.8, 23.7, 22.3, 14.2.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 414.9 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ 415.1506; Найдено: 415.1487.

1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (25c)



Продукт был получен из *трет*-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилана **4c** (234 mg, 1 ммоль), H₂O (72 мкл, 4 эквив.), *N*-метилмалеимида (222 mg, 2 эквив.) и этилизоникотината (200 mg, 1.3 эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **25d**. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 20 до 60% MeCN (20 мин; *t_R* ~ 8 мин) получив соединение **25c** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 50%, 180 mg.

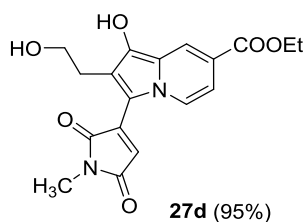
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 30°C): δ 9.08 (s, 1H [-OH]), 8.22 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 17.9, 6.2 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 30°C): δ 176.1, 175.4, 165.2, 137.6, 120.5, 120.1, 117.8, 117.6, 114.5, 112.51, 107.8, 60.6, 59.9, 36.8, 33.8, 26.6, 24.7, 14.1.

MS: Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 360.9 (M⁺).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₈H₂₁N₂O₆ 361.1400; Найдено: 361.1390.

1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (27d)



Продукт был получен из 1-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этилового эфира **25c** (180 mg, 0.5

ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для **27a**. Полученное соединение **27d** представляло собой аморфный фиолетовый краситель (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 95%, 170 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C): δ 9.34 (s, 1H [-OH]), 8.20 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (br. s, 1H [-OH]), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 30°C): δ 170.6, 169.6, 164.8, 138.8, 135.6, 124.9, 124.6, 122.0, 119.6, 117.86, 116.9, 113.3, 108.1, 60.7, 60.5, 27.1, 23.7, 14.2.

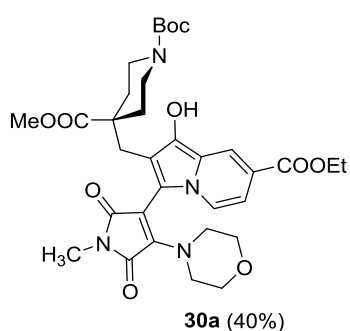
ТСХ: R_f ~ 0.55 (EtOAc); фиолетовое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 359.0 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{18}H_{19}N_2O_6$ 359.1244; Найдено: 359.1232.

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (30a)

Метод А



1-Гидрокси-2-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **27a** (114 mg, 0.2 ммоль) растворили в MeCN (5 мл) и добавили морфолин (30 mg, 1.7 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 20 минут, пока фиолетовый цвет не изменился на коричневый (образование аддукта **30a** {**27a**+морфолин}, MW=656). Затем реакционную смесь нагревали на масляной бане до 60°C в течение 3 часов при доступе воздуха, контролируя реакцию по LC-MS. При этом протекало дегидрирование первоначального аддукта, и цвет раствора постепенно изменялся на красно-оранжевый. (Альтернативно,

дегидрирование можно проводить, перемешивая реакционную смесь на воздухе при комнатной температуре в течение 18 часов). Затем, реакционную смесь разбавили EtOAc (15 мл) и промыли насыщенным водным NaCl (20 мл). Растворитель упарили, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 70% MeCN (20 мин; $t_R \sim 13$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **30a** представляло собой красно-оранжевое аморфное вещество (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 40%, 52 mg.

Метод В

1-Гидрокси-2-(*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **25a** (114 mg, 0.2 ммоль) растворили в MeCN (5 мл) и добавили морфолин (23 mg, 1.3 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 часов, контролируя реакцию по LC-MS. Продукт **30a** выделяли аналогично, как в методе А. Выход 40%, 52 mg.

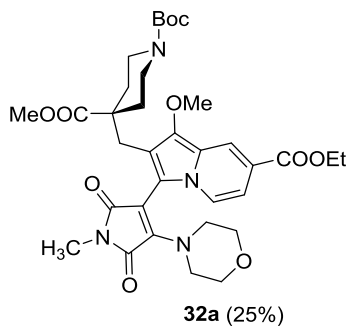
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 + TFA (10мкл), разбавленный образец ($C \sim 10$ mg/мл), 30°C): δ 9.11 (s, 1H [-OH] – in pure DMSO- d_6), 8.24 (br. m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.26 (br. q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.90 – 3.00 (br. signal, 8H [-morpholine ring]), 3.72 (br. m, $^2J \sim 13$ Hz, 2H), 3.53 (br. s, 3H), 2.92 (br. s, 3H), 2.90 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.70 (br. m, 2H), 1.93 (br. m, $^2J \sim 13$ Hz, 2H), 1.78 (br. m, $^2J \sim 13$ Hz, 2H), 1.36 (br. m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (br. t, $J = 7.0$ Hz, 3H). (^1H ЯМР спектр притерпел сильные уширения по всему диапазону при повышении концентрации образца ($C > 10$ mg/мл)).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, различные условия): Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **30a** оно было O-метилировано (см. далее **32a**).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 655.0 (M^+), 491.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 598.9 ($\text{M}^+ - \text{Вос}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{33}H_{43}N_4O_{10}$ 655.2980; Найдено: 655.2965.

4-[7-Этоксикарбонил-1-метокси-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**32a**); (типовая методика)



4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **30a** (130 mg, 0.2 ммоль) растворили в DMF (2 мл), охладили до 0°C и добавили MeI (43 mg, 1.5 эквив.) при перемешивании. Затем добавили NaN (60% в минеральном масле) (12 mg, 1.5 эквив.). После 2 – 5 минут регистрировалась полная конверсия **30a** согласно LC-MS. Реакцию немедленно погасили, вылив смесь в ледяную воду (10 мл) и проэкстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Растворитель упарили при пониженном давлении, и продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (1:1) в качестве элюента. Полученное соединение **32a** представляло собой красно-оранжевое твёрдое вещество. Выход 25%, 33 mg.

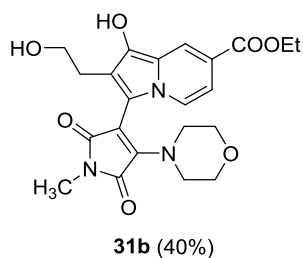
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 8.08 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (m, 4H), 3.42 (br. m, 4H), 2.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.77 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.69 (br. m, 2J ~ 13 Hz, 2H), 1.91 (m, 2J ~ 13 Hz, 1H), 1.80 (m, 2J ~ 13 Hz, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 174.4, 168.9, 166.5, 164.9, 153.8, 146.2, 140.9, 123.2, 120.1, 119.2, 117.0, 116.0, 113.0, 108.3, 90.6, 78.4, 66.1, 61.9, 60.2, 51.4, 47.0, 46.1, 40.7 (br.), [33.1, 32.0], 33.0, 27.9, 23.4, 14.0.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 612.9 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 569.0 ($M^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{34}H_{45}N_4O_{10}$ 669.3136; Найдено: 669.3132.

1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (31b)



1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **27d** (72 mg, 0.2 ммоль) растворили в THF (3 мл) и добавили морфолин (26 mg, 1.5 эквив.) при -20°C .

Реакционную смесь оставили при -18°C на 18 часов. При этом фиолетовый цвет смеси, обусловленный исходным соединением **27d**, изменялся на коричневый и, согласно LC-MS, наблюдалась $\sim 90\%$ конверсия **27d** в его аддукт с морфолином ($MW=445$, LC-MS контроль). Затем реакционную смесь перемешивали на воздухе 3 часа при комнатной температуре для протекания дегидрирования (цвет раствора приобретал красно-оранжевую окраску). Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме и выделяли продукт посредством HPLC с градиентным элюированием от 15 до 60% MeCN (20 мин; $t_R \sim 9$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении (при $t < 45^{\circ}\text{C}$). Полученное соединение **31b** представляло собой красно-оранжевое аморфное вещество. (Альтернативно, **31b** может быть получен в соответствии с процедурой, описанной для **32a**; продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 40%, 35 mg.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 30°C): δ 8.19 (br. m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.61 – 3.27 (br. m, 8H [-morpholine ring]), 2.91 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

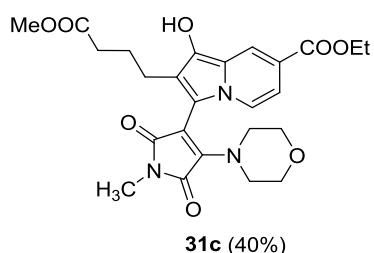
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 30°C): δ 169.7, 166.7, 165.4, 146.6, 137.8, 122.2, 120.4, 118.5, 116.2, 113.2, 112.8, 107.6, 90.7, 66.2, 60.6, 60.1, 47.1, 27.5, 23.7, 14.4.

TCX: $R_f \sim 0.56$ (MeOH/EtOAc (1:9)); оранжевое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 443.9 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{22}H_{26}N_3O_7$ 444.1771; Найдено: 444.1778.

1-Гидрокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (31c)



1-Гидрокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **27e** (70 mg, 0.17 ммоль) растворили в MeCN (5 мл) и добавили морфолин (25 mg, 1.7 эквив.). Реакционную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре, при этом фиолетовый цвет, обусловленный исходным субстратом **27e**, изменялся на оранжево-красный. Реакцию контролировали по LC-MS, и по завершению дегидрирования аддукта {**27e**+морфолин} смесь сконцентрировали при пониженном давлении и выделяли продукт **31c** посредством HPLC с градиентным элюированием от 20 до 65% MeCN (20 мин; $t_R \sim 12$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **31c** представляло собой красно-оранжевое аморфное вещество (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 40%, 35 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ + HCl_{aq} (10мкл), разбавленный образец ($C \sim 5$ mg/мл), 30°C): δ 9.06 (br. s, 1H [-OH] – in pure $\text{DMSO-}d_6$), 8.22 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.53 – 3.20 (br. signal, 6H [-morpholine ring]), 3.40 – 3.24 (br. signal, 2H [-morpholine ring]), 2.92 (br. s, 3H), 2.57 (br. signal, 2H), 2.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

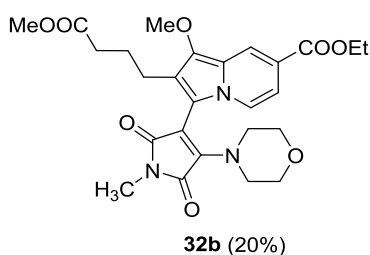
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, различные условия): Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **31c** оно было O-метилировано (см. далее **32b**).

ТСХ: $R_f \sim 0.50$ (EtOAc); оранжевое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 499.9 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_8$ 500.2033; Найдено: 500.2006.

1-Метокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (32b)



Продукт был получен из 1-гидрокси-2-(3-метоксикарбонилпропил)-3-(1-метил-4-морфолин-4-ил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этилового эфира **31c** (50 mg, 0.1 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для **32a**. Полученное соединение **32b** представляло собой красно-оранжевое твёрдое вещество. Выход 20%, 10 mg.

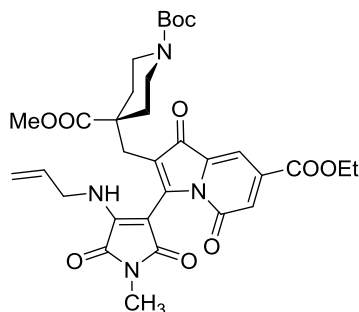
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 50°C): δ 8.10 (dd, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.56 – 3.45 (m, 6H [*morpholine ring*]), 3.45 – 3.34 (m, 2H [*morpholine ring*]), 2.95 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.83 (m, $^3J \sim 7.2$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 175.7, 172.1, 168.1, 167.6, 148.2, 142.0, 123.7, 123.5, 123.1, 120.8, 117.9, 113.4, 109.9, 92.3, 67.9, 63.3, 62.0, 52.0, 48.9, 34.0, 26.2, 24.2, 24.0, 14.7.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 514.0 (M^+).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8$ 514.2190; Найдено: 514.2196.

4-((3-(4-(аллиламино)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-7-(этоксикарбонил)-1,5-диоксо-1,5-дигидроиндолизин-2-ил)метил)-N-Вос-метоксикарбонилпиперидин (35)



35 (20%)

1-Гидрокси-2-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты

этиловый эфир **27a** (114 mg, 0.2 ммоль) растворили в THF (20 мл) и добавили аллиламин (34 mg, 3 эквив.).

Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часа при доступе воздуха, при этом фиолетовая окраска исходного **27a** постепенно исчезала. При LC-MS мониторинге реакции наблюдалось селективное образование продукта присоединения аллиламина (**30b**, MW=626) и дальнейшее дегидрирование **30b** до **31d** (MW=624). После выдерживании реакционной массы (без перемешивания) в течение 3-х дней наблюдалось возникновение синего окрашивания раствора, сменяющееся впоследствии тёмно-желтым. На данном этапе в спектре LC-MS наблюдалось образование продукта **35**, который выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя EtOAc в качестве элюента. Соединение **35** было получено в виде стабильного твёрдого вещества оранжевого цвета. Выход 20%, 26 mg.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 70°C): δ 8.30 (br. t, J = 6.5 Hz, 1H [NH]), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.00 (m, 1H+1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆, 70°C): δ 183.9, 173.6, 167.9, 165.3, 162.6, 155.7, 153.6, 151.2, 151.0, 145.4, 139.2, 134.6, 133.3, 131.5, 121.9, 116.2, 104.3, 78.3, 61.8, 51.3, 45.3, 45.2, 40.5, [32.6, 32.1], 31.2, 27.7, 23.4, 13.4.

¹⁵N ЯМР (30 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 177.8 (indolizine N), 136.9 (maleimide N), 99.5 (allylamine N), 86.9 (piperidine N).

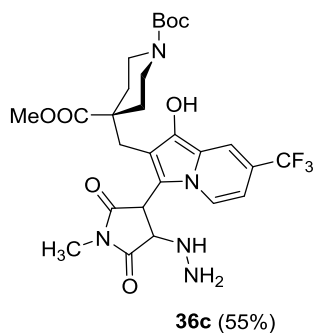
MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 639.0 (M⁺), 583.0 (M⁺ - *t*-Bu), 539.0 (M⁺ - Boc); *t*_R ~ 2.5 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₃₂H₃₉N₄O₁₀ 639.2667; Найдено: 639.2658.

Комментарий: В отдельном эксперименте 3-(4-(Аллиламино)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)-7-(этоксикарбонил)-1-гидроксииндолизин-2-илметил)-4-*N*-Бос-метоксикарбонилпиперидин **31d** был выделен посредством HPLC, однако драматическое уширение линий не позволяло охарактеризовать интермедиат спектроскопией ЯМР.

MS (**31d**): Agilent 1100 (APCI) *m/z*: 625.0 (M⁺), 568.9 (M⁺ - *t*-Bu), 524.9 (M⁺ - Boc); *t*_R ~ 3.5 мин.

4-[3-(4-Гидразино-1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-1-гидрокси-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (**36c**);
(типовая методика)



4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин **27b** (113 mg, 0.2 ммоль) растворили в MeCN (5 мл) и добавили гидразин гидрат (50 мкл, 5 эквив.) при комнатной температуре и перемешивании.

После 1 мин. фиолетовый цвет исходного субстрата **27b** изменился на коричнево-жёлтый, и реакция была остановлена добавкой насыщенного водного NaCl (10 мл). Сырой продукт проэкстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Растворители упарили при пониженном давлении и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, используя EtOAc в качестве элюента. Продукт **36c** был получен в виде бледно-жёлтого аморфного вещества (следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 55%, 66 mg.

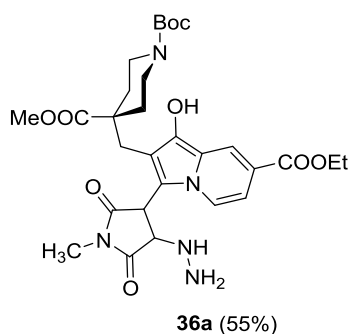
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C): δ 8.93 (s, 1H [-OH]), 7.87 (br. m, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (br. s, 1H [-NH]), 3.91 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.93 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.65 (br. m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

ТСХ: R_f ~ 0.35 (EtOAc); проявители: UV (365 nm, голубое пятно); на воздухе пятно постепенно становится фиолетовым (vis.), водн. KMnO_4 .

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 597.9 (M^+), 541.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$ 598.2489; Найдено: 598.2481.

4-[7-Этоксикарбонил-3-(4-гидразино-1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-1-гидроксииндолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (36a)



Продукт был получен из 1-гидрокси-2-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этилового эфира **27a** (114 mg, 0.2 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для **36c**.

Целевой продукт выделяли с продукт с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , используя EtOAc/MeOH (9:1) в качестве элюента. Полученное соединение **36a** представляло собой жёлтое аморфное вещество (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 55%, 66 mg.

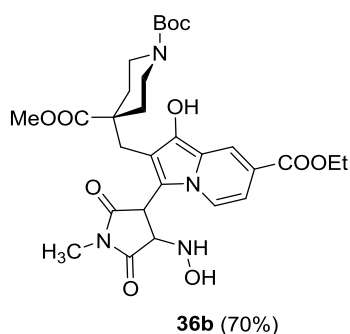
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.94 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.67 (br. m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 176.2, 174.6, 173.5, 165.2, 153.9, 138.0, 121.1, 120.9, 117.9, 116.8, 114.0, 112.7, 108.1, 78.6, 63.0, 60.0, 51.8, 46.7, 41.2 (br.), 41.1, 32.7, 32.4, 28.0, 24.8, 14.3.

^{15}N ЯМР (30 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 169.6 (maleimide N), 167.2 (indolizine N), 86.0 (piperidine N), 57.7 (hydrazine –NH–).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_9$ 602.2827; Найдено: 602.2802.

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(4-гидроксиламино-1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-2-илметил]-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (36b)



1-Гидрокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **27a** (0.3 ммоль, 170 mg) растворили в THF (10 мл) и добавили раствор NH_2OH (приготовленный из $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$ (320 mg, 4.5 ммоль, 15 эквив.), NaHCO_3 (380 mg, 4.5 ммоль, 15 эквив.) и H_2O (1 мл)). Реакционную смесь перемешивали при 35–40°C в течение 7 часов в атмосфере аргона, контролируя присоединение гидросиламина по LC-MS. В ходе реакции фиолетовая окраска, обусловленная субстратом **27a** изменялась на тёмно-желтую. Органический слой декантировали и растворитель упарили при пониженном давлении, минимизируя контакт с воздухом. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 70% MeCN (20 мин; $t_R \sim 9$ мин.). Объединенные целевые фракции сконцентрировали при пониженном давлении, упарив основной объем MeCN, и продукт экстрагировали EtOAc (в атмосфере аргона). Растворитель упарили, получив соединение **36b** в виде тёмно-жёлтого аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 70%, 120 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 8.97 (br. s, 1H [-OH]), 8.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H [-OH]), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (br. s, 1H [-NH]), 4.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), [1.53 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)], 1.37 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

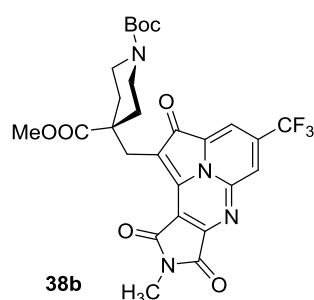
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.7, 174.6, 173.4, 165.2, 153.9, 138.1, 121.0, 121.0 (перекрыт), 118.0, 116.5, 114.1, 112.8, 108.2, 78.6, 63.3, 60.1, 51.8, 46.7, 41.0 (br.), 40.3, 32.6, [32.6, 32.3], 28.0, 25.1, 14.3.

ТСХ: $R_f \sim 0.50$ (EtOAc); жёлтое пятно (vis), постепенно приобретающее фиолетовую окраску на воздухе.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 603.2667; Найдено: 602.2647.

4-(8-Метил-2,7,9-триоксо-4-трифторметил-2,7,8,9-тетрагидро-6,8,9с-триазаацетилпиперидин-1-илметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**38b**)

Метод А (из гидразиносукцинимидов):



4-[3-(4-Гидразино-1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-1-гидрокси-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **36с** (60 mg, 0.1 ммоль)

растворили в MeCN (10 мл) и снабдили колбу холодильником Либиха. Реакционную смесь перемешивали с нагреванием на масляной бане при 60°C в течение 48 часов при доступе воздуха. Реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении, и продукты выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 30 до 70% MeCN (20 мин; t_R (**38b**) $\sim$ 13 мин, t_R (**27b**) $\sim$ 16 мин). Целевые фракции были объединены и растворители упарены в вакууме, получив соединение **38b** в виде красно-

фиолетового твёрдого вещества, и малеимид **27b**. Выход (**38b**) = 40%, 23 mg. Выход (**27b**) = 40%, 22 mg.

Метод В (из малеимидов):

4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **27b** (57 mg, 0.1 ммоль) растворили в MeCN (5 мл) и добавили раствор NH₂OH (приготовленный из NH₂OH×HCl (71 mg, 1 ммоль, 10 эквив.), NaHCO₃ (84 mg, 1 ммоль, 10 эквив.) и H₂O (0.5 мл)). Реакционную смесь перемешивали с нагреванием на масляной бане при 35–40°C в течение 7 часов, контролируя образование аддукта {**27b** + NH₂OH} по LC-MS. Затем тёмно-жёлтый органический слой декантировали, отделив от водной фазы, содержащей избыток гидроксилamina*. Водная фаза была дополнительно промыта EtOAc (5 мл) и объединенные органические фазы перемешивали при 60°C и доступе воздуха 5 часов. В течение указанного времени возникала красно-фиолетовая окраска реакционной смеси, обусловленная продуктами **38b** и **27b**. Затем смесь сконцентрировали при пониженном давлении и продукты выделяли с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc в качестве элюента, получив соединение **38b** в виде красно-фиолетового твёрдого вещества, и исходный малеимид **27b**. Выход (**38b**) 40%, 23 mg. Выход (**27b**) 40%, 22 mg.

*Если пропустить стадию отделения избытка NH₂OH, единствнным продуктом реакции является соединение **38b**. Выход (**38b**) 65%, 37 mg.

Метод С (из сукцинимидов):

4-[1-Гидрокси-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-7-трифторметилиндолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **25b** (57 mg, 0.1 ммоль) растворили в MeCN (5 мл). Добавили NH₂OH×HCl (71 mg, 10 эквив.), NaHCO₃ (84 mg, 10 эквив.) и H₂O (0.4 мл) и снабдили колбу холодильником Либиха. Реакционную смесь перемешивали с нагреванием на масляной бане при 60°C в течение 15 часов, после чего сконцентрировали при

пониженном давлении. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 70% MeCN (20 мин; $t_R \sim 11$ мин.). Альтернативно, может быть использована хроматография на SiO_2 , с EtOAc в качестве элюента. Целевые фракции были объединены и растворители упарены в вакууме. Полученный продукт **38b** представлял собой красно-фиолетовое твёрдое вещество. Выход 40%, 23 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 50°C): δ 8.71 (br. m, 1H), 8.50 (br. d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (br. m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.48 (td, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

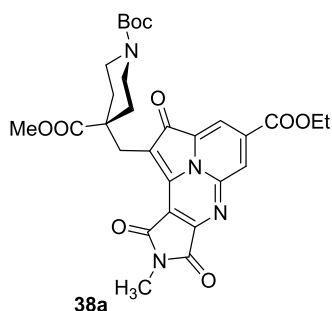
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CD_3OD , 30°C): δ 180.5, 176.9, 167.1, 166.7, 156.7, 156.6, 149.6, 149.4, 142.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.7$ Hz), 139.7, 129.25 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 123.27 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274.1$ Hz), 114.87 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 109.7, 104.7, 81.1, 52.8, 48.2, [43.1 (br.), 42.4 (br.)], 34.0 (br.), 33.2, 28.7, 24.6.

ТСХ: $R_f \sim 0.64$ (EtOAc); красно-фиолетовое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 576.9 (M^+), 520.8 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 476.9 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ 577.1910; Найдено: 577.1904.

*4-(4-Этоксикарбонил-8-метил-2,7,9-триоксо-2,7,8,9-тетрагидро-6,8,9с-
триазаациклопента[d]аценафтилен-1-илметил)-N-Вос-4-
метоксикарбонилпиперидин (38a)*



Продукт **38a** был получен из 4-[7-этоксикарбонил-3-(4-гидразино-1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-1-гидроксииндолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидина **36a** (60 mg, 0.1 ммоль) в соответствии с **Методом А**, описанном для соединения

38b. А так же, из 1-гидрокси-2-(N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой

кислоты этилового эфира **27a** (57 mg, 0.1 ммоль) в соответствии с **Методом В**, пропуская стадию отделения избытка NH_2OH .

Или из 1-гидрокси-2-(*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этилового эфира **25a** (57 mg, 0.1 ммоль) в соответствии с **Методом С**.

Продукты выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 70% MeCN (20 мин; t_R (**38a**) ~ 10 мин). Альтернативно, может быть использована хроматография на SiO_2 , с EtOAc в качестве элюента. Целевые фракции были объединены и растворители упарены в вакууме. Продукт **38a** представлял собой красно-фиолетовое твердое вещество. Выход (**Метод А**) 50%, 29 mg (**38a**), 40%, 23 mg (**27a**); Выход (**Метод В**) 65%, 38 mg (**38a**); Выход (**Метод С**) 40%, 23 mg (**38a**).

Метод D (из гидроксиланосукцинимидов, SiO_2 -промотируемый):

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(4-гидроксилано-1-метил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-индолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-

метоксикарбонилпиперидин **36b** (60 mg, 0.1 ммоль) растворили в DCM (1 мл) и добавили в раствор силикагель (SiO_2 ; Davsil, LC-60A, 40–63 микрон, 300 mg). Реакционную смесь оставили открытой при комнатной температуре, дав растворителю испариться. После 5–8 дней наблюдалась полная конверсия (LC-MS контроль) исходного соединения **36b**. Целевой продукт **38a** выделяли с помощью хроматографии на SiO_2 , используя EtOAc в качестве элюента. Растворитель из объединенных соответствующих фракций упарили в вакууме, получив соединение **38a** в виде красно-фиолетового твердого вещества. Выход 60%, 35 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 8.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

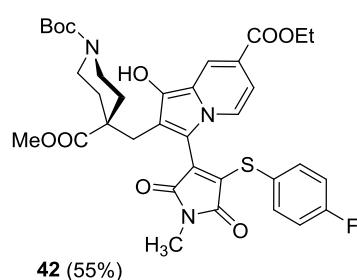
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 30°C): δ 178.6, 174.5, 165.8, 165.2, 162.4, 154.7, 154.0, 147.5, 147.4, 141.8, 136.8, 130.7, 115.9, 107.2, 101.9, 78.6, 62.9, 51.9, 46.4, 41.1 (br.), 32.2, 31.5, 28.0, 24.2, 13.9.

ТСХ: $R_f \sim 0.51$ (EtOAc); красно-фиолетовое пятно (vis).

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 580.9 (M^+), 524.9 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 480.9 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_9$ 581.2248; Найдено: 581.2244.

4-{7-Этоксикарбонил-3-[4-(4-фторфенилсульфанил)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]-1-гидроксииндолизин-2-илметил}-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (42)



1-Гидрокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **27a** (114 mg, 0.2 ммоль) растворили в MeCN (10 мл) и добавили 4-фтортиофенол (50 mg, 2 эквив.). Колбу

снабдили холодильником Либиха и нагревали реакционную смесь на масляной бане при 65°C в течение 24 часов при перемешивании и доступе воздуха. Затем смесь сконцентрировали при пониженном давлении, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 80% MeCN (20 мин; $t_R \sim 14$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **42** представляло собой аморфный сиреневый краситель. Выход 55%, 76 mg.

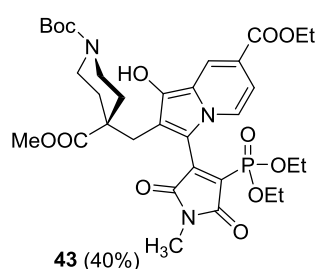
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 8.95 (br. s, 1H [-OH]), 8.14 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.66 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.81 (m, $^2J \sim 14$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 30°C): δ 174.6, 168.2, 167.8, 165.0, 162.0 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 247.5 Hz), 153.9, 138.8, 138.7, 133.4 (br.), 125.1, 123.4 (br.), 122.0, 120.1, 120.0, 115.2, 115.0, 114.1, 110.3, 107.9, 78.6, 60.3, 51.6, 46.5, 40.9 (br.), 33.0, [32.5, 32.3], 28.0, 24.2, 14.3.

MS: Agilent 1100 (APCI) m/z : 695.9 (M^+), 639.8 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$), 595.8 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_3\text{O}_9\text{S}$ 696.2392; Найдено: 696.2392.

4-{3-[4-(Диэтоксифосфорил)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]-7-этоксикарбонил-1-гидроксииндолизин-2-илметил}-N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин (**43**)



1-Гидрокси-2-(N-Бос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-илметил)-3-(1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир **27a** (171 mg, 0.3 ммоль) растворили в MeCN (5 мл) и добавили триэтилфосфит (75 mg, 1.5 эквив.) при перемешивании.

Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 65°C в течение 4 часов при перемешивании и доступе воздуха. После полной конверсии субстрата **27a**, (ТСХ контроль) растворитель упарили при пониженном давлении, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 30 до 70% MeCN (20 мин; $t_R \sim 13$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении. Полученное соединение **43** представляло собой аморфный синий краситель. Выход 40%, 85 mg.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.05–3.76 (m, 4H), 3.70 (br. m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.60 (br. m, 2H), 1.83 (br. m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.32 (t, 7.0 Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

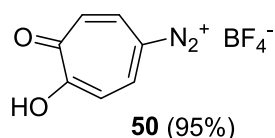
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ 174.5, 169.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz), 168.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 21.9$ Hz), 164.8, 153.8, 141.6, 139.5, 125.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 202.5$ Hz), 125.1, 122.5, 119.9, 117.4, 115.6, 112.8, 108.3, 78.6, 62.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 61.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz), 60.7, 51.8, 46.9, 41.2 (br.), 32.6, 32.5, 32.2, 28.0, 24.5, 15.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 15.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 14.3.

^{31}P ЯМР (121 МГц, DMSO- d_6 , 25°C) δ 5.56 (p, $^2J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz).

ТСХ: $R_f \sim 0.5$ (EtOAc); синее пятно (vis).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{P}$ 706.2742; Найдено: 706.2751.

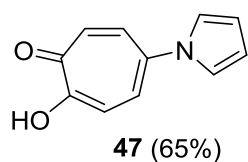
4-Гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триендиазония тетрафторборат (50)



5-Аминотрополон **46** (CAS# 7021-46-7) (274 mg, 2 ммоль) растворили в EtOH (10 мл) и добавили тетрафторборную кислоту (HBF_4 45% in water) (2 мл). Реакционную смесь охладили на бане вода/лёд и добавляли водный раствор NaNO_2 (276 mg, 2 эквив. в 0.4 мл H_2O) в течение 15-ти минут при перемешивании. Через 0.5 часа смесь разбавили Et_2O (120 мл) и перемешивали 15 мин. Образовавшийся осадок продукта отделили фильтрованием. Соединение **50** представляло собой светло-коричневый порошок. Выход 95%, 448 mg.

Характеристики соединения **50** соответствовали ранее опубликованным [140].

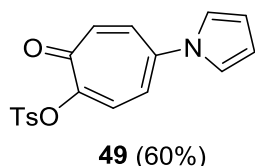
2-Гидрокси-5-пиррол-1-илциклогепта-2,4,6-триенон (5-пиррол-1-ил трополон) (47)



5-Аминотрополон **46** (CAS# 7021-46-7) (274 mg, 2 ммоль) растворили в диоксане (4 мл) и добавили 2,5-диметокситетрагидрофуран (265 mg, 1.2 эквив.). Затем добавили H_2O (180 мкл) и amberlyst-15 (100 mg), герметично закрыли реакционный сосуд и смесь нагревали на масляной бане (90°C) при перемешивании 5 часов. Затем amberlyst-15 был отфильтрован, и фильтрат сконцентрировали при пониженном

давлении. Остаток перекристаллизовывали из MeCN / Et₂O, получив целевой **47в** виде тёмно-жёлтых кристаллов. Выход 65%, 243 mg. Характеристики соединения **47** соответствовали ранее опубликованным [141].

2-Тозилокси-5-пиррол-1-илциклогепта-2,4,6-триенон (49)



5-Пиррол-1-ил трополон **47** (187 mg, 1 ммоль) растворили в смеси DCM/пиридин (1:1) (2 мл). Затем к раствору добавили тозил хлорид (250 mg, 1.3 эквив.) и перемешивали реакционную смесь 72 часа, периодически контролируя реакцию по LC-MS. После завершения, смесь разбавили 2М HCl (5 мл) и проэкстрагировали DCM (20 мл). Органический слой отделили и упарили растворитель при пониженном давлении. Продукт выделяли перекристаллизацией из MeCN / Et₂O, получив целевой **49** в виде тёмно-жёлтых кристаллов. Выход 60%, 205 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 7.85 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

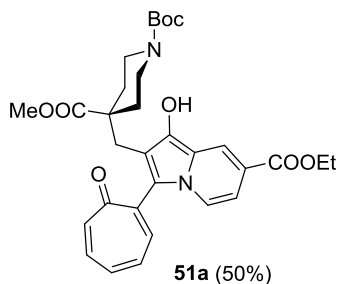
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 177.0, 150.7, 145.4, 144.2, 141.0, 133.0, 132.7, 129.8, 129.8 (перекрыт), 127.9, 120.0, 118.1, 112.1, 20.9.

т. пл. = 174–176°C.

LC-MS: *t*_R = 2.4 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₁₈H₁₆NO₄S 342.0800; Найдено: 342.0810.

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(7-оксоциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилтиперидин (51a)



4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотинат (75 mg, 0.5 ммоль, 1 эквив.), трополон тозилат **48** (CAS 38768-08-0) (152 mg, 1.1 эквив.) и H₂O (90 мкл, 10 эквив.) растворили в EtOH (7 мл). Реакционную смесь нагревали на масляной бане (70°C) в атмосфере аргона при перемешивании 24 часа, контролируя реакцию по LC-MS. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, минимизируя контакт с воздухом, остаток растворили в DCM (5 мл) и добавили насыщенный NaHCO₃ (1мл), Вос₂O (65 mg, 0.3 ммоль, 0.6 эквив.) и перемешивали 10 минут при комнатной температуре. После, органический слой отделили и сконцентрировали в вакууме. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 25 до 65% MeCN (20 мин; *t_R* ~ 17 мин.). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении, получив соединение **51a** в виде красно-фиолетового аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 50%, 140 mg.

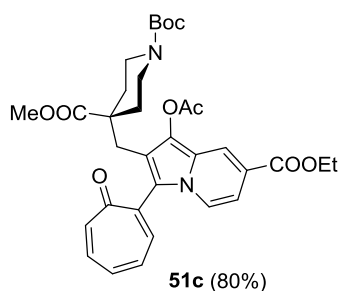
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 25°C): δ 8.50–6.00 (br. m-s, 8H), 4.3 (br. m, 2H), 3.71 (br. m, 2H), 3.48 (br. s, 3H), 2.64 (br. m, 2H), 1.93 (br. m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.29 (br. t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (br. m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР: Спектр не информативен вследствие уширения сигналов. Для характеристики соединения **51a** оно было *O*-ацетилировано (см. далее **51c**).

ТСХ: *R_f* = 0.50 (EtOAc); красное пятно (vis.), проявитель: водн. KMnO₄. LC-MS: *t_R* = 2.4 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [*M* + *H*]⁺ Вычислено для C₃₁H₃₇N₂O₈ 565.2550; Найдено: 565.2552.

4-[7-Этоксикарбонил -1-ацетокси-3-(7-оксоциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**51c**)



4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(7-оксоциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-*N*-Бос-4-

метоксикарбонилпиперидин **51a** (113 mg, 0.2 ммоль)

растворили в THF (4 мл) и добавили пиридин (150 мкл) и

Ac₂O (80мкл, 0.8 ммоль, 4 эквив.). Реакционную смесь

перемешивали 7 часов при комнатной температуре, контролируя реакцию по LC-MS. Затем смесь сконцентрировали при пониженном давлении, и продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 70% MeCN (20 мин, $t_R \sim 14$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении, получив **51c** в виде красно-оранжевого аморфного вещества. Выход 80%, 97 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 7.94 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 12.0, 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.58 (br. m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.80 (br. m, 2H), 2.56 (br. m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.76 (br. m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (br. m, 1H), 1.00 (br. m, 1H).

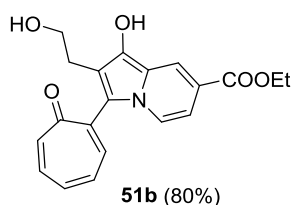
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 184.4, 174.3, 169.1, 164.9, 153.9, 141.7, 141.5, 141.4, 136.6, 136.1, 133.9, 129.4, 124.1, 123.4, 121.3, 118.9, 118.0, 115.8, 108.6, 78.7, 60.7, 52.0, 46.8, 41.0 (br.), 33.0, 31.6, 28.0, 20.6, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.50$ (EtOAc); красно-оранжевое пятно (vis.), проявитель: водн. KMnO₄.

LC-MS: $t_R = 2.5$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для C₃₃H₃₉N₂O₉ 607.2656; Найдено: 607.2649.

1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(7-оксоциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (**51b**)



Трет-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилан **4c** (1.5 ммоль, 350 mg), этилизоникотинат (228 mg, 1 эквив.), и H₂O (270 мкл, 10 эквив.) растворили в EtOH (15 мл) и добавили трополон тозилат **48** (CAS 38768-08-0) (415 mg, 1.0 эквив.). Реакционную смесь нагревали на масляной бане (70°C) в атмосфере аргона при перемешивании 24 часа, контролируя реакцию по LC-MS. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, минимизируя контакт с воздухом и продукт выделяли посредством HPLC (за 3 вкола) с градиентным элюированием от 20 до 60% MeCN (20 мин, $t_R \sim 10$ мин). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении, получив **51b** в виде красно-фиолетового аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 80%, 423 mg.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 9.20 (s, 1H [-OH]), 8.23 (br. m, 1H), 7.68 (br. m, 1H), 7.38 (br. m, 1H), 7.25 (br. m, 3H), 7.11 (br. m, 1H), 6.68 (br. m, 1H), 4.86 (br. s, 1H [-OH]), 4.27 (br. q, 2H), 3.52 (br. t, 2H), 2.66 (br. t, 2H), 1.31 (br. t, 3H).

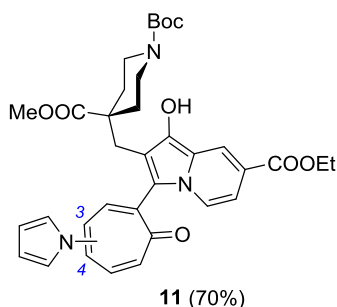
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 184.4, 165.3, 141.4, 140.9, 140.4, 137.9, 136.3, 135.3, 133.7, 122.9, 122.8, 120.1, 118.7, 114.4, 113.8, 107.3, 60.7, 60.2, 27.3, 14.4.

ТСХ: $R_f = 0.29$ (EtOAc); красное пятно (vis.). LC-MS: $t_R = 2.1$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Вычислено для C₂₀H₂₀NO₅ 354.1342; Найдено: 354.1338.

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(7-оксо-4/3-пиррол-1-илциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**52**), смесь региоизомеров (75/25%)

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (166 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотинат (75 mg, 0.5 ммоль, 1 эквив.), 2-тозилокси-5-пиррол-1-илциклогепта-2,4,6-триенон **49** (171 mg, 1.0 эквив.) и H₂O (90 мкл, 10



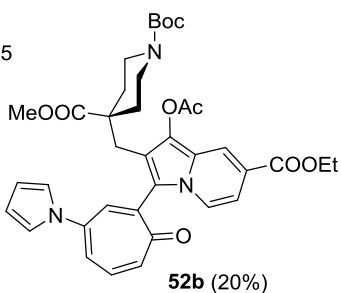
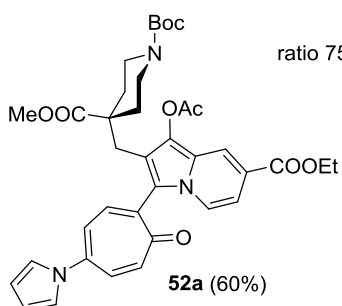
эквив.) растворили в EtOH (7 мл). Реакционную смесь нагревали на масляной бане (70°C) в атмосфере аргона при перемешивании 36 часов, контролируя реакцию по LC-MS. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, минимизируя контакт с воздухом, остаток растворили в

DCM (5 мл) и добавили насыщенный NaHCO₃ (1мл), Boc₂O (65 mg, 0.3 ммоль, 0.6 эквив.) и перемешивали 10 минут при комнатной температуре в атмосфере аргона. После, органический слой отделили и сконцентрировали в вакууме. Продукт выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 35 до 75% MeCN (20 мин; t_R ~ 16 мин.). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении, получив неразделимую смесь изомеров **52** в виде красно-фиолетового аморфного вещества (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 70%, 220 mg.

ТСХ: R_f = 0.56 (EtOAc); красное пятно (vis.), быстро блекнущее на воздухе.

¹H ЯМР и ¹³C{¹H} ЯМР: Спектры не информативны вследствие уширения сигналов. Для характеристики и разделения смеси изомеров **52**, они были О-ацетилированы (см. далее **52a** и **52b**).

4-[1-Ацетокси-7-этоксикарбонил-3-(7-оксо-4-пиррол-1-илциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**52a**) и 4-[1-Ацетокси-7-этоксикарбонил-3-(7-оксо-3-пиррол-1-илциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (**52b**)



Смесь региоизомеров **52** 4-[7-этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(7-оксо-4/3-пиррол-1-илциклогепта-1,3,5-триенил)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-

метоксикарбонилпиперидин (**52a/52b** = 75/25%) (189 mg, 0.3 ммоль) растворили в

THF (4 мл) и добавили пиридин (450 мкл) и As_2O (120 мкл, 1.2 ммоль, 4 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона 7 часов, контролируя реакцию по LC-MS. Затем смесь сконцентрировали в вакууме, и продукты выделяли посредством HPLC с градиентным элюированием от 40 до 70% MeCN (20 мин; t_R (**52a**, **52b**) $\sim$ 16 мин.). Растворители из объединенных целевых фракций упарили при пониженном давлении, получив **52a/52b** (75/25%) в виде красно-оранжевого твердого вещества. Выход (оба изомера) = 80%, 161 mg. Затем региоизомеры **52a**, **52b** разделяли с помощью хроматографии на SiO_2 , используя гексан/EtOAc 3:7 в качестве элюента, получив **52a** и **52b** в виде красно-оранжевых пен. Выход (**52a**) 60%, 121 mg; Выход (**52b**) 20%, 40 mg.

52a, основной региоизомер (75%):

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 7.94 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 13.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 0H), 7.56 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.39 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (br. m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (br. s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (br. m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C): δ 182.9, 174.3, 169.1, 164.9, 154.0, 144.7, 141.8, 141.4, 137.4, 132.1, 129.5, 124.2, 123.2, 121.4, 120.6, 120.1, 118.9, 118.0, 115.9, 112.5, 108.6, 78.6, 60.7, 52.0, 46.9, 41.1 (br.), 33.1, 31.5, 28.0, 20.6, 14.3.

ТСХ: $R_f = 0.60$ (гексан/EtOAc 3:7); оранжевое пятно (vis.). LC-MS: $t_R = 2.7$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_9$ 672.2922; Найдено: 672.2924.

52b, минорный региоизомер (25%):

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 7.93 (dd, $J = 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 11.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 11.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.4, 1.9$

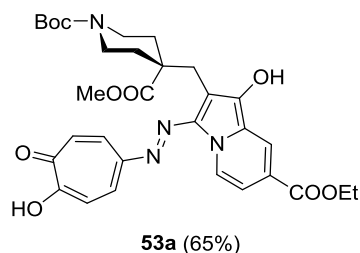
Hz, 1H), 6.32 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.62 (br. m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.82 (br. s, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.20 (br. m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 70°C): δ 182.9, 174.1, 168.3, 164.5, 153.6, 142.7, 141.0, 137.5, 137.1, 135.4, 129.3, 124.1, 123.6, 122.6, 121.3, 120.0, 118.5, 118.2, 115.9, 111.4, 108.3, 78.3, 60.2, 51.3, 46.4, 40.7, 32.9, 32.2, 27.7, 20.1, 13.8.

ТСХ: $R_f = 0.49$ (гексан/EtOAc 3:7); оранжевое пятно (vis.). LC-MS: $t_R = 2.7$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_9$ 672.2922; Найдено: 672.2931.

4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триенилазо)-индолизин-2-илметил]-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин (53a)



4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-N-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **4a** (100 mg, 0.3 ммоль) и 4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триендиазония тетрафторборат **50** (85 mg, 1.2 эквив.) поместили в

реакционную колбу. Этилизоникотинат (46 mg, 1 эквив.) и H_2O (54 мкл, 10 эквив.) растворили в HFIP (2 мл) в отдельной колбе, и затем этот раствор добавили в реакционную колбу (содержащую **4a** и **50**) при перемешивании в атмосфере аргона. Спустя 2 часа растворитель упарили при пониженном давлении, и остаток промыли Et_2O (5 мл), H_2O (1 мл) и кристаллизовали из смеси Et_2O / MeCN. Полученный продукт **53a** представлял собой насыщенный синий краситель. Продукт не растворим в CCl_4 . Выход 65%, 119 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 10.20 (br. s, 1H [-OH]), 9.85 (br. s, 1H [-OH]), 9.40 (br. s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (m, $^3J \sim 11.6$ Hz, 2H), 7.30 (m, $^3J \sim 11.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.78 (br. m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (br. m, 2H), 2.01 (br. m, 2H), 1.49 (br. m, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.35 (s, 9H).

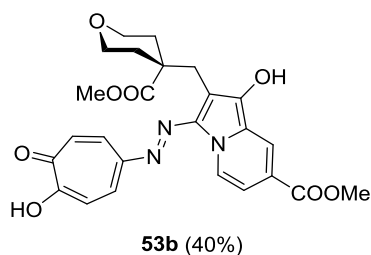
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.3, 170.8, 164.3, 154.0, 152.2, 141.8, 132.9, 130.4, 124.8, 124.4, 121.7, 119.2, 112.7, 112.7 (перекрыт), 78.6, 61.1, 51.8, 47.2, 41.1 (br.), 32.8, 32.5, 28.0, 14.2.

ТСХ: R_f = 0.40 (EtOAc/MeOH/DCM/AcOH 60:20:20:1); синее пятно (vis.).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 609; t_R ~ 2.5 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_9$ 609.2561; Найдено: 609.2550.

Метил (E)-1-гидрокси-3-((4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триен-1-ил)дiazенил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)индолизин-7-карбоксилат (53b)



Продукт был получен из 4-(3,3-дифторциклопроп-1-енилметил)-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метилового эфира **4d** (70 mg, 0.3 mmol) и 4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триендiazония тетрафторбората

50 (85 mg, 1.2 эквив.) в соответствии с процедурой, описанной для **53a**. Выход 40%, 60 mg.

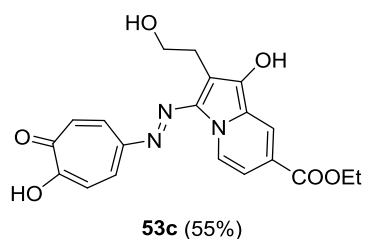
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.75 (br. s, 1H [-OH]), 9.44 (br. s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (m, 2J $\approx$ 12 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.19 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 1.99 (m, 2J $\approx$ 14 Hz, 2H), 1.66 (ddd, J = 13.5, 11.6, 4.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.5, 170.9, 164.8, 152.1, 141.8, 133.0, 130.4, 124.7, 124.4, 121.4, 119.3, 112.6, 112.6 (перекрыт), 64.7, 52.3, 51.7, 46.5, 33.7, 32.7.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 496; t_R ~ 2.4 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8$ 496.1715; Найдено: 496.1708.

1-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3-(4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триенилазо)-индолизин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (53с)



Трет-бутил-[2-(3,3-дифторциклопроп-1-енил)-этокси]-диметилсилан **4с** (0.5 ммоль, 117 mg) и 4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триендиазония тетрафторборат **50** (118 mg, 1.0 эквив.) поместили в реакционную колбу. Этилизоникотинат (76 mg, 1 эквив.) и H₂O (90 мкл, 10 эквив.) растворили в HFIP (2 мл) в отдельной колбе, и затем этот раствор добавили в реакционную колбу (содержащую **4с** и **50**) при перемешивании в атмосфере аргона. Спустя 2 часа растворитель упарили при пониженном давлении, и остаток разбавили EtOAc (4 мл) и образовавшийся осадок отфильтровали и дополнительно промыли на фильтре хлороформом (2 мл), водой (1мл) и в конце диэтиловым эфиром (2 мл) и высушили на воздухе. Полученное соединение **53с** представляло собой тёмно-синий кристаллический краситель. Продукт растворим в THF. Выход 55%, 110 mg.

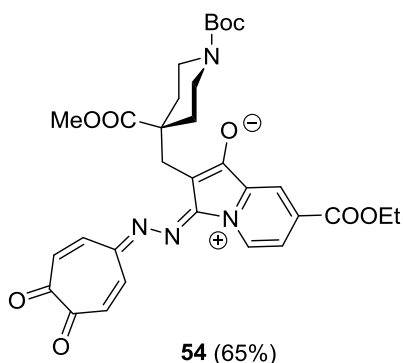
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 9.87 (br. s, 1H [-OH] – наблюдается при 25°C), 9.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (m, ³*J* ~ 11.8 Hz, 2H), 7.34 (m, ³*J* ~ 11.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 170.3, 164.5, 153.0, 141.7, 133.5, 130.54, 126.0, 124.7, 124.7 (перекрыт), 122.7, 118.9, 112.7, 112.7 (перекрыт), 61.2, 60.8, 27.3, 14.3.

ТСХ: R_f = 0.40 (MeOH); синее пятно (vis.). LC-MS: t_R = 2.4 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₀H₂₀N₃O₆ 398.1352; Найдено: 398.1350.

(E)-2-((*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)метил)-3-((4,5-диоксоциклогепта-2,6-диен-1-илиден)гидразоно)-7-(этоксикарбонил)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олат (**54**)



4-[7-Этоксикарбонил-1-гидрокси-3-(4-гидрокси-5-оксоциклогепта-1,3,6-триенилазо)-индолизин-2-илметил]-*N*-Вос-4-метоксикарбонилпиперидин **53a**

(0.2 ммоль, 122 mg) растворили в THF (15 мл) и медленно добавили раствор диацетоксийодбензола (DAIB) (64 mg, 1 эквив.) в THF (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Спустя 5 минут характеристичный синий цвет исходного соединения **53a** пропал и растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси H₂O (0.2 мл) и Et₂O (3 мл). Осадок собрали фильтрованием, получив **54** в виде чёрного твёрдого вещества. Выход 65%, 80 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 9.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 13.0, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 12.8, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 186.0, 184.1, 176.1, 175.1, 161.4, 159.4, 155.2, 154.8, 147.9, 143.9, 142.5, 133.6 (br.), 129.4, 128.71, 125.6, 125.6 (перекрывает), 118.3, 97.9, 79.4, 63.9, 51.8, 47.9, 41.5 (br.), 33.4, 32.2, 28.4, 14.1.

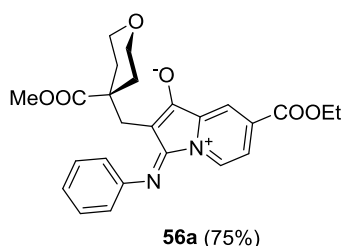
ТСХ: R_f = 0.27 (EtOAc); тёмно-зелёное пятно (vis.). LC-MS: t_R = 2.4 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₃₁H₃₅N₄O₉ 607.2405; Найдено: 607.2412.

Общая процедура III (синтез 3-(арилимино)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олатов **56a–56z**).

4-(3,3-Дифторциклопроп-1-енилметил)-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метиловый эфир **4d** (116 mg, 0.5 ммоль) и H₂O (100 мкл) растворили в HFIP (2.0 мл) при перемешивании. Смесь охладил на бане лёд/вода и добавили соответствующий пиридин (0.6 ммоль, 1.2 эквив.) в атмосфере аргона. Затем добавили соответствующий анилин (1 ммоль, 2.0 эквив.) и прикапали раствор NaIO₃ (297 mg, 3.0 эквив.) в H₂O (4.0 мл) при перемешивании. Температура реакционной смеси была постепенно доведена до комнатной. Перемешивание продолжали еще 2–18 часов при доступе воздуха. Затем реакционную смесь разбавили DCM/H₂O (1:1), (20 мл), отделили органический слой и растворитель упарили при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc/MeOH (9:1) в качестве элюента, или посредством HPLC, используя градиентное элюирование. Соответствующие полученные (*E*)-3-(арилимино)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олаты представляли собой тёмно-синие (или тёмно-зелёные) твердые вещества.

(E)-7-(этоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олат (**56a**)



Продукт **56a** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (91 mg, 1.2 эквив.), и анилина (93 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход

75%, 170 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 9.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.47 (q, *J* =

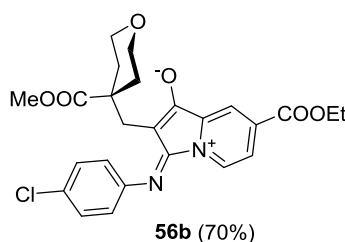
7.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (td, $J = 12.8, 4.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.9, 174.0, 162.4, 153.2, 147.0, 146.8, 145.3, 133.9, 128.5, 125.0, 123.4, 122.1, 115.2, 89.4, 64.6, 63.0, 51.8, 46.2, 32.9, 32.4, 13.9.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 451; $t_R \sim 2.2$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ 451.1865; Найдено: 451.1875.

(E)-3-((4-хлорфенил)имино)-7-(этоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат
(56b)



Продукт **56b** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (91 mg, 1.2 эквив.), и 4-хлоранилина (127 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 70%, 170 mg.

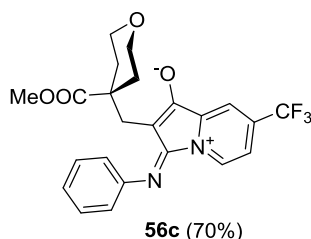
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 6.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.59 (m, $^2J \sim 13.4$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.08 (td, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.6, 174.1, 162.1, 153.4, 147.0, 145.6, 144.8, 133.7, 128.1, 126.9, 124.8, 123.5, 115.0, 89.2, 64.4, 62.7, 51.3, 46.2, 32.8, 32.0, 13.6.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 485; $t_R \sim 2.3$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_6$ 485.1475; Найдено: 485.1484.

(E)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-7-(трифтомриметил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (56с)



Продукт **56с** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 4-трифтомриметилпиридина (88 mg, 1.2 эквив.), и анилина (93 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-сине-фиолетового твердого вещества. Выход 70%, 156 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.03 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$, 50°C): δ 9.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.19 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.12 (ddd, J = 13.5, 11.8, 4.6 Hz, 2H).

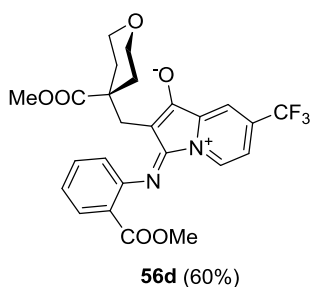
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.6, 173.2, 152.7, 146.5, 145.9, 145.7 (q, J = 34.6 Hz), 134.20, 128.20, 123.09, 121.9 (q, J = 3.4 Hz), 121.8, 121.4 (q, J = 275.3 Hz), 112.9 (q, J = 3.4 Hz), 89.5, 64.3, 51.3, 46.0, 32.7, 31.9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ -63.9.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 447; t_R ~ 2.2 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для C $_{23}$ H $_{22}$ F $_3$ N $_2$ O $_4$ 447.1527; Найдено: 447.1524.

(E)-3-((2-(метоксикарбонил)фенил)имино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-7-(трифтомриметил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (56d)



Продукт **56d** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 4-трифтомриметилпиридина (88 mg, 1.2 эквив.) и метил

антранилата (151 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 60%, 151 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.03 (td, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H).

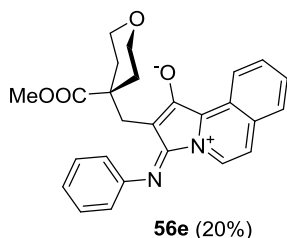
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): 174.7, 173.1, 165.9, 151.7, 146.8, 145.9 (q, J = 35.3 Hz), 145.9, 134.2, 131.9, 130.0, 122.9, 122.5, 122.3 (q, J = 4.1 Hz), 122.3, 121.4 (q, J = 274.9 Hz), 113.09 (q, J = 3.4 Hz), 89.6, 64.3, 51.5, 51.3, 45.8, 32.6, 31.8.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ -63.9.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 505; t_R ~ 2.1 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ 505.1582; Найдено: 505.1589.

(E)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-пирроло[2,1-а]изохинолин-4-ия-1-олат (**56e**)



Продукт **56e** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), изохинолина (77 mg, 1.2 эквив.) и анилина (93 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 20%, 43 mg.

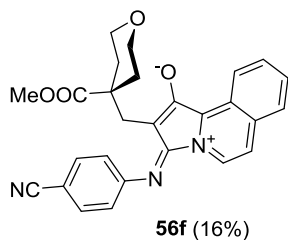
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.54 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H+1H), 8.10 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.07 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 176.0, 174.8, 153.8, 147.0, 143.5, 141.2, 135.9, 130.5, 128.4, 128.2, 127.3, 123.4, 123.1, 122.2, 121.8, 121.7, 88.8, 64.4, 51.3, 46.1, 32.8, 32.0.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 429; $t_R \sim 2.3$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{26}H_{25}N_2O_4$ 429.1810; Найдено: 429.1809.

(E)-3-((4-цианофенил)имино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-пирроло[2,1-*a*]изохинолин-4-ия-1-олат (**56f**)



Продукт **56f** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), изохинолина (77 mg, 1.2 эквив.) и 4-цианоанилина (118 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 16%,

36 mg.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 9.70 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.00 (m, 1H+1H), 7.86 (ddd, $J = 8.3, 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

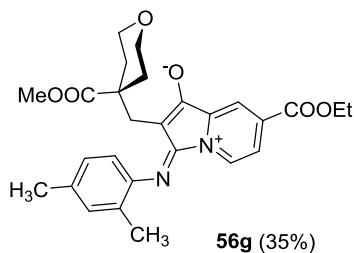
$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 177.4, 175.5, 154.6, 151.1, 144.5, 141.7, 136.7, 132.7, 131.0, 130.1, 126.9, 123.1, 122.8, 122.7, 121.9, 119.2, 106.5, 91.0, 65.5, 52.0, 47.0, 33.3, 32.5.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 253.2 (exocyclic imine), 206.0 (indolizinium N).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 454; $t_R \sim 2.3$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{27}H_{24}N_3O_4$ 454.1762; Найдено: 454.1769.

(E)-3-((2,4-диметилфенил)имино)-7-(этоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56g**)



Продукт **56g** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (91 mg, 1.2 эквив.) и 2,4-диметиланилина (121 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 35%, 83 mg.

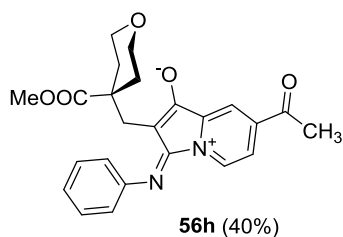
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.7, 173.1, 162.2, 152.0, 146.7, 145.4, 142.5, 133.4, 132.1, 130.4, 129.3, 125.8, 124.4, 120.8, 115.0, 89.3, 64.4, 62.6, 51.3, 46.1, 32.5, 31.9, 20.2, 17.6, 13.6.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 479; t_R ~ 2.3 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 479.2178; Найдено: 479.2179.

(*E*)-7-ацетил-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56h**)



Продукт **56h** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 4-ацетилпиридина (73 mg, 1.2 эквив.) и анилина (93 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-зелёного твердого вещества. Выход 35%, 83 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 3.50 (s,

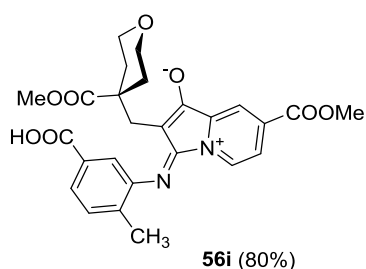
3H), 3.48 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.01 (td, $J = 13.0, 4.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): 195.8, 174.6, 173.8, 152.9, 151.8, 146.5, 145.4, 133.5, 128.2, 123.23, 123.0, 121.8, 114.3, 89.4, 64.3, 51.3, 46.0, 32.8, 32.0, 27.2.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 421; $t_R \sim 2.1$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 421.1759; Найдено: 421.1769.

(*E*)-3-((5-карбокси-2-метилфенил)имино)-7-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат
(**56i**)



Продукт **56i** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), метилизоникотината (82 mg, 1.2 эквив.), и 3-амино-4-метилбензойной кислоты (151 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 80%, 198 mg.

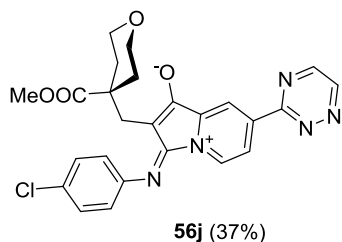
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 12.78 (br. s, 1H [COOH]), 9.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 0.91 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.8, 174.2, 167.3, 162.9, 153.0, 146.8, 145.3, 145.1, 135.4, 134.1, 130.2, 128.2, 125.1, 124.2, 121.9, 115.3, 89.2, 64.6, 53.8, 51.7, 46.3, 32.6, 32.2, 18.1.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 495; $t_R \sim 2.0$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8$ 495.1763; Найдено: 495.1765.

(E)-3-((4-хлорфенил)имино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-7-(1,2,4-триазин-3-ил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56j**)



Продукт **56j** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 3-пиридин-4-ил-[1,2,4]триазина (95 mg, 1.2 эквив.), и 4-хлоранилина (127 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-зелёного твердого вещества. Выход 37%, 91 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H).

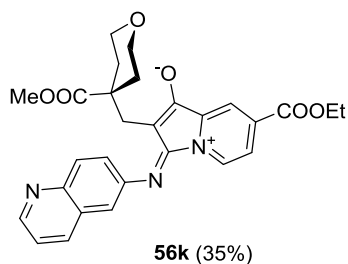
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.7, 174.4, 159.6, 153.5, 152.5, 150.4, 150.3, 145.8, 144.8, 133.5, 128.1, 126.8, 123.6, 123.2, 113.5, 89.1, 64.4, 51.4, 46.3, 32.8, 32.1.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ {419.0, 372.4, 293.1} (1,2,4-triazine), 238.8 (exocyclic imine), 219.9 (indolizinium N).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 492; t_R ~ 2.2 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 492.1434; Найдено: 492.1445.

(E)-7-(этоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(хинолин-6-илимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56k**)



Продукт **56k** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (91 mg, 1.2 эквив.), и 6-аминохинолина (144 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 35%, 88 mg.

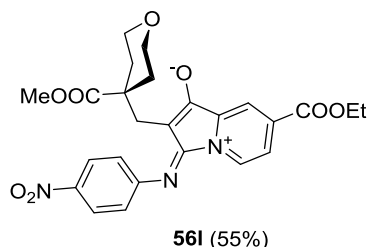
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.5, 174.2, 162.1, 153.5, 148.6, 147.0, 144.8, 144.8 (перекрывает), 144.6, 135.0, 133.7, 128.8, 128.1, 126.5, 124.9, 121.5, 117.4, 115.1, 89.4, 64.3, 62.7, 51.1, 46.2, 32.8, 32.1, 13.6.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 502; t_R ~ 1.8 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ 502.1973; Найдено: 502.1982.

(E)-7-(этоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-((4-нитрофенил)имино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56I**)



Продукт **56I** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (91 mg, 1.2 эквив.), и 4-нитроанилина (138 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-зеленовато-синего твердого вещества. Выход 55%, 136 mg.

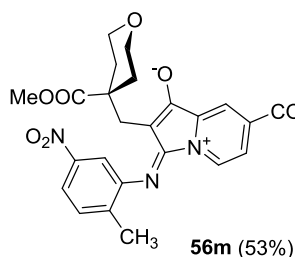
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 175.5, 174.5, 162.0, 154.0, 153.6, 147.3, 143.8, 142.0, 134.3, 125.5, 124.2, 122.5, 115.2, 89.5, 64.3, 62.7, 51.3, 46.2, 32.8, 32.0, 13.6.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 496; t_R ~ 2.2 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{25}H_{26}N_3O_8$ 496.1715; Найдено: 496.1722.

(*E*)-7-(этоксикарбонил)-3-((2-метокси-5-нитрофенил)имино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат
(**56m**)



Продукт **56m** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), этилизоникотината (91 mg, 1.2 эквив.), и 2-метокси-5-нитроанилина (168 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 53%, 139 mg.

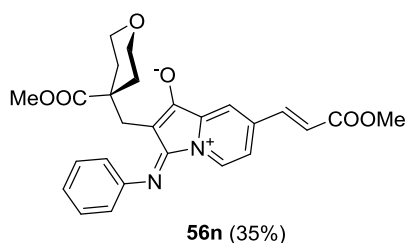
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, 50°C): δ 9.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 0H), 8.02 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (td, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 2H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$, 50°C): δ 174.6, 174.3, 162.0, 156.0, 154.2, 147.2, 144.5, 140.2, 136.6, 133.9, 125.2, 119.9, 116.8, 115.1, 111.2, 89.6, 64.3, 62.7, 56.1, 51.3, 46.0, 32.7, 31.7, 13.6.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 526; $t_R \sim 2.2$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{26}H_{28}N_3O_9$ 526.1821; Найдено: 526.1821.

(*E*)-7-((*E*)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56n**)



Продукт **56n** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), (*E*)-3-пиридин-4-ил-акриловой кислоты метилового эфира (98 mg, 1.2 эквив.), и анилина (93 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III. Температуру во время упаривания растворителей поддерживали не выше 35°C. Целевой продукт **68** был выделен в виде чёрного твердого вещества (следует хранить в сухом виде при -20°C). Выход 35%, 81 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H+1H), 7.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.01 (td, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H).

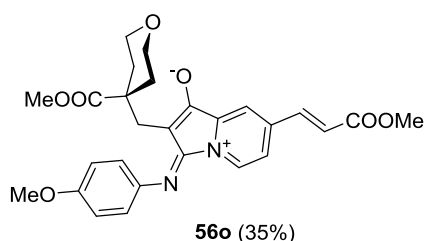
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.09 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 175.7, 173.8, 165.2, 152.9, 152.8, 146.7, 146.3, 138.5, 131.6, 128.7, 128.5, 124.2, 122.2, 122.1, 114.3, 91.9, 65.6, 52.6, 52.0, 46.8, 33.3, 32.7.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 463; t_R ~ 2.2 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для C₂₆H₂₇N₂O₆ 463.1865; Найдено: 463.1871.

(*E*)-7-((*E*)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-((4-метоксифенил)имино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат
(**56o**)



Продукт **56o** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), (*E*)-3-пиридин-4-ил-акриловой кислоты метилового эфира (82 mg, 1.0 эквив.), и *p*-анизидина (62 mg, 1.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III.

Использовали уменьшенное количество NaIO₃ (100 mg, 1.0 эквив.). Температуру во время упаривания растворителей поддерживали не выше 35°C. Целевой продукт **56o** был выделен в виде чёрно-зеленого твердого вещества. Розовые хвосты на ТСХ не устранились после повторных хроматографических переочисток соединения **56o** на SiO₂ (продукт следует хранить в сухом виде при -20°C). Выход 35%, 86 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 50°C): δ 9.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.04 (td, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H).

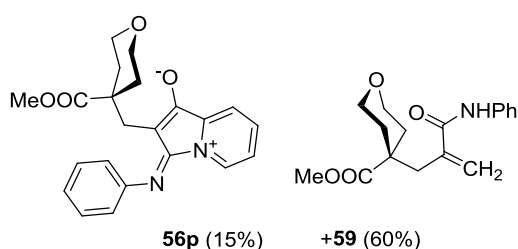
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 9.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H+2H), 6.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.15 (td, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 175.8, 173.1, 165.1, 156.9, 152.8, 152.5, 146.9, 139.7, 138.6, 131.5, 128.5, 123.5, 121.9, 114.7, 114.2, 92.7, 65.5, 55.5, 52.4, 51.8, 47.0, 33.5, 32.8.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 423; *t_R* ~ 2.1 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₇H₂₉N₂O₇ 493.1970; Найдено: 493.1973.

(*E*)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56p**) и метил 4-(2-(фенилкарбамоил)аллил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (**59**)



Продукты **56p** и **59** были получены из **4d** (232 mg, 1.0 ммоль), пиридина (95 mg, 1.2 эквив.), и анилина (186 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с

общей процедурой III. Соединение **59** было выделено в виде белого кристаллического вещества с помощью хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (1:1) в качестве элюента; Соединение **56p** выделили в виде фиолетового аморфного вещества, перейдя на элюент состава EtOAc/MeOH (4:1). Выход (**59**) 60%, 182 mg. Выход (**56p**) 15%, 57 mg.

56p (Минорный продукт):

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.16 (dt, *J* = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 8.35 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.4, 5.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 175.6, 173.9, 152.8, 147.4, 146.7, 146.1, 131.4, 128.7, 124.3, 123.6, 122.0, 117.4, 91.8, 65.5, 51.9, 46.7, 33.2, 32.5.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 379; *t_R* ~ 2.0 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₂H₂₃N₂O₄ 379.1653; Найдено: 379.1655.

59 (Основной продукт):

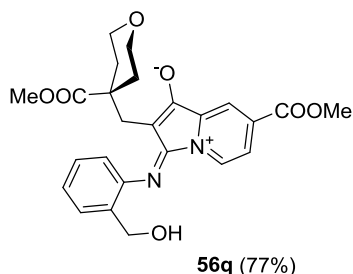
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 9.73 (s, 1H [NH]), 7.64 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.72 (dt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.24 (td, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.49 (ddd, *J* = 13.7, 10.8, 4.3 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 175.1, 167.2, 141.2, 139.7, 129.0, 123.8, 122.9, 120.4, 64.9, 52.1, 45.2, 41.9, 34.0.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 304; *t_R* ~ 2.1 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₄₄H₄₂Cl₂N₆O₈ 304.1544; Найдено: 304.1540.

(E)-3-((2-(гидроксиметил)фенил)имино)-7-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат
(**56q**)



Продукт **56q** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), метилизоникотината (82 mg, 1.2 эквив.), и (2-аминофенил)-метанола (123 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. (При упаривании растворителей температура не должна превышать 40°C) Выход 77%, 179 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.45 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H [OH]), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.95 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 2H).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H [OH]), 2.63 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.07 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 2H).

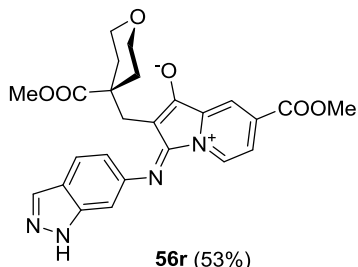
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 175.7, 174.1, 162.5, 152.8, 147.1, 146.7, 143.8, 133.5, 131.9, 128.4, 127.5, 124.8, 123.9, 121.6, 117.0, 91.7, 65.5, 62.7, 54.0, 52.0, 46.7, 33.3, 32.7.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 224.4 (indolizinium N)

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 467; t_R ~ 1.9 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для C₂₅H₂₇N₂O₇ 467.1814; Найдено: 467.1818.

**(E)-3-((1H-индазол-6-ил)имино)-7-(метоксикарбонил)-2-((4-
(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат
(56r)**



Продукт **56r** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), метилизоникотината (82 mg, 1.2 эквив.), и 6-аминоиндазола (133 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III, и был выделен в виде тёмно-синего твердого вещества. Выход 53%, 126 mg.

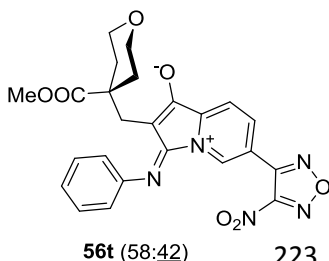
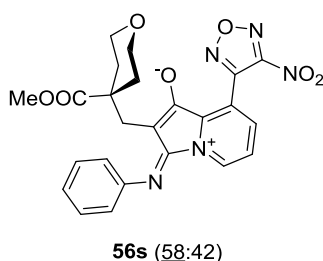
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 12.84 (br. s, 1H [NH]), 9.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.96 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 174.9, 174.1, 162.9, 153.3, 146.7, 145.2, 145.2, 140.4, 133.9, 133.6, 124.9, 120.3, 119.5, 117.6, 115.3, 101.3, 89.6, 64.6, 53.8, 51.5, 46.3, 32.9, 32.4.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 477; t_R ~ 1.9 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$ 477.1770; Найдено: 477.1763.

**(E)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-8-(4-нитро-1,2,5-
оксадиазол-3-ил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (56s) и
(E)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-6-(4-нитро-1,2,5-
оксадиазол-3-ил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (56t)**



55% (both isomers)

Продукты **56s** и **56t** были получены из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 3-нитро-4-(пиридин-3-ил)фуразана (115 mg, 1.2

эквив.), и анилина (93 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III. Время реакции составляло 24 часа. В реакции наблюдался побочный процесс образования акриламида **59**. Изомеры **56s** и **56t** были разделены с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc/MeOH (9/1) в качестве элюента. Основной изомер **56s** (58:42) был получен в виде чёрно-зелёного твёрдого вещества; 78 mg, R_f ~ 0.55; минорный изомер **56t** (58:42), представлял собой тёмно-синее твердое вещество; 57 mg, R_f ~ 0.40. Выход 55% (оба изомера).

56s (Основной изомер, 58:42; верхнее пятно на ТСХ):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 9.38 (dd, J = 5.9, 1.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 175.3, 173.0, 159.9, 152.3, 147.5, 145.9, 144.5, 144.4, 133.6, 128.8, 124.7, 123.3, 122.1, 115.1, 93.3, 65.5, 51.7, 46.7, 33.4, 32.4.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z: 492; t_R ~ 2.31 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₂₂N₅O₇ 492.1515; Найдено: 492.1522.

56t (Минорный изомер, 58:42; нижнее пятно на ТСХ):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 9.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

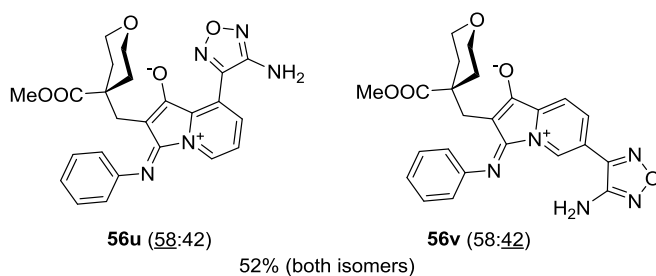
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 175.5, 173.1, 158.7, 152.3, 148.1, 147.5, 146.0, 145.3, 132.0, 128.8, 124.6, 122.2, 119.3, 117.3, 93.6, 65.5, 51.8, 46.8, 33.5, 32.7.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z: 492; t_R ~ 2.27 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₂₂N₅O₇ 492.1515; Найдено: 492.1520.

(E)-8-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56u**) и

(E)-6-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56v**)



Продукты **56u** и **56v** были получены из **4d** (232 mg, 1.0 ммоль), 3-амино-4-(пиридин-3-ил)фуразана (194 mg, 1.2 эквив.), и анилина (186 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой III.

Время реакции составляло 24 часа. В реакции наблюдался побочный процесс образования акриламида **59**. Изомеры **56u** и **56v** были разделены с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc/MeOH (9/1) в качестве элюента. Основной изомер **56u** (58:42) был получен в виде чёрно-зелёного твёрдого вещества; 140 mg, $R_f \sim 0.60$; минорный изомер **56v** (58:42), представлял собой тёмно-синее твердое вещество; 100 mg, $R_f \sim 0.25$. Продукт **56u** требовал переочистки (HPLC) для его отделения от исходного 3-амино-4-(пиридин-3-ил)фуразана. Выход 52% (оба изомера).

56u (Основной изомер, 58:42; верхнее пятно на ТСХ):

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 9.46 (dd, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.97 (br. s, 2H [NH₂]), 3.48 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.03 (m, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 174.8, 174.2, 156.4, 152.9, 150.1, 146.7, 143.7, 142.6, 133.9, 128.2, 125.0, 122.9, 121.7, 116.5, 89.4, 64.4, 51.3, 46.1, 32.7, 31.9.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 462; $t_R \sim 2.17$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₂₄N₅O₅ 462.1773; Найдено: 462.1770.

56v (Минорный изомер, 58:42; нижнее пятно на ТСХ):

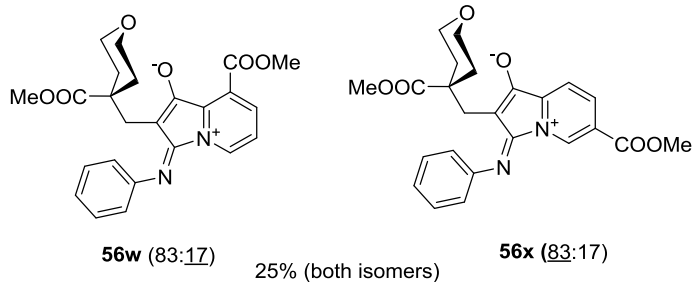
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 9.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.42 (br. s, 2H [NH₂]), 3.51 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.02 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.6, 173.8, 155.3, 152.7, 147.2, 146.5, 144.5, 143.3, 131.3, 128.2, 123.2, 123.0, 121.8, 116.4, 89.5, 64.3, 51.3, 46.0, 32.8, 32.0.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 462; t_R ~ 2.16 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₂₄N₅O₅ 462.1773; Найдено: 462.1781.

(*E*)-8-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56w**) и
(*E*)-6-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56x**)



Продукты **56w** и **56x** были получены из **4d** (232 mg, 1.0 ммоль), метилникотината (164 mg, 1.2 эквив.), и анилина (186 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей

процедурой III. В реакции наблюдался побочный процесс образования акриламида **77** (выделен с выходом 45%, 136 mg). Изомеры **56w** и **56x** были разделены с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc/MeOH (9/1) в качестве элюента. Основной изомер **56x** (83:17) был получен в виде тёмно-синего твёрдого вещества; 90 mg, минорный изомер **56w** (83:17), представлял собой чёрно-зелёное твердое вещество; 18 mg. Выход 25% (оба изомера).

56x (Основной изомер, 83:17; нижнее пятно на ТСХ):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 9.67 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (m, 2H),

3.18 (td, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.13 (ddd, $J = 13.5, 11.9, 4.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 175.6, 173.3, 162.3, 152.4, 148.8, 147.6, 146.3, 132.6, 128.7, 127.0, 124.3, 122.1, 116.7, 93.8, 65.5, 53.4, 51.8, 46.9, 33.5, 32.7.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 437; $t_R \sim 2.13$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ 437.1708; Найдено: 437.1715.

56w (Минорный изомер, 83:17; верхнее пятно на ТСХ):

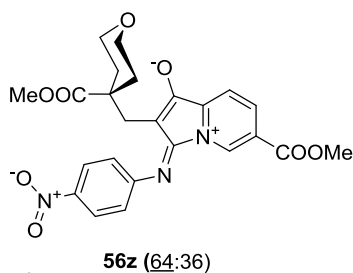
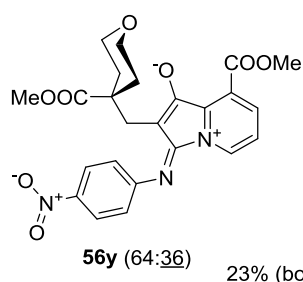
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 9.27 (dd, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (m, $^3J \approx 12$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (td, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.71 (m, $^3J \approx 14$ Hz, 2H), 1.11 (ddd, $J = 13.6, 12.0, 4.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 175.5, 173.2, 164.1, 152.6, 146.4, 145.7, 144.1, 132.5, 128.6, 125.1, 124.0, 123.1, 122.3, 91.8, 65.6, 53.5, 51.8, 47.0, 33.5, 32.7.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 437; $t_R \sim 2.13$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ 437.1708; Найдено: 437.1718.

(*E*)-8-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-((4-нитрофенил)имино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56y**) и (*E*)-6-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-((4-нитрофенил)имино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**56z**)



Продукты **56y** и **56z** были получены из **4d** (232 mg, 1.0 ммоль), метилникотината (164 mg, 1.2 эквив.), и 4-нитроанилина (276 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с

общей процедурой III. В реакции наблюдался побочный процесс образования *n*-нитро аналога соединения **77** (выделен с выходом 45%, 157 mg). Изомеры **56y** и

56z были разделены с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc/MeOH (9/1) в качестве элюента. Основной изомер **56z** (64:36) был получен в виде тёмно-синего твёрдого вещества; 71 mg, минорный изомер **56y** (64:36), представлял собой чёрно-зелёное твердое вещество; 40 mg. Выход 23% (оба изомера).

56z (Основной изомер, 64:36; нижнее пятно на ТСХ):

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 9.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.01 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (m, ²*J* ≈ 12 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.02 (td, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.59 (m, ²*J* ≈ 14 Hz, 2H), 1.11 (ddd, *J* = 13.4, 11.6, 4.5 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 175.3, 174.5, 162.2, 153.5, 153.4, 149.0, 145.2, 142.2, 133.0, 127.7, 124.3, 122.6, 116.7, 90.9, 64.3, 53.1, 51.4, 46.2, 32.9, 32.03.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 482; *t*_R ~ 2.16 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₂₄N₃O₈ 482.1559; Найдено: 482.1564.

56y (Минорный изомер, 64:36; верхнее пятно на ТСХ):

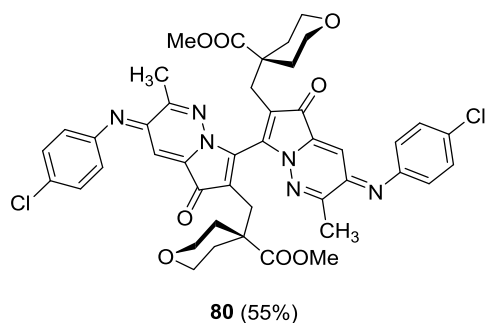
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 50°C): δ 9.37 (dd, *J* = 5.9, 1.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.02 (dd, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (m, ²*J* ≈ 12 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.00 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.58 (m, ²*J* ≈ 14 Hz, 2H), 1.10 (ddd, *J* = 13.7, 11.8, 4.5 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 175.1, 174.7, 164.1, 154.2, 153.9, 146.7, 142.0, 140.3, 134.8, 126.4, 124.5, 123.9, 122.8, 89.4, 64.6, 53.1, 51.6, 46.5, 32.9, 32.2.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 482; *t*_R ~ 2.13 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₄H₂₄N₃O₈ 482.1559; Найдено: 482.1570.

Диметил 4,4'-(((3E,3'E)-3,3'-бис((4-хлорфенил)имино)-2,2'-диметил-5,5'-диоксо-3,3',5,5'-тетрагидро-[7,7'-бипирроло[1,2-b]пиридазин]-6,6'-диил)бис(метилен))бис(тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат) (60)



Продукт **60** был получен из **4d** (116 mg, 0.5 ммоль), 3-метилпиридазина (56 mg, 1.2 эквив.), и 4-хлоранилина (127 mg, 2.0 эквив.) в соответствии с общей процедурой *III*, и был выделен в виде красно-фиолетового твердого вещества. Выход

55%, 117 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 7.37 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.88 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

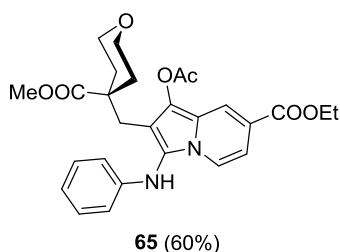
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 184.9, 174.5, 153.9, 149.7, 148.7, 148.0, 133.7, 130.4, 129.64, 121.7, 116.0, 105.5, 65.2, 52.2, 45.6, 34.5, 33.9, 32.9, 18.3.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 322.5, 308.5, 175.5.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 853; t_R ~ 3.2 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_8$ 853.2515; Найдено: 853.2510.

Этил 1-ацетокси-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фениламино)индолизин-7-карбоксилат (65)



4-(3,3-Дифтороциклопроп-1-енилметил)-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты метиловый эфир **4d** (116 mg, 0.5 ммоль) и H_2O (100 мкл) растворили в HFIP (1.5 мл) в атмосфере аргона. Раствор охладили на бане лёд/вода и последовательно добавили при перемешивании

этилизоникотинат (90 mg, 0.6 ммоль, 1.2 эквив.) и через 5 минут - анилин (56 mg, 0.6 ммоль, 1.2 эквив.). Затем по каплям добавили раствор NaIO_3 (119 mg, 0.6 ммоль, 1.2 эквив.) в H_2O (2 мл). Спустя 3 минуты разбавили реакционную смесь

DCM (10 мл), отделили тёмно-жёлтый органический слой, минимизируя контакт с воздухом и упарили растворители в вакууме. (На воздухе органический экстракт быстро приобретал зелёную окраску, вследствие образования бетаина **56a**). Остаток растворили в пиридине (1 мл), добавили As_2O (0.2 мл), и оставили смесь на 15 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь разбавили H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл) и подкислили 1М HCl до $\text{pH} \sim 3$. Органический слой отделили, упарили растворитель и выделяли целевой продукт **65** с помощью хроматографии на SiO_2 , используя гексан/ EtOAc (1:1) в качестве элюента. Смена элюента на EtOAc/MeOH (9:1) позволила выделить побочный бетаин **56a**. (Продукт **65** следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход (**65**) 60%, 148 mg, жёлто-зелёное аморфное вещество. Выход (**56a**) 30%, 68 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 7.92 (dd, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 (br. s, 1H [NH]), 7.59 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.39 (m, 2H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.46 (ddd, $J = 14.1, 10.7, 4.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

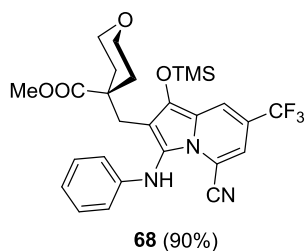
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C): δ 174.9, 169.2, 165.0, 145.2, 129.4, 128.2, 120.9, 120.5, 119.2, 118.4, 118.0, 116.7, 112.9, 112.5, 108.6, 64.4, 60.5, 52.0, 45.6, 33.4, 32.9, 20.6, 14.3.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C): δ 64.5 ($^1J_{\text{N-H}} = 93$ Hz, NH exocyclic).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 495; $t_R \sim 2.7$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ 495.2127; Найдено: 495.2126.

Метил 4-((5-циано-3-(фениламино)-7-(трифторметил)-1-
((триметилсилил)окси)индолизин-2-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-
карбоксилат (**68**)



(*E*)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-7-(трифторметил)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олат **56c** (45 mg, 0.1 ммоль) растворили в диоксане (1.5 мл) и добавили TMS-CN (50 mg, 5 эквив.). Реакционную смесь нагревали в атмосфере аргона на масляной бане (80°C) при перемешивании в течение 1 часа, пока изначальный синий цвет, обусловленный исходным субстратом **56c**, не перешёл в оранжевый. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, и продукт выделяли с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc в качестве элюента. Полученное соединение **68** представляло собой тёмно-оранжевое твёрдое вещество. (Продукт становится лабильным после выделения). Выход 90%, 49 mg.

¹H ЯМР (300 МГц, диоксан, 30°C): δ 7.90 (br. s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.69 (br. s, 1H [NH]), 2.48 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.63 (td, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, диоксан, 30°C): δ 175.1, 146.3, 136.9, 129.8, 124.13 (q, *J* = 270.2 Hz), 123.0, 119.7, 119.4 (q, *J* = 3.0 Hz), 119.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 118.9, 115.4, 114.6, 114.1 (q, *J* = 34.8 Hz), 113.1, 106.0, 65.2, 51.8, 46.9, 34.2, 33.8, 0.0.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, диоксан, 30°C): δ -61.9.

²⁹Si ЯМР (59.6 МГц, диоксан, 30°C): δ 25.7.

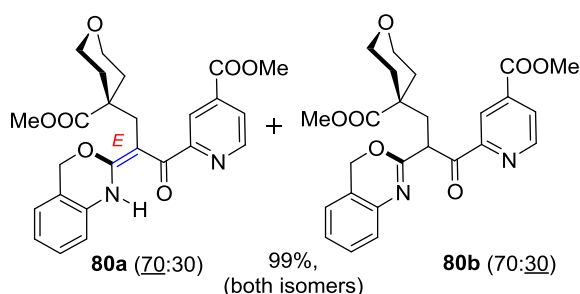
¹⁵N ЯМР (30.4 МГц, диоксан, 30°C): δ 164.1 (²*J*_{N-14N} = 3.7 Hz, indolizine N), 64.7 (¹*J*_{N-H} = 94 Hz NH exocyclic).

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 546, 474; *t_R* ~ 3.0 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₇H₃₁F₃N₃O₄Si 546.2031; Найдено: 546.2030.

Метил (*E*)-2-(2-(1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-илиден)-3-(4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропаноил)изоникотинат (**80a**), метил 2-(2-(4*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-ил)-3-(4-(метоксикарбонил)тетрагидро-

2H-пиран-4-ил)пропаноил)изоникотинат (80b); изомеры положения двойной
СВЯЗИ



(*E*)-3-((2-(Гидроксиметил)фенил)имино)-7-
(метоксикарбонил)-2-((4-
(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-
ил)метил)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олат **56q**

(15 mg) нагревали в CDCl_3 (0.5 мл) при 50°C в течение 15 часов. В ходе реакции цвет раствора менялся от синего до жёлто-зелёного. После полной конверсии исходного бетаина **56q**, растворитель упарили при пониженном давлении получив смесь **80a/80b** (70:30) в виде а светло-жёлтого твердого вещества. Выход 99%, 15 mg.

80a, Основной изомер; (70:30):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C): δ 14.38 (br. s, 1H [NH]), 8.70 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H+1H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J = 12.0, 4.5, 2.4$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.21 (td, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.87 (dq, $J = 13.7, 2.6$ Hz, 2H), 1.29 (ddd, $J = 13.4, 12.0, 4.8$ Hz, 2H).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 14.21 (br. s, 1H [NH]), 8.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (td, $J = 12.7, 11.8, 4.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C) δ 187.4, 174.7, 164.7, 164.0, 159.6, 148.5, 137.7, 132.3, 129.1, 124.7, 124.1, 122.5, 122.2, 119.7, 115.7, 88.7, 66.4, 64.4, 52.6, 51.0, 46.1, 33.6, 33.4.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 467; $t_R \sim 2.4$ мин.

80b, Минорный изомер; (70:30):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 50°C) δ 8.80 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), [5.19 (d, $^2J \approx 13$ Hz, 1H), 5.15 (d, $^2J \approx 13$ Hz, 1H)], 5.05 (dd, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), [3.84 (m, 1H), 3.81 (m, 1H)], 3.58 (s, 3H), [3.42 (m, 1H), 3.38 (m, 1H)], 2.56 (dd, $J = 14.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 14.4, 4.9$ Hz, 1H), [2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 1H)], [1.63 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)].

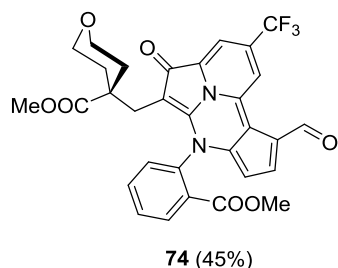
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 8.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H+1H), 7.01 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), [5.20 (d, $^2J \approx 13$ Hz, 1H), 5.25 (d, $^2J \approx 13$ Hz, 1H)], 4.95 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), [3.71 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), [3.29 (m, 1H), 3.22 (m, 1H)], 2.45 (dd, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 2H), 2.23 (dd, $J = 14.4, 4.7$ Hz, 1H), [2.00 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)], [1.56 (m, 1H), 1.48 (m, 1H)].

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C) δ 195.1, 174.4, 164.2, 160.4, 152.7, 150.3, 138.4, 137.9, 128.4, 126.3, 126.1, 123.9, 123.3, 121.7, 120.4, 65.9, 64.0, 52.7, 51.4, 46.1, 43.6, 37.0, [33.7, 33.5].

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 467; $t_R \sim 2.5$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ 467.1814; Найдено: 467.1818.

Метил 4-((9-формил-6-(2-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксо-2-(трифторметил)-4,6-дигидроциклопента[4,5]пиримидо[2,1,6-cd]индолизин-5-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (74)



(*E*)-3-((2-(метоксикарбонил)фенил)имино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-7-(трифторметил)-3H-индолизин-4-ия-1-олат **56d** (101 mg, 0.2 ммоль) растворили в диоксане (10 мл) и нагрели раствор до $40-55^\circ\text{C}$. Затем добавили 6-(диметиламино)фульвен **73**

(CAS 696-68-4) (36 mg, 1.5 эквив.) при перемешивании, снабдили колбу

холодильником Либиха и подняли температуру реакционной смеси до 80–95°C. Спустя 2 минуты синий цвет субстрата **56d** изменился на тёмно-жёлтый, соответствующий аддукту {**56d–73**} с MW=625 (LC-MS контроль). Перемешивание продолжали на протяжении 15 часов при 90°C в присутствии воздуха, при этом наблюдалось выделение диметиламина. Под конец реакции, тёмно-жёлтый цвет смеси изменился на коричнево-бордовый. Растворитель упарили при пониженном давлении и продукт **74** выделяли с помощью хроматографии на SiO₂, используя гексан/EtOAc (3:7) в качестве элюента, получив бордовое твёрдое вещество. Минорные примеси с близким R_f, усложняющие хроматографическую очистку **74**, удалили затиранием в Et₂O, который не растворял целевой продукт. Выход 45%, 53 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 10.44 (m, ³J = 1.8 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H [CHO]), 8.34 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.80 (m, ³J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.12 (m, 1H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 50°C): δ 10.35 (m, 1H), 9.73 (s, 1H [CHO]), 8.32 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.96 (m, 1H+1H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.04 (m, 1H).

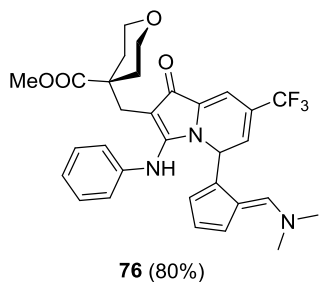
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 183.8, 178.1, 175.2, 163.3, 149.9, 141.7, 141.4, 137.4 (q, J = 35.4 Hz), 136.8, 135.4, 135.3, 134.4, 132.9, 131.5, 130.4, 128.1, 126.7 (q, J = 5.1 Hz), 122.1 (q, J = 274.2 Hz), 121.8, 107.8, 107.7 (q, J = 3.1 Hz), 100.3, 94.0, 65.3, 65.2, 52.7, 51.9, 45.4, 35.0, 34.2, 32.0.

¹⁹F{¹H} ЯМР (282 МГц, CDCl₃, 50°C): δ -65.2.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z: 595; t_R ~ 2.4 мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Вычислено для C₃₁H₂₆F₃N₂O₇ 595.1687; Найдено: 595.1683.

Метил (*E*)-4-((5-(5-((диметиламино)метилден)циклопента-1,3-диен-1-ил)-1-оксо-3-(фениламино)-7-(трифторметил)-1,5-дигидроиндолизин-2-ил)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилат (**76**)



(*E*)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-7-(трифторметил)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олат **56с** (45 mg, 0.1 ммоль) растворили в DCE (1.5 мл) и добавили 6-(диметиламино)фульвен **73** (15 mg, 1.2 эквив.). Реакционную смесь нагревали в атмосфере аргона на

масляной бане (70°C) при перемешивании в течение 1 часа, контролируя реакцию по ТСХ. Затем растворитель упарили при пониженном давлении, и продукт выделяли с помощью хроматографии на SiO₂, используя EtOAc/MeOH (9:1) в качестве элюента. Полученное соединение **76** представляло собой оранжевое аморфное вещество (продукт следует хранить при -20°C в инертной атмосфере). Выход 80%, 45 mg.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 30°C): δ 7.51 (br. s, 1H [NH]), 7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.65 (br. s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (ddd, *J* = 5.0, 2.9, 0.8 Hz, 1H), 6.26 (dp, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 5.65 (dq, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (dt, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 3.72 (dt, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 12.2, 10.0, 2.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (ddd, *J* = 12.2, 10.0, 2.9 Hz, 1H), 3.16 (br. s, 6H), 2.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (ddd, *J* = 13.9, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 13.6, 9.8, 4.0 Hz, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 30°C): δ 181.0, 177.9, 162.1, 146.5, 137.7, 137.2, 131.2, 130.7 (q, *J* = 5.5 Hz), 129.3, 124.6, 122.7 (q, *J* = 272.2 Hz), 122.2 (q, *J* = 33.2 Hz), 122.2, 121.5, 119.4, 117.2, 112.8, 97.7 (br.), 96.9, 65.3, 64.8, 54.4, 52.2, 47.4 (br, по HSQC), 46.8, 40.0 (br, по HSQC), 34.7, 32.5, 31.5.

¹⁹F{¹H} ЯМР (282 МГц, CDCl₃, 30°C): δ -68.1.

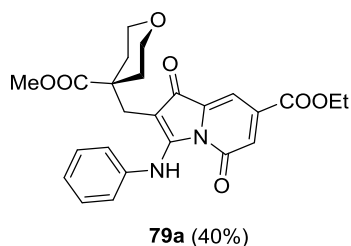
MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 568, 447; $t_R \sim 2.5$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Вычислено для $C_{31}H_{33}F_3N_3O_4$ 568.2418; Найдено: 568.2428.

Общая процедура IV (синтез 1,5-диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизинов **79a–79d**).

Исходные (*E*)-3-(арилимино)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олаты (**56a**, **56c**, **56g** или **56m**, 0.2 ммоль) растворили в THF (20 мл) и добавили Et_3N (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5–18 часов при доступе воздуха, контролируя по ТСХ: в ходе реакции синее пятно (*E*)-3-(арилимино)-3*H*-индолизин-4-ия-1-олата постепенно исчезало и сменялось оранжевым пятном (обычно с большим R_f), соответствующим продукту. В случае остановки реакции, смесь дополнительно разбавляли THF/ Et_3N (10/1 v.v.). После полной конверсии растворитель упарили в вакууме, и продукт выделяли с помощью хроматографии на SiO_2 , используя гексан/ $EtOAc$ (3:7) в качестве элюента. Полученные 1,5-диоксо-3-ариламино-1,5-дигидроиндолизины **79a–79d** представляли собой оранжевые кристаллические вещества.

*Этил 2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1,5-диоксо-3-(фениламино)-1,5-дигидроиндолизин-7-карбоксилат (**79a**)*



Продукт **79a** был получен из **56a** (89 mg, 0.2 ммоль) в соответствии с общей процедурой IV, и был выделен в виде оранжевых кристаллов. Выход 40%, 37 mg.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$, 25°C): δ 11.40 (s, 1H [NH]), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 2H+1H), 7.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (td, $J = 12.7, 4.3$ Hz, 2H).

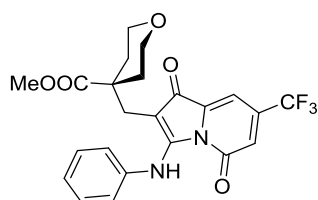
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 180.2, 174.3, 163.0, 160.5, 159.4, 141.3, 136.6, 135.4, 129.2, 128.1, 127.0, 125.5, 101.3, 93.3, 64.5, 62.3, 51.8, 45.7, 33.1, 31.8, 13.9.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 107.1 (NH exocyclic).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 467; $t_R \sim 2.4$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ 467.1814; Найдено: 467.1824.

Метил 4-((1,5-диоксо-3-(фениламино)-7-(трифторметил)-1,5-дигидроиндолизин-2-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (79b)



79b (50%)

Продукт **79b** был получен из **56c** (89 mg, 0.2 ммоль) в соответствии с общей процедурой IV, и был выделен в виде оранжевых кристаллов. Выход 50%, 46 mg.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 11.31 (s, 1H [NH]), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 2H+1H), 7.26 (br. s, 1H), 6.98 (br. s, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.99 (m, 2H).

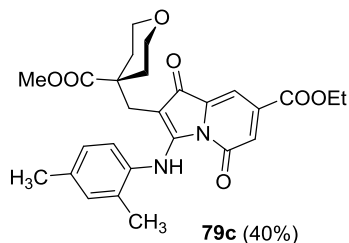
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 179.9, 174.4, 159.8, 159.7, 140.2 (q, $J = 34.1$ Hz), 138.0, 135.4, 129.2, 127.1, 125.6, 125.2 (q, $J = 4.4$ Hz), 121.8 (q, $J = 274.3$ Hz), 98.4 (br. m), 93.3, 64.5, 51.8, 45.7, 33.1, 31.7.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 170.5, 107.4 (NH exocyclic).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 463; $t_R \sim 2.4$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 463.1476; Найдено: 463.1475.

Этил 3-((2,4-диметилфенил)амино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,5-диоксо-1,5-дигидроиндолизин-7-карбоксилат (79c)



Продукт **79c** был получен из **56g** (96 mg, 0.2 ммоль) в соответствии с общей процедурой IV, и был выделен в виде оранжевых кристаллов. Выход 40%, 40 mg.

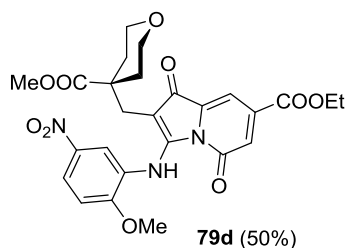
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 11.49 (s, 1H [NH]), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (br. d, *J* ~ 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.20 (td, *J* = 12.0, 1.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (td, *J* = 12.8, 4.5 Hz, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 180.6, 175.0, 163.2, 161.5, 159.7, 142.1, 137.9, 137.0, 133.0, 131.9, 131.2, 128.4, 127.1, 126.0, 102.6, 93.5, 65.5, 62.6, 52.1, 46.2, 33.4, 32.2, 21.1, 17.9, 14.1.

MS: Surveyor MSQ (APCI) *m/z*: 495; *t_R* ~ 2.6 мин.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Вычислено для C₂₇H₃₁N₂O₇ 495.2127; Найдено: 495.2130.

Этил 3-((2-метокси-5-нитрофенил)амино)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,5-диоксо-1,5-дигидроиндолизин-7-карбоксилат (79d)



Продукт **79d** был получен из **56m** (106 mg, 0.2 ммоль) в соответствии с общей процедурой IV, и был выделен в виде оранжевых кристаллов. (*R_f* (**79d**) = *R_f* (**56m**)). Выход 50%, 54 mg.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 50°C): δ 11.47 (s, 1H [NH]), 8.20 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.19 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (td, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 2H).

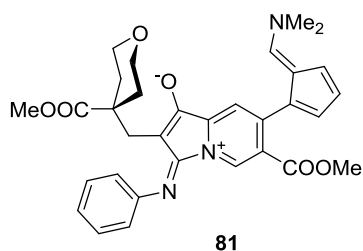
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 181.2, 174.7, 162.9, 161.2, 158.1, 157.1, 142.1, 140.7, 136.1, 129.0, 125.1, 123.4, 120.0, 110.9, 103.4, 95.3, 65.4, 62.7, 56.9, 52.1, 46.6, 33.5, 32.7, 14.1.

^{15}N ЯМР (30.4 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 367.4 (NO_2), 170.0, 96.1 ($^1J_{\text{N-H}} = 93$ Hz, NH exocyclic).

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 542; $t_R \sim 2.4$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 542.1770; Найдено: 542.1785.

(*E*)-7-((*E*)-5-((диметиламино)метилен)циклопента-1,3-диен-1-ил)-6-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат (**81**)



(*E*)-6-(метоксикарбонил)-2-((4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(фенилимино)-3H-индолизин-4-ия-1-олат **56x** (87 mg, 0.2 ммоль) и диметиламинофульвен **73** (74 mg, 3 эквив.) растворили в диоксане (5 мл) и нагревали (90°C) 3 часа

при перемешивании и доступе воздуха. Образовавшийся продукт **81** выделяли посредством колоночной хроматографии на SiO_2 , используя EtOAc/MeOH (8:2) в качестве элюента. Полученный продукт представлял собой красно-фиолетовое твердое вещество. Выход 40%, 44 мг.

“Верхний” изомер (по ТСХ), минорный (30:40):

UV/Vis: Specord M40, (**81** в MeCN): $\lambda_{\text{max}}=310$ nm, ($\lambda=380$ nm), $\lambda_{\text{max}}=520$ nm; (**81**+HCl в MeCN): $\lambda_{\text{max}}=320$ nm, ($\lambda \approx 500$ nm), $\lambda_{\text{max}}=590$ nm.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 50°C): δ 9.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 3.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), [3.40 (s,

3H), 3.39 (s, 3H)], 3.00 (td, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.03 (td, $J = 12.8, 4.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 175.0, 174.3, 166.1, 154.3, 153.2, 152.8, 147.4, 142.4, 131.9, 130.6, 128.4, 125.7, 124.8, 124.0, 122.7, 122.5, 122.1, 115.5, 114.2, 90.3, 64.6, 52.6, 51.7, 47.2, 46.3, 41.0, 32.9, 32.4.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 556; $t_R \sim 2.3$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ 556.2443; Найдено: 556.2449.

“Нижний” изомер (по ТСХ) основной (30:40):

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.63 (m, 1H+1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (td, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.02 (td, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6 , 50°C): δ 174.6, 174.0, 172.8, 156.4, 152.6, 152.5, 147.30, 142.90, 130.8, 128.8, 127.9, 122.1, 121.7, 121.2, 120.0, 119.8, 110.8, 89.8, 64.2, 52.4, 51.0, 47.2, 45.9, 40.6, 32.8, 32.0.

MS: Surveyor MSQ (APCI) m/z : 556; $t_R \sim 2.2$ мин.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ 556.2443; Найдено: 556.2440.

Список литературы

К главе I:

- (1) Borrows, E. T.; Holland, D. O. The Chemistry of the Pyrrocolines and the Octahydropyrrocolines. *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 611–643.
- (2) Die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf α -Picolin. Scholtz, M. *Chem. Ber.*, **1912**, *45*, 734.
- (3) Über die Natur des Picolids und Pyrrocolins. Scholtz, M. *Ber.*, **1912**, *45*, 1718.
- (4) Ritter, F. J.; Rotgans, I. E. M.; Talman, E.; Verwiel, P. E. J.; Stein, F. 5-Methyl-3-butyl-octahydroindolizine, a Novel Type of Pheromone Attractive to Pharaoh's Ants (*Monomorium pharaonis* (L.)). *Experientia*, **1973**, *29*, 530–531.
- (5) Edwards, M. W.; Daly, J. W.; Myers, C. W. Alkaloids from a Panamanian Poison Frog, *Dendrobates Speciosus*: Identification of Pumiliotoxin-A and allo-Pumiliotoxin Class Alkaloids, 3,5-Disubstituted Indolizidines, 5-Substituted 8-Methylindolizidines, and a 2-Methyl-6-nonyl-4-hydroxypiperidine. *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 1188–1197.
- (6) Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A. V.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. Strategic Approaches to the Synthesis of Pyrrolizidine and Indolizidine Alkaloids. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131031.
- (7) Harris, C. M.; Campbell, B. C.; Molyneux, R. J.; Harris, T. M. Biosynthesis of Swainsonine in the Diablo Locoweed (*Astragalus Oxyphyrus*). *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4815–4818.
- (8) Sharma, V.; Kumar, V. Indolizine: a Biologically Active Moiety. *Med. Chem. Research*, **2014**, *23*, 3593–3606.
- (9) Aksenov, A. V.; Arutiunov, N. A.; Kirilov, N. K.; Aksenov, D. A.; Grishin, I. Y.; Aksenov, N. A.; Wang, H.; Du, L.; Betancourt, T.; Pelly, S. C.; Kornienko, A.; Rubin, M. [3 + 2]-Annulation of Pyridinium Ylides with 1-Chloro-2-nitrostyrenes Unveils a Tubulin Polymerization Inhibitor. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 7234–7245.
- (10) Shaheen, P. E.; Stadler, W.; Elson, P.; Knox, J.; Winquist, E.; Bukowski, R. M. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Oral GD0039 in Patients with Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Investigational New Drugs*, **2005**, *23*, 577–581.

- (11) Singh, G. S.; Mmatli, E. E. Recent Progress in Synthesis and Bioactivity Studies of Indolizines. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237–5257.
- (12) Dawood, K. M.; Abbas, A. A. Inhibitory activities of indolizine derivatives: a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2020**, *30*, 695–714.
- (13) Kim, T.; Kim, J. Color-Tunable Indolizine-Based Fluorophores and Fluorescent pH Sensor. *Molecules*, **2022**, *27* (1), 12.
- (14) Ge, Y.; Liu, A.; Dong, J.; Duan, G.; Cao, X.; Li, F. A Simple pH Fluorescent Probe Based on New Fluorophore Indolizine for Imaging of Living Cells. *Sensors and Actuators B: Chemical.*, **2017**, *247*, 46–52.
- (15) Kim, E.; Lee, Y.; Lee, S.; Park S. B. Discovery, Understanding, and Bioapplication of Organic Fluorophore: A Case Study with an Indolizine-Based Novel Fluorophore, Seoul-Fluor. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 538–547.
- (16) McNamara, L. E.; Rill, T. A.; Huckaba, A. J.; Ganeshraj, V.; Gayton, J.; Nelson, R. A.; Sharpe, E. A.; Dass, A.; Hammer, N. I.; Delcamp, J. H. Indolizine–Squaraines: NIR Fluorescent Materials with Molecularly Engineered Stokes Shifts. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 12494–12501.
- (17) Ndaleh, D.; Smith, C.; Yaddehige, M. L.; Shaik, A. K.; Watkins, D. L.; Hammer, N. I.; Delcamp, J. H. Shortwave Infrared Absorptive and Emissive Pentamethine-Bridged Indolizine Cyanine Dyes. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 21, 15376–15386.
- (18) Gayton, J. N.; Autry, S.; Fortenberry, R. C.; Hammer, N. I.; Delcamp, J. H. Counter Anion Effect on the Photophysical Properties of Emissive Indolizine-Cyanine Dyes in Solution and Solid State. *Molecules*, **2018**, *23* (12), 3051.
- (19) Meador, W. E.; Autry, S. A.; Bessetti, R. N.; Gayton, J. N.; Flynt, A. S.; Hammer, N. I.; Delcamp, J. H. Water-Soluble NIR Absorbing and Emitting Indolizine Cyanine and Indolizine Squaraine Dyes for Biological Imaging. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85* (6), 4089–4095.
- (20) Huckaba, A. J.; Yella, A.; McNamara, L. E.; Steen, A. E.; Murphy, J. S.; Carpenter, C. A.; Punecky, G. D.; Hammer, N. I.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M.;

Delcamp, J. H. Molecular Design Principles for Near-Infrared Absorbing and Emitting Indolizine Dyes. *Chem. Eur. J.*, **2016**, 23, 15536–15542.

(21) Watson, J.; Rodrigues, R. R.; Delcamp, J. H. Near-infrared Unsymmetrical Squaraine Core-Based Sensitizers for co-Sensitized High-photocurrent Dye-sensitized Solar Cells. *Cell Rep. Phys. Sci.*, **2022**, 3, 100701.

(22) Huckaba, A. J.; Yella, A.; Brogdon, P.; Murphy, J. S.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M.; Delcamp, J. H. A Low Recombination Rate Indolizine Sensitizer for Dye-Sensitized Solar Cells. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8424–8427.

(23) Huckaba, A. J.; Giordano, F.; McNamara, L. E.; Dreux, K. M.; Hammer, N. I.; Tschumper, G. S.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K.; Delcamp, J. H. Indolizine-Based Donors as Organic Sensitizer Components for Dye-Sensitized Solar Cells. *Adv. Energy Mater.*, **2015**, 5, 1401629.

(24) Toshinori, M.; Ryosuke, K.; Masahiro, A.; Hideyuki, M. Photoluminescence and Electroluminescence Characteristics of 3,3'-Dicyano-[7,7'-biindolizine]-1,1',2,2'-tetracarboxylic Acid 1,2-Diethyl 1',2'-Dimethyl Ester. *Chem. Lett.*, **2008**, 37, 1260–1261.

(25) Dohmen, C.; Ihmels, H.; Kreienmeier, R.; Patrick, B. O. Synthesis of a Crystallochromic Indolizine Dye by a Base- and Catalyst-free Photochemical Route. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 11071–11074.

(26) Sadowski, B.; Klajn, J.; Gryko, D. T. Recent Advances in the Synthesis of Indolizines and their π -Expanded Analogues. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 7804–7828.

(27) Swinbourne F. J.; Hunt, J. H.; Klinkert, G. Advances in Indolizine Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press*, **1979**, vol. 23, 104–170.

(28) Prostakov, N. S.; Baktibaev, O. B. Indolizines. *Russian Chem. Rev.*, **1975**, 44, 748–766 (Translated from *Uspekhi Khimii*, **1975**, 44, 1649–1687).

(29) Chichibabin, A. E.; Stepanow, F. N. Über das Picolid von M. Scholtz und über Acetylderivate des Indolizins und 2-Methyl-indolizins. *Chem. Ber.*, **1929**, 62, 1068.

- (30) Чичибабин, А. Е.; Степанов, Ф. Н. *ЖПХО*, **1929**, 61, 1635.
- (31) Mehta, L. K.; Parrick, J. The Synthesis of Three Indolizine Derivatives of Interest as Non-isomerizable Analogues of Tamoxifen. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 391–394.
- (32) Brioché, J.; Meyer, C.; Cossy, J. Synthesis of 2-Aminoindolizines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyridinium Ylides with Electron-Deficient Ynamides. *Org. Lett.* **2015**, 17 (11), 2800–2803.
- (33) Funt, L. D.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. New Applications of Pyridinium Ylides Toward Heterocyclic Synthesis. *Tetrahedron*, **2020**, 76 (35), 131415.
- (34) Lepitre, T.; Le Biannic, R.; Othman, M.; Lawson, A. M.; Daïch, A. Metal-Free Cascade Approach toward Polysubstituted Indolizines from Chromone-Based Michael Acceptors. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1978–1981.
- (35) Yan, B.; Liu, Y. Gold-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Aminoindolizines from Aldehydes, Amines, and Alkynes under Solvent-Free Conditions or in Water. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4323–4326.
- (36) Boekelheide, V.; Godfrey, J. C. Syntheses of 7,8-Benzopyrrocoline Derivatives. A Novel Reaction of Reissert Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75 (15), 3679–3685.
- (37) Leonard, N. J.; Conrow, K.; Fulmer, R. W. Synthesis of 2-Hydroxymethylquinolizidine (*dl*-2-Lupinine). *J. Org. Chem.*, **1957**, 22 (11), 1445–1451.
- (38) Pohjala, K. E. Indolizine Derivatives. V. The Perkin Reaction of 2-Pyridinecarbaldehyde. Disproportionation of 3-(2-Pyridyl)acrylic acid. *Acta Chem. Scand.*, **1976**, B 30, 198–202.
- (39) Holland, D. O.; Nayler, J. H. C. The Chemistry of the Pyrrocolines. Part VII. Further Experiments with 2-Methylpyrrocoline. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1504.
- (40) Lange, P. P.; Bogdan, A. R.; James, K. A New Flow Methodology for the Expedient Synthesis of Drug-Like 3-Aminoindolizines. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354 (13), 2373–2379.

- (41) Bragg, D. R.; Wibberley, D. G. 609. Indolizines. Part II. Preparation from Ethyl 2-pyridylacetate and Related Compounds. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3277.
- (42) Bowers, R. J.; Brown, A. G. Oxidation of Methyl 2-Hydroxy-3-methyl- and Methyl 2-hydroxy-3-phenylindolizine-1-carboxylates. *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 1434–1436.
- (43) Nugent, R. A.; Murphy, M. The Synthesis of Indolizines: the Reaction of α -halo Pyridinium Salts with Beta-dicarbonyl Species. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52 (11), 2206–2208.
- (44) Hou, X.; Zhou, S.; Li, Y.; Guo, M.; Zhao, W.; Tang, X.; Wang, G. Synthesis of Indolizines from Pyridinium Salts and Ethyl Bromodifluoroacetate. *Org. Lett.*, **2020** 22 (23), 9313–9318.
- (45) Polley, A.; Bairy, G.; Das, P.; Jana, R. Triple Mode of Alkylation with Ethyl Bromodifluoroacetate: *N*, or *O*-Difluoromethylation, *N*-Ethylation and *S*-(Ethoxycarbonyl)difluoromethylation. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, (21), 4161–4167.
- (46) Zhou, S.; Hou, X.; Yang, K.; Guo, M.; Zhao, W.; Tang, X.; Wang, G. Direct Synthesis of *N*-Difluoromethyl-2-pyridones from Pyridines. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86 (9), 6879–6887.
- (47) Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. Zur Cyclisierung von Dehydrolinalylacetat in Gegenwart von Zinkchlorid. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 1328–1332.
- (48) Rautenstrauch, V. 2-Cyclopentenones from 1-Ethynyl-2-propenyl Acetates. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 950–952.
- (49) Hardin, A. R.; Sarpong, R. Electronic Effects in the Pt-Catalyzed Cycloisomerization of Propargylic Esters: Synthesis of 2,3-Disubstituted Indolizines as a Mechanistic Probe. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4547–4550.
- (50) Dainis, I. Indolizines II. A Facile Synthesis of 3-Alkoxy carbonyl-, 3-Cyano-, and 3-Carbamoyl-Indolizines and its Mechanism. *Aust. J. Chem.*, **1972**, 25, 1025–1050.
- (51) Prostakov, N. S.; Baktibaev, O. B. Synthesis of 2-Methyl(phenyl)-6-methyl-7-phenylindolizine and 2-Methyl(phenyl)indolizino-[6,7-*a*]indene. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1971**, 7, 1302–1304.

- (52) Pohjala, E. Indolizine Derivatives. III. Cyclization of the Aldol Product of 2-Pyridinecarbaldehyde and β -Dimethylamino- (or β -Hydroxy)ketones. *Acta Chem. Scand., Ser. B* 29., **1975**, 1079–1084.
- (53) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. Gold-Catalyzed 1,2-Migration of Silicon, Tin, and Germanium en Route to C-2 Substituted Fused Pyrrole-Containing Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (37), 12050–12051.
- (54) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. Base- and Ligand-free Room-Temperature Synthesis of N-Fused Heteroaromatic Compounds via the Transition Metal-Catalyzed Cycloisomerization Protocol. *Org. Lett.*, **2007**, 9 (17), 3433–3436.
- (55) Kim, I.; Won, H. K.; Choi, J.; Lee, G. H. A Novel and Efficient Approach to Highly Substituted Indolizines via 5-*endo-trig* Iodocyclization. *Tetrahedron*, **2007**, 63 (52), 12954–12960.
- (56) Kim, I.; Choi, J.; Won, H. K.; Lee, G. H. Expeditious Synthesis of Indolizine Derivatives via Iodine Mediated 5-*endo-dig* Cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48 (39), 6863–6867.
- (57) Li, Z.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. Palladium-Catalyzed Carbonylative Cyclization/Arylation Cascade for 2-Aroylindolizine Synthesis. *Org. Lett.*, **2012**, 14 (23), 6056–6059.
- (58) Oh, K. H.; Kim, S. M.; Park, S. Y.; Park, J. K. Base-Controlled Cu-Catalyzed Tandem Cyclization/Alkynylation for the Synthesis of Indolizines. *Org. Lett.*, **2016**, 18 (9), 2204–2207.
- (59) Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Zeni, G. Copper-catalyzed Carbon-Nitrogen/Carbon-Selenium Bonds Formation: Synthesis of 2-(Organochalcogenyl)-Indolizines. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359 (11), 1901–1911.
- (60) Hurst, J.; Melton, T.; Wibberley, G. D. 529. Indolizines. Part III. *J. Chem. Soc, (C)* **1965**, 2948–2955.
- (61) Kröck, F. W.; Kröhnke, F. Eine neue Indolizin-Synthese mit 2-Acyl-pyridinen, I. Azomethine von 1-Amino-indolizinen und deren Abbauprodukte. *Chem. Ber.*, **1971**, 104 (5), 1629–1644.
- (62) Kröck, F. W.; Kröhnke, F. Blaue Azacyanine. *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 1645–1654.

- (63) Matoba, K.; Itoh, K.; Kondo, K.; Yamazaki, T.; Nagata, M. Acid-catalyzed Cyclization of Chalcones Derived from Various Nitrogenous Heteroaromatic Compounds. *Chem. & Pharm. Bull.*, **1981**, 29 (9), 2442–2450.
- (64) Breslow, R.; Haynie, R.; J. Mirra, J. The Synthesis of Diphenylcyclopropenone. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 247–248.
- (65) Voi'pin, M. E.; Koreschkov, Yu. D.; Kursanov, D. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR*, **1959**, Otd. Khim. Nauk, 560.
- (66) Lown, J. W.; Matsumoto, K. Reaction of Cyclopropenones with Heteroaromatic Nitrogen Compounds. *Can. J. Chem.*, **1971**, 49 (8), 1165–1175.
- (67) Wadsworth, D. H.; Bender, S. L.; Smith, D. L.; Luss, H. R.; Weidner, C. H. Indolizines. 2. Preparation of 1- and 3-Indolizinols and their Esters. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51 (24), 4639–4644.
- (68) Weidner, C. H.; Wadsworth, D. H.; Bender, S. L.; Beltman, D. J. Indolizines. 4. Dyes derived from oxoindolizinium ions and active methylene compounds. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 15, 3660–3664.
- (69) Gundersen, L-L.; Malterud, K. E.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S.; Østby, O. B. Indolizines as novel potent inhibitors of 15-Lipoxygenase. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 (24), 5409–5415.
- (70) Teklu, S.; Gundersen, L-L.; Larsen, T.; Malterud, K. E.; Rise, F. Indolizine 1-Sulfonates as Potent Inhibitors of 15-Lipoxygenase from Soybeans. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13 (9), 3127–3139.
- (71) Nasir, A. I.; Gundersen, L-L.; Rise, F.; Antonsen, Ø.; Kristensen, T.; Langhelle, B.; Bast, A.; Custers, I.; Haenen, G. R. M. M.; Wikström, H. Inhibition of Lipid Peroxidation Mediated by Indolizines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1829–1832.
- (72) Babaev, E. V.; Ryabkov, V. B. Phenacylation of 6-Methyl-Beta-Nitropyridin-2-Ones and Further Heterocyclization of Products. *Molecules*, **2020**, 25 (7), 1682.
- (73) Babaev, E. V.; Vasilevich, N. I.; Ivushkina, A. S. Efficient Synthesis of 5-Substituted 2-Aryl-6-cyanoindolizines via Nucleophilic Substitution Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, 1, (9).

- (74) Chen, P.; Chaikuad, A.; Bamborough, P.; Bantscheff, B.; Bountra, C.; Chung, C.; Fedorov, O.; Grandi, P.; Jung, D.; Lesniak, R.; Lindon, M.; Müller, S.; Philpott, M.; Prinjha, R.; Rogers, C.; Selenski, C.; Tallant, C.; Werner, T.; Willson, T. M.; Knapp, S.; Drewry, D. H. Discovery and Characterization of GSK2801, a Selective Chemical Probe for the Bromodomains BAZ2A and BAZ2B. *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 1410–1424.
- (75) Hagishita, S.; Yamada, M.; Shirahase, K.; Okada, T.; Murakami, Y.; Ito, Y.; Matsuura, T.; Wada, M.; Kato, T.; Ueno, M.; Chikazawa, Y.; Yamada, K.; Ono, T.; Teshirogi, I.; Ohtani, M. Potent Inhibitors of Secretory Phospholipase A2: Synthesis and Inhibitory Activities of Indolizine and Indene Derivatives. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39* (19), 3636–3658.
- (76) Sandeep, C.; Venugopala, K. N.; Khedr, M. A.; Attimarad, M.; Padmashali, B.; Kulkarni, R. S.; Venugopala, R.; Odhav, B. Review on Chemistry of Natural and Synthetic Indolizines with their Chemical and Pharmacological Properties. *J. Basic Clin. Pharma*, **2017**, *8*, 49–60.
- (77) Elattar, K. M.; Youssef, I.; Fadda, A. A. Reactivity of Indolizines in Organic Synthesis, *Synth. Commun.*, **2016**, *46* (9), 719–744.
- (78) Armarego, W. L. F. 813. Ionization and Ultraviolet Spectra of Indolizines. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4226–4233.
- (79) Бобровский, С. И.; Бабаев, Е. В.; Бундель, Ю. Г. Строение и Амбифильная Реакционная Способность Индолизинов. *Химия Гетероцикл. Соед.*, **1987**, *2*, 203–208.
- (80) Renard, M.; Gubin, J. Metallation of 2-Phenylindolizine. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33* (31), 4433–4434.
- (81) Amaral, M. F. S. J.; Baumgartner, A. A.; Vessecchi, R.; Clososki, C. C. Directed Metalation of 1-Ester-Substituted Indolizines: Base/Electrophile-Controlled Regioselective Functionalization. *Org. Lett.*, **2015**, *17* (2), 238–241.

- (82) Jadhav, P. P.; Kahar, N. M.; Dawande, S. G. Ruthenium(II) Catalysed Highly Regioselective C-3 Alkenylation of Indolizines and Pyrrolo[1,2-a]quinolines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 48, 7831–7835.
- (83) Yang, Y.; Cheng, K.; Zhang, Y. Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Oxidative Coupling of Indolizines and Vinylarenes via C–H Bond Cleavage. *Org. Lett.*, **2009**, 11 (24), 5606–5609.
- (84) Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. Direct Palladium-Catalyzed Alkynylation of *N*-Fused Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (25), 7742–7743.
- (85) Park, C-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. Palladium-Catalyzed Arylation and Heteroarylation of Indolizines. *Org. Lett.*, **2004**, 6 (7), 1159–1162.
- (86) Shi, Y.; Wang, Z.; Cheng, Y.; Lan, J.; She, Z.; You, J. Oxygen as an oxidant in palladium/copper-cocatalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling between two heteroarenes. *Sci. China Chem.*, **2015**, 58 (8), 1292–1296.
- (87) Yeung, C. S.; Dong, V. M. Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon–Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon–Hydrogen Bonds. *Chem. Rev.*, **2011**, 111 (3), 1215–1292.
- (88) Xia, J-B.; Wang, X-Q.; You, S-L. Synthesis of Biindolizines through Highly Regioselective Palladium-Catalyzed C–H Functionalization. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (1), 456–458.
- (89) Sun, J. W.; Wang, F. Y.; Shen, Y.; Zhi, H. Z.; Wu, H.; Liu, Y. Palladium-Catalyzed Direct and Regioselective C–H Acyloxylation of Indolizines. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 10236–10243.
- (90) Feng, X.; Tian, J.; Sun, Y.; Hu, H.; Lu, M.; Kan, Y.; Fang, D.; Wang, C. Weakly coordinating group directed rhodium-catalyzed unconventional site-selective C-H olefination of indolizines at the 8-position. *Chin. Chem. Lett.*, **2020**, 32 (1), 470–474.
- (91) Babaev, E. V.; Shadrin, I. A. Indolizines and Their Hetero/Benzo Derivatives in Reactions of [8+2] Cycloaddition. *Molecules* **2021**, 26 (7), 2050.
- (92) Simonyan, V. V.; Zinin, A. I.; Babaev, E. V.; Jug, K. Mechanism of cycloaddition to indolizines. *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, 11 (3), 201–208.

- (93) Huang, M.; Deng, L.; Lao, T.; Zhang, Z.; Su, Z.; Yu, Y.; Cao, H. Mechanochemically Induced Dehydrogenation Coupling and [3+2] Cycloaddition of Indolizines with Allenes Using Piezoelectric Materials. *J. Org. Chem.*, **2022** *87* (5), 3265–3275.
- (94) Liang, Y.; Teng, L.; Wang, Y.; He, Q.; Cao, H. Visible-Light-Induced Intermolecular [3+2] Alkenylation–Cyclization Strategy: Metal-Free Construction of Pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine Rings. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 4025–4029.
- (95) Fallah-Bagher-Shaidaei, H.; Farkhonde, R.; Navideh, L. G. Aromaticity of Topological Isomers of Cyclazines and their [14] to [18] Annulenes. *Comp. Theor. Chem.*, **2011**, *963* (2-3), 525–532.
- (96) Windgassen, R. J.; Saunders, W. H.; Boekelheide, V. Cyclazines. A New Class of Aromatic Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81* (6), 1459–1465.
- (97) Wiley, R. H.; Knabeschuh, L. H. Pyrrocolines From the Diene Synthesis With Some Pyridine Bases and Dimethyl Acetylenedicarboxylate. *J. Org. Chem.*, **1953**, *18* (7), 836–841.
- (98) Dainis, I. Reductive Cleavage of Acyl Groups from Acetylindolizines. C-Protonation and Fragmentation of Indolizine-3-carbinols. *Aust. J. Chem.*, **1972**, *25*, 2013–2020.
- (99) Ortega, N.; Tang, D.-T. D.; Urban, S.; Zhao, D.; Glorius, F. Ruthenium-NHC-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Indolizines: Access to Indolizidine Alkaloids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52* (36), 9500–9503.
- (100) Cliff, G. R.; Jones, G.; Stanyer, J. Azonia-Azulene Salts. Part IV. Attempts to Convert Dihydroindolizines into Azonia-Azulenenes. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3426.
- (101) Pohjala, K. E. Indolizine Derivatives. VII. Indolizines via Cyclizations of 2-(2-Pyridyl)methylene-1,3-diketones and -1,3-Keto Esters. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 273–279.
- (102) Mondal, S.; Samanta, S.; Jana, S.; Hajra, A. Diacetoxyiodobenzene-Mediated Oxidative C–H Amination of Imidazopyridines at Ambient Temperature. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82* (8), 4504–4510.

- (103) Wang, R.; Wang, S.; Li, D.; Ye, F.; Leng, Y.; Wu, Y.; Chang, J.; Wu, Y. Radical Ring Opening Reaction of Pyridine Fused Heterocycles with IBA-N3 Catalyzed by Tetra-n-butylammonium Iodide. *Tetrahedron*, **2019**, 75 (15), 2298–2305.
- (104) Zheng, H.; Xiong, H.; Su, C.; Cao, H.; Yao, H.; Liu, X. Photoinduced Successive Oxidative Ring-Opening and Borylation of Indolizines with NHC–Boranes. *RSC Adv.*, **2022**, 12, 470–474.
- (105) Watanabe, K.; Terao, N.; Kii, I.; Nakagawa, R.; Niwa, T.; Hosoya, T. Indolizines Enabling Rapid Uncaging of Alcohols and Carboxylic Acids by Red Light-Induced Photooxidation. *Org. Lett.*, **2020**, 22 (14), 5434–5438.
- (106) Tian, J.-Z.; Zhang, Z.-G.; Yang, X.-L.; Fun, H.-K.; Xu, J.-H. Photooxygenation of Indolizines via Selective Excitation of Their Charge Transfer Complexes with Molecular Oxygen. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66 (24), 8230–8235.
- (107) Li, Y.; Hu, H.-Y.; Ye, J.-P.; Fun, H.-K.; Hu, H.-W.; Xu, J.-H. Reaction Modes and Mechanism in Indolizine Photooxygenation Reactions. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69 (7), 2332–2339.
- (108) Kucukdisli, M.; Opatz, T. Two-Step Synthesis of 2-Aminoindolizines from 2-Alkylpyridines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 26, 5836–5844.
- (109) González-Soria, M. J.; Alonso, F. Substrate-Controlled Divergent Synthesis of Enaminones and Pyrroles from Indolizines and Nitroso Compounds. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 1–14.
- (110) Wadsworth, D. H.; Weidner, C. H.; Bender, S. L.; Nuttall, R. H.; Luss, H. R. Indolizines. 3. Oxidation Products of Indolizinols: Radicals, Ions, and Oxidized Dimers. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 15, 3652–3660.

К главам II и III:

- (111) Carboni, R. A.; Lindsey Jr., R. V. Reactions of Tetrazines with Unsaturated Compounds. A New Synthesis of Pyridazines. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, (16), 4342–4346.
- (112) Kovalev, E. G.; Postovskii, I. Ya.; Rusinov, G. L.; Shegal, I. L. Cycloaddition to sym-tetrazines (the Carboni-Lindsey reaction) (review). *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1981**, *17*, 1063–1076.
- (113) Chen, Z. X.; Li, Y.; Huang, F. Persistent and Stable Organic Radicals: Design, Synthesis, and Applications. *Chem*, **2021**, *7* (2), 288–332.
- (114) Potts, K. T.; Murphy, P. M.; Kuehnling, W. R. Cross-Conjugated and Pseudo-Cross-Conjugated Mesomeric Betaines. 1. Synthesis and Characterization. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2889–2898.
- (115) Critchlow, A.; Haslam, E.; Haworth, R. D.; Tinker, P. B.; Waldron, N. M. The Oxidation of Some Pyrogallol and Purpurogallin Derivatives. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2829–2847.
- (116) Sutanto, H.; Susanto, B. H.; Nasikin, M. Solubility and Antioxidant Potential of a Pyrogallol Derivative for Biodiesel Additive. *Molecules*, **2019**, *24*, (13), 2439.
- (117) Ali, L.; Algaithi, R.; Habib, H. M.; Souka, U.; Rauf, M. A.; Ashraf, S. Soybean Peroxidase-mediated Degradation of an Azo Dye – a Detailed Mechanistic Study. *BMC Biochem.*, **2013**, *14*, (1), 35, 1–14.
- (118) Ollis, W. D; Stanforth, S. P; Ramsden, C. A. Heterocyclic Mesomeric Betaines. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, (12), 2239–2329.
- (120) Hrnčiar, P.; Phthalides and 1,3-Indandiones. XVI. Preparation of 4-Arylmethylenecinchomeronides and 2-Aryl-5-aza-1,3-indandiones. *Chem. Zvesti*, **1965**, *19*, 360–370.
- (121) Suprakash Roy; Saleem Javed; Marilyn M. Olmstead; Apurba K. Patra; First Structural Example of a Metal Uncoordinated Mesoionic Imidazo[1,5-a]pyridine and its Precursor Intermediate Copper Complex: an Insight to the Catalytic Cycle. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 12866–12876.

- (122) Manikyamba, P; Sundaram, E. V. Effect of Substituent on the Mechanism of Oxidation of Anilines by Acidic Iodate. A Kinetic Study. *Reaction Kinetics and Catal. Lett.*, **1985**, 28, 95–101.
- (123) Hiroto, S. Synthesis of π -Functional Molecules through Oxidation of Aromatic Amines. *Chem. Asian J.*, **2019**, 14, 2514–2523.
- (124) Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P. Fluorinated Carbenes. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1585–1632.
- (125) Wang, F.; Luo, T; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Synthesis of gem-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source. *Angew. Chem.*, **2011**, 123, 7291–7295.
- (126) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. Die Ersten CF₃-substituierten Organyl(chlor)silane. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195–2198.
- (127) Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. Fluoride-induced Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A Trifluoromethide Equivalent. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, (1), 393–395.
- (128) Nosik, P. S.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. Transition Metal-free gem-Difluorocyclopropanation of Alkenes with CF₃SiMe₃–NaI System: a Recipe for Electrondeficient Substrates. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 4104–4114.
- (129) Nosik, P. S.; Gerasov, A. O.; Boiko, R. O.; Rusanov, E.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. Gram-Scale Synthesis of Amines Bearing a gem-Difluorocyclopropane Moiety. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 3126–3136.
- (130) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents. *Chem. Rev.* **1997**, 97, (3), 757–786.
- (131) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chem. Rev.*, **2015**, 115 (2), 683–730.
- (132) García-Domínguez, A.; West, T. H.; Primožic, J. J.; Grant, K. M.; Johnston, C. P.; Cumming, G. G.; Leach, A. G.; Lloyd-Jones, G. C. Difluorocarbene Generation from

- TMSCF₃: Kinetics and Mechanism of NaI-Mediated and Si-Induced Anionic Chain Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 34, 14649–14663.
- (133) Lou, Y.; Chang, J.; Jorgensen, J.; Lemal D. M. Octachloroazulene. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15302–15307.
- (134) Shintou, T.; Ikeuchi, F.; Kuwabara, H.; Umihara, K.; Itoh, I. Synthesis of 2-Pyridylpyridines via Aza-Diels–Alder Reactions between 3-Pyridyl-1,2,4-triazines and Some Vinyl Alkanoates. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (6), 836–837.
- (135) Sheremetev, A. B. One-pot synthesis of 3-amino-4-aryl- and 3-amino-4-hetarylfurazans. *Russ. Chem. Bull.*, **2005**, *54*, (4), 1057–1059 [Translation of *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **2005**, (4), 1030–1032].
- (136) Dmitriev, D. E.; Strelenko, Yu. A.; Sheremetev, A. B. NMR spectroscopic study of 3-nitrofurazans. *Russ. Chem. Bull.*, **2013**, *62*, (2), 504–515 [Translation of *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, **2013**, *62*, (2), 503–513].
- (137) Fan, X.; Ge, Y.; Lin, F.; Yang, Y.; Zhang, G.; Ngai, W.S.; Lin Z., Zheng, S.; Wang, J.; Zhao, J.; Li, J; Chen, P.R. Optimized Tetrazine Derivatives for Rapid Bioorthogonal Decaging in Living Cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (45), 14046–14050.
- (138) Yang, J.; Karver, M. R.; Li, W.; Sahu, S.; Devaraj, N. K. Metal Catalyzed One Pot Synthesis of Tetrazines Directly from Aliphatic Nitriles and Hydrazine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5222–5225.
- (139) Delorme, D., Girard, Y., Rokach, J. Total Synthesis of Leukotriene E₄ Metabolites and Precursors to Radiolabeled Forms of Those Metabolites. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3635–3640.
- (140) Ito, A.; Muratake, H.; Shudo, K. Deprotonation Equilibrium of 5-Tropolonediazonium Salt Strongly Favors 1,2,5-Tropoquinone-5-diazide Structure in Certain Solvents. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5470–5475.
- (141) Pegklidou, K.; Papastavrou, N.; Gkizis, P.; Komiotis, D.; Balzarini, J.; Nicolaou, I. N-substituted Pyrrole-based Scaffolds as Potential Anticancer and Antiviral Lead Structures. *Med. Chem.*, **2015**, *11*, 602–608.