

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

На правах рукописи



Варганова Анна Евгеньевна

**Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов
(гетеро)ароматическими аминами.
Подход к (гет)арен-аннелированным азепинам**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н. Трушков Игорь Викторович

Москва, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Введение | 3 |
| 1. Реакции расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов с участием акцепторной группы (литературный обзор) | 5 |
| 1.1. Изомеризация ацилциклопропанов и их иминов (реакция Клоука-Вилсона) | 5 |
| 1.1.1. Превращение ацилциклопропанов в дигидрофураны | 5 |
| 1.1.2. Превращение циклопропилиминов в дигидропирролы | 13 |
| 1.1.3. Родственные реакции изомеризации | 14 |
| 1.1.4. Домино реакции, включающие стадию перегруппировки Клоука-Вилсона | 18 |
| 1.2. Изомеризация винилциклопропанов | 21 |
| 1.2.1 Превращение винилциклопропилкетонов в циклогексеноны (гомо-версия реакции Назарова | 21 |
| 1.2.2. Перегруппировка Коупа и родственные ей изомеризации донорно-акцепторных циклопропанов | 27 |
| 2. Обсуждение результатов | 31 |
| 2.1. Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов | 32 |
| 2.2. Синтез 2, <i>N</i> -диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов и изучение их перегруппировки при действии кислоты Льюиса | 33 |
| 2.2.1. Синтез 2, <i>N</i> -диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов | 33 |
| 2.2.2. Изучение превращения 2, <i>N</i> -диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в 1.5-диарилпирродидин-2-оны | 35 |
| 2.2.3. Изучение превращения 2, <i>N</i> -диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в тетрагидробенз[<i>b</i>]азепин-2-оны | 38 |
| 2.2.4. Изучение механизма перегруппировки 2, <i>N</i> -диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в тетрагидробензазепиноны | 47 |
| 2.2.5. Пост-модификации синтезированных тетрагидробенз[<i>b</i>]азепин-2-онов | 51 |
| 2.3. Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов производными 6-аминоурацила. Синтез пиримидо[4,5- <i>b</i>]азепинов | 51 |
| 2.4. Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с производными 5-аминопиразола. Подход к пиразоло[3,4- <i>b</i>]азепинам | 58 |
| 2.5. Изучение физиологической активности синтезированных соединений | 65 |
| Выводы | 67 |
| Экспериментальная часть | 68 |
| Список литературы | 144 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны в последние годы вызывают повышенный интерес специалистов в области органической и медицинской химии благодаря способности вступать в широкий круг реакций с реагентами, проявляющими реакционную способность самого разного типа (нуклеофилы, радикалы, электрофилы, диполярфилы, 1,3-диполи, 1,3-диены и пр.), в качестве необычных строительных блоков. Высокая активность ДА циклопропанов обусловлена, с одной стороны, возможностью снятия значительной энергии напряжения при раскрытии трехчленного цикла, что обеспечивает экзотермичность протекающих реакций, а с другой, – наличием в малом цикле сильно поляризованной С–С связи между атомами, несущими донорный и акцепторный заместители, благодаря чему реакции протекают не только быстро, но и с высокой селективностью. Такое поведение позволило использовать ДА циклопропаны для получения разнообразных интересных продуктов, от простых ациклических соединений до сложных карбо- и гетероциклических систем, в том числе природных биоактивных веществ и их синтетических аналогов.

В настоящее время химия ДА циклопропанов активно развивается в разных странах мира. Разработаны общие подходы к раскрытию этих соединений нуклеофильными реагентами, к их 1,3-функционализации действием пар «нуклеофил + электрофил», к осуществлению реакций циклоприсоединения и аннелирования ДА циклопропанов с различными ненасыщенными соединениями, предложены подходы к фотоактивации их превращений и т.д. Однако огромные синтетические возможности, основанные на использовании ДА циклопропанов как полифункциональных многоцентровых реагентов до сих пор остаются исследованными лишь в незначительной степени. Это относится даже к относительно простым реакциям нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, причём изучению процессов, в которых ДА циклопропаны выступают как диэлектрофилы, посвящены лишь единичные публикации. В данной работе были изучены реакции раскрытия ДА циклопропанов ароматическими и гетероароматическими аминами с целью получения семичленных гетероциклов, для формирования которых ДА циклопропан выступает в качестве 1.4-диэлектрофила, а (гетеро)ароматический амин – 1,3-динуклеофила.

Цель работы. Целью данной работы явилась разработка методов формирования арен- и гетарен-аннелированного тетрагидроазепинового скелета на основе:

- 1) изучения реакции рециклизации циклопропанов, содержащих арилкарбамоильную группу в качестве одного из акцепторных заместителей;
- 2) раскрытия ДА циклопропанов производными б-аминоурацила с последующей циклизацией с использованием реакции лактамизации;

- 3) изучения реакции ДА циклопропанов с производными 5-аминопиразола и последующего образования пиразоло[3,4-*b*]азепинов.

Задачи работы. Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать метод синтеза ДА циклопропанов с *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильной группой и изучить их превращения при действии кислот Льюиса с целью получения соответствующих тетрагидробенз[*b*]азепинонов.
2. Изучить реакционную способность гетероароматических аминов, проявляющих амбидентные свойства по отношению к ДА циклопропанам на примере производных 6-аминоурацила и 1,3-диметил-5-аминопиразола.
3. Разработать синтетические подходы для циклизации полученных продуктов нуклеофильного раскрытия в тетрагидропиримидо[4,5-*b*]азепины и тетрагидропиразоло[4,3-*b*]азепины.

Научная новизна и практическая значимость работы заключаются в следующем:

1. Разработан оригинальный метод синтеза ДА циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу.
2. Предложен процесс расширения цикла таких циклопропанов с получением тетрагидробенз[*b*]азепин-2-онов. Показано, что эта реакция является первым примером 6-*эндо-тет* циклизации, ставшей возможной благодаря особенностям электронного строения и геометрии ДА циклопропанов.
3. Продемонстрировано, что диастереоселективностью этого процесса расширения цикла можно управлять, варьируя время проведения реакции.
4. Разработаны новые метода синтеза (гет)арен-аннелированных азепинов, основанные на алкилировании производных 6-аминоурацила и 5-аминопиразола, соответственно, ДА циклопропанами с последующей циклизацией продукта *C*-алкилирования.
5. Продемонстрированы амбидентные нуклеофильные свойства 1,3-диметил-5-аминопиразола при взаимодействии с ДА циклопропанами.

1. РЕАКЦИИ РАСШИРЕНИЯ ЦИКЛА ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ С УЧАСТИЕМ АКЦЕПТОРНОЙ ГРУППЫ (литературный обзор)

В последние годы было опубликовано немало обзоров как по химии ДА циклопропанов вообще, так и по отдельным типам их превращений. Поскольку данная работа посвящена превращению ДА циклопропанов в новые циклы с участием одного из акцепторных заместителей, а до настоящего момента обзоров, посвященных превращениям такого типа не было, в литературном обзоре мы решили обобщить основные результаты по изучению процессов, в которых акцепторная группа ДА циклопропана оказывается частью образующегося цикла.

1.1. Изомеризация ацилциклопропанов и их иминов (реакция Клоука-Вилсона)

1.1.1. Превращение ацилциклопропанов в дигидрофураны

Среди реакций изомеризаций Д–А циклопропанов наиболее хорошо изучена изомеризация ацилциклопропанов. Еще в 1929 году Клоуком было показано, что нагревание ими́на циклопропилфенилкетона **1** приводит к образованию дигидропиррола **2** [1]. В 1947 г. Вилсон обнаружил, что циклопропанкарбоксальдегид **3** и 2,3-дигидрофуран **4** превращаются друг в друга при нагревании, причем поначалу основное внимание было уделено образованию циклопропана **3** и продуктов его разложения из дигидрофурана **4** [2]. В дальнейшем, однако, наибольшее внимание исследователей привлекла возможность расширения трехчленного цикла с образованием дигидрофуранов. Использованию этого процесса для получения пирролинов уделяется гораздо меньше внимания, однако, учитывая последовательность открытия обсуждаемых превращений, изомеризация циклопропилкетонов и их иминов в соответствующие пятичленные гетероциклы получила название *перегруппировка Клоука-Вилсона* (схема 1.1).

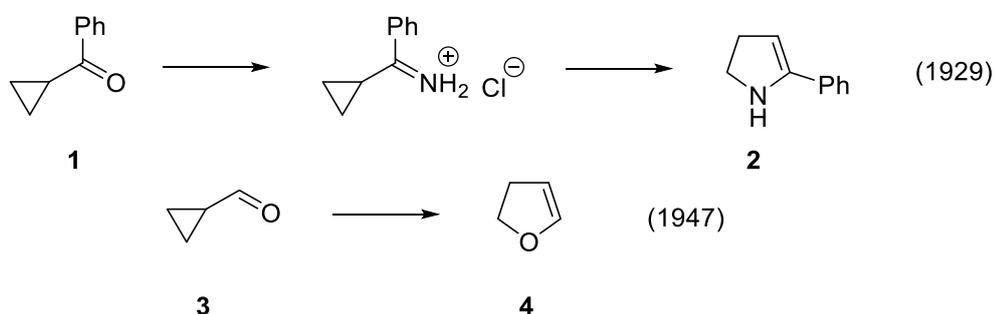


Схема 1.1

Долгое время перегруппировку Клоука-Вилсона проводили исключительно при термической активации [3, 4]. Так, 1-ацетил-1-метил-2-фенилциклопропан при нагревании выше 250 °С изомеризовался с образованием 4,5-диметил-2-фенил-2,3-дигидрофурана; энергия активации для этого процесса была определена равной 48.1 ккал/моль. При использовании

родственных циклопропанов **5**, содержащих метильную группу при атоме С(3) было показано, что изомеризация протекает с преимущественным удерживанием относительной стереохимии заместителей при атомах С(2) и С(3) (схема 1.2). Побочное образование диастереомеров исходных циклопропанов, а также изомерных енонов показывает, что реакция протекает по постадийному механизму через образование 1,3-бирадикального интермедиата [4]. Сходные результаты были получены также при облучении соединений **5**.

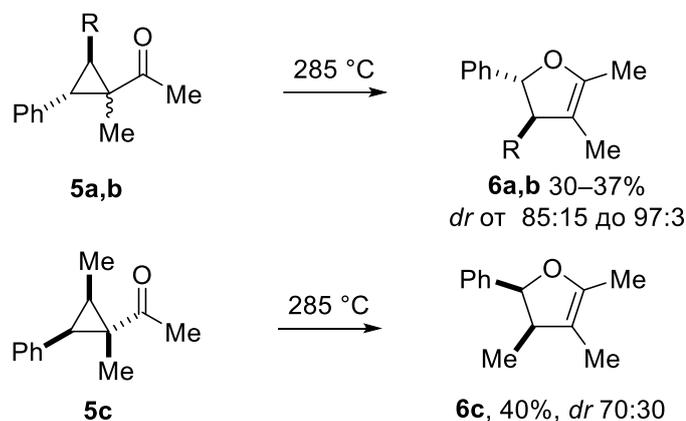


Схема 1.2

Аналогично, Даубен и Шаффер показали, что облучение раствора хризантемаля **7a** (R = H) и родственного метилкетона (R = Me) **7b** в *tert*-бутаноле приводит к образованию как дигидрофуранов **8**, так и серии побочных продуктов (схема 1.3) [5].

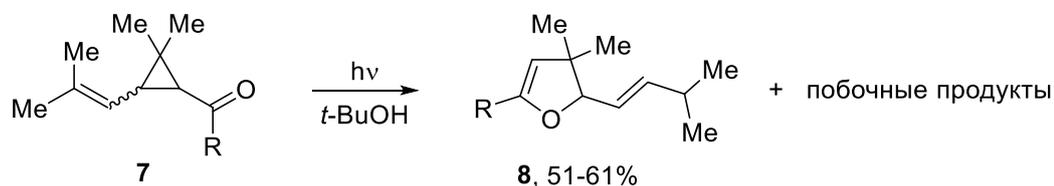


Схема 1.3

С другой стороны, ДА циклопропаны эффективно изомеризуются в дигидрофураны при действии кислот Льюиса или Брэнстеда. В 1980 г. Алонсо и Моралес описали конверсию 2-(4-метоксифенил)-1-ацетил-3-R-циклопропанкарбоксилатов **9** в соответствующий дигидрофуран **10** при перемешивании с окисью алюминия в хлороформе в течение 24 ч, причём процесс протекал с полным удерживанием относительной стереохимии заместителей при атомах С(2) и С(3) циклопропана (Схема 1.4) [6].

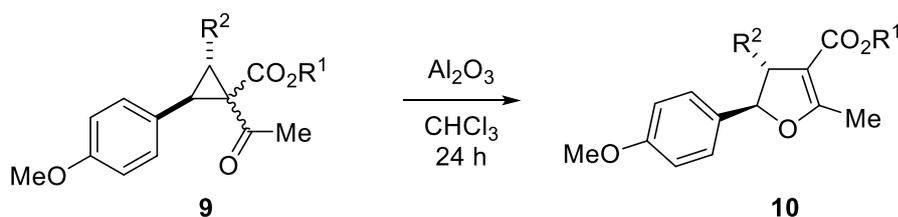


Схема 1.4

Эта работа стимулировала дальнейшее изучение кислотно-катализируемой перегруппировки Клоука-Вилсона. Например, было показано, что спироциклические циклопропаны, полученные из циклогексан-1,3-дионов **11** перегруппировываются в 2,3,6,7-тетрагидробензофуран-4(5*H*)-оны **12** в присутствии TMSI, TMSOTf, Sc(OTf)₃, MgI₂, BF₃·OEt₂, или TsOH·H₂O (Схема 1.5) [7, 8]. Этот метод был использован авторами в полном синтезе куспидана В [8].

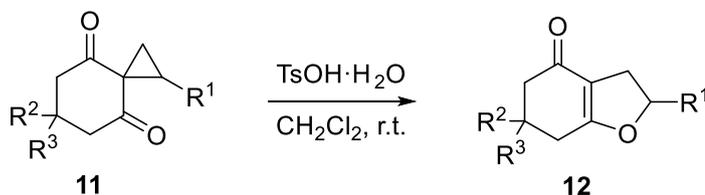


Схема 1.5

Нужно отметить, что соединения этого типа проявляют высокую реакционную способность даже в том случае, когда субстрат содержит в качестве донора алкильную группу. Вместе с тем выходы для этих субстратов обычно ниже, чем в реакциях субстратов, содержащих в качестве донора арильную группу.

Легкость перегруппировки таких спироциклических соединений подтверждается выделением тетрагидробензофуранов **12** в ходе синтеза циклопропанов **11** [9, 10]. С другой стороны, эффективность перегруппировки Клоука-Вилсона, инициированной действием *n*-толуолсульфоновой кислоты, была низкой при использовании циклопропанов, полученных из циклопентан-1,3-дионона и различных ациклических 1,3-диононов [8].

Каталитическое количество *n*-толуолсульфоновой кислоты использовалось также для изомеризации 2,2-бис(фенилсульфанил)циклопропанкарбоксальдегида **13** приводящей к соответствующим дигидрофуранам **14**, отщепление молекулы тиофенола от которых с образованием фуранов **15** может быть осуществлено в мягких условиях действием эквимольной смеси оксида и хлорида ртути (Схема 1.6) [11].

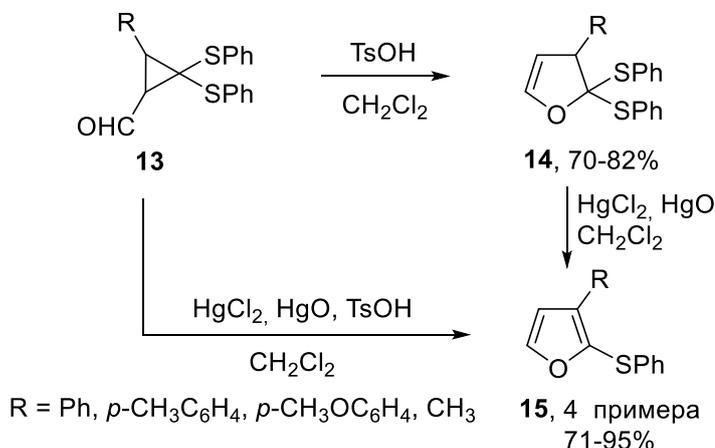


Схема 1.6

Кислотно-катализируемая изомеризация ДА циклопропанов была использована Верцем с сотр. для синтеза трициклических бисацеталей и бис(полуаминалей) **17** в результате двойной изомеризации дициклопропанов **16**, в которых атомы углерода, несущие акцепторную группу, являются четвертичными. Напротив, если вторым заместителем при этом атоме является водород, соединения **16** перегруппировывались в 3,4-бис(ацилметил)фураны и -пирролы **18** (Схема 1.7) [12]. Последний процесс является примером хорошо известной изомеризации ДА циклопропанов в пропены [13].

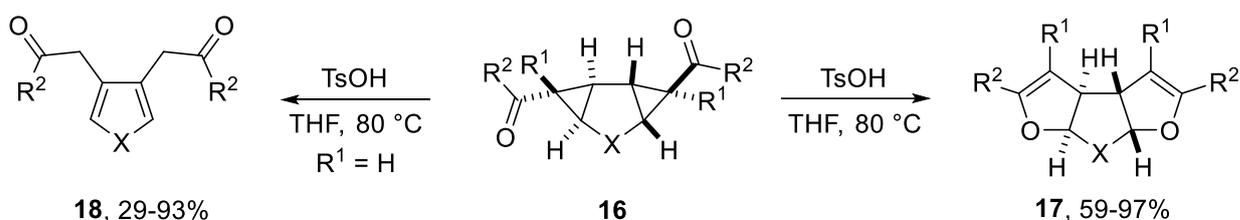


Схема 1.7

Высокая эффективность перегруппировки циклопропанкарбальдегидов в дигидрофураны была использована для получения родственных полициклических соединений **19**, **20** и т.п. как с нечётным, так и с чётным числом тетрагидрофурановых циклов, аннелированных друг к другу по связи C(2)–C(3) (Схема 1.8) [14, 15].

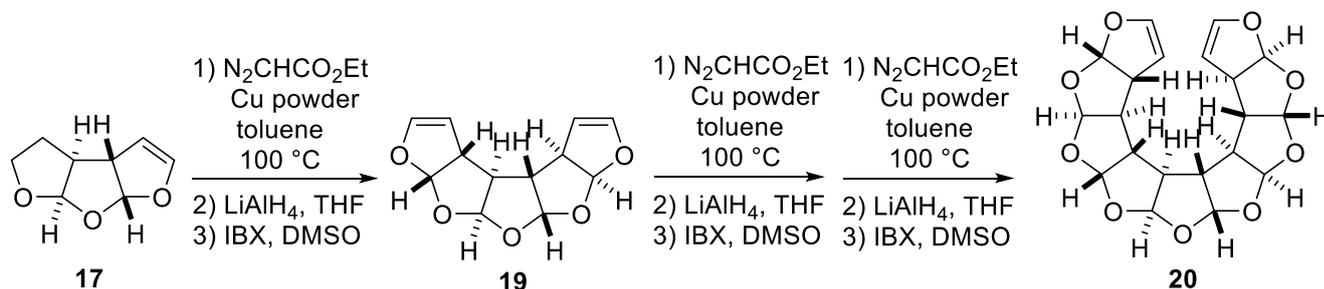


Схема 1.8

Использование фосфорных кислот на основе 1,1'-бинафталин-2,2'-диола позволило осуществить асимметрическое превращение широкой серии *цис*-2-арил-1-ацилциклопропанкарбоксилатов **21** в 5-арил-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилаты **22** с выходами 48–95% и соотношением энантиомеров от 83:17 до 96:4 (Схема 1.9) [16]. Эффективность этой перегруппировки зависит от природы ацильного заместителя. Циклопропаны, содержащие ацетильную, пропионильную, бутирильную и изобутирильную группы изомеризуются в дигидрофураны с выходами, варьирующимися от хороших до превосходных, в то время как 2-арил-1-бензоилциклопропан-1-карбоксилат не перегруппировывается в целевой продукт вовсе. Также было найдено, что введение второго заместителя к атому C(2) трехчленного цикла приводит к уменьшению энантиомерной чистоты продукта.

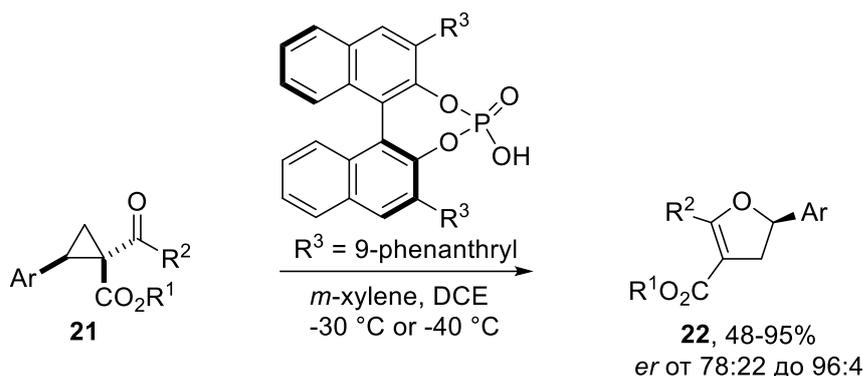


Схема 1.9

2-Арил-1-ацилциклопропаны **23** также подвергались асимметрическому превращению в оптически активные 2-арил-2,3-дигидрофураны **24** с выходами 75–92% и хорошей энантиоселективностью (*er* от 90:10 до 95:5) (Схема 1.10) [16]. Успех этого асимметрического превращения обусловлен обратимостью раскрытия трехчленного цикла в ходе реакции; стереохимический результат процесса определяется исключительно хиральностью фосфорной кислоты, используемой в качестве катализатора.

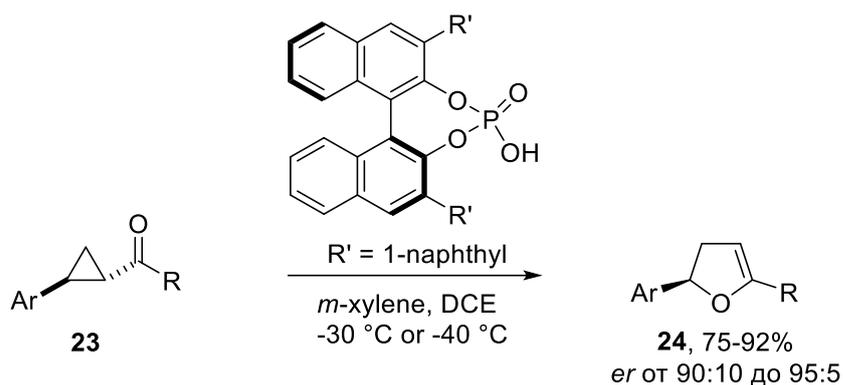


Схема 1.10

Перегруппировка Клоука-Вилсона была успешно реализована для ДА циклопропанов разного типа. Например, субстраты **25**, содержащие в качестве донора силиметильную группу, изомеризовались в дигидрофураны **26** при действии хлорида титана(IV) (Схема 1.11) [17].

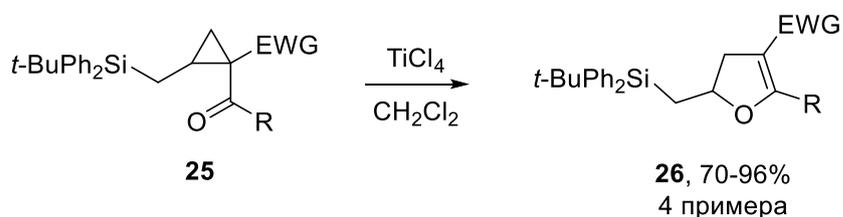


Схема 1.11

С другой стороны, спиро-сочлененные циклопропан-барбитураты **27** эффективно перегруппировывались в фуру[2,3-*d*]пиримидины **28** (Схема 1.12) [18, 19] и т.д.

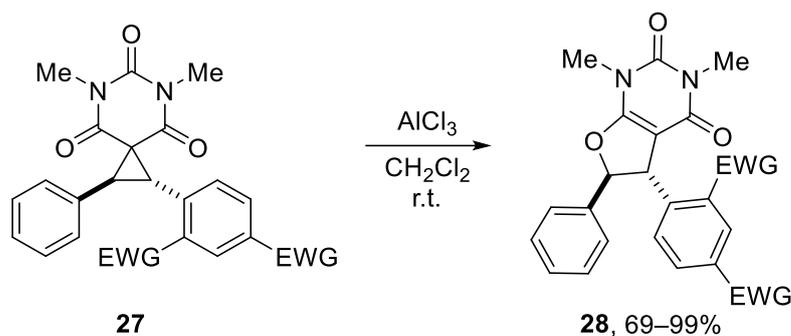


Схема 1.12

Перегруппировку Клоука-Вилсона индуцировали также нуклеофилами. Например, было показано, что 2-арил-1-(три- или дифторацетил)циклопропанкарбоксилаты **29** изомеризируются в дигидрофураны **30** при обработке 5 мол.% иодида натрия при 60 °С (Схема 1.13) [20].

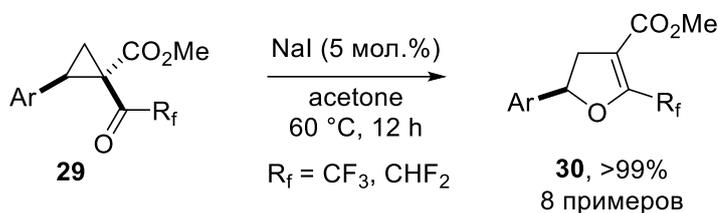


Схема 1.13

Для этого процесса был предложен постадийный механизм, на первой стадии которого нуклеофильная атака иодид-иона на трехчленный цикл производит ациклический интермедиат, содержащий фрагмент енолят-иона. Этот фрагмент выступает далее в качестве нуклеофила; внутримолекулярное замещение иодида приводит к образованию дигидрофурана. При изомеризации оптически активного субстрата **31** был получен продукт **32** с удерживанием конфигурации бензильного атома углерода. Этот факт был интерпретирован авторами как доказательство приведенного выше механизма с двойным обращением конфигурации. Было предложено два объяснения некоторой потери энантиомерной чистоты в ходе процесса: 1) при проведении реакции протекает частичная рацемизация субстрата **31** (этот эффект не раз отмечался ранее при изучении реакций оптически активных ДА циклопропанов), 2) имеется вклад замещения иодид-иона в интермедиате другим иодид-ионом (Схема 1.14) [21].

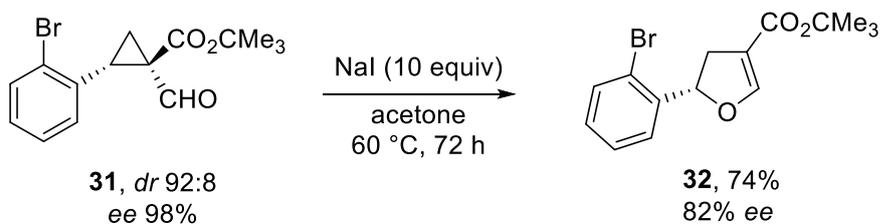


Схема 1.14

На основе результатов расчетов методом теории функционала плотности (DFT) был предложен родственный механизм изомеризации 1,1-диацил-2-винилциклопропанов **33** в

соответствующие дигидрофураны **34** при катализе $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$ [22]. Экспериментально эту изомеризацию проводили при кипячении в хлористом метиле или при облучении при комнатной температуре в ацетонитриле; при фотохимических условиях в целом выходы продуктов были выше (Схема 1.15) [23].

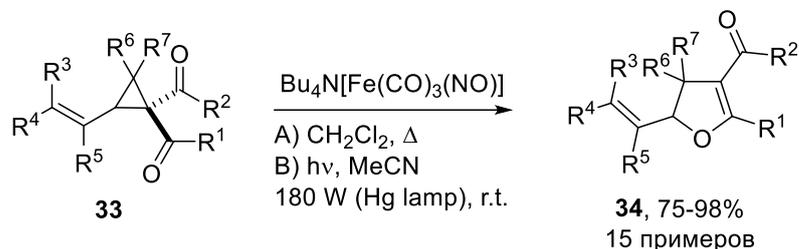


Схема 1.15

Как природа заместителей при связи $\text{C}=\text{C}$, так и относительное расположение заместителей в трехчленном цикле мало влияют на эффективность реакции. В то же время нужно отметить, что циклопропаны, содержащие метильную группу при атоме $\text{C}(3)$ в термических условиях дают дигидрофураны с более низкими выходами, чем $\text{C}(3)$ -незамещенные субстраты. Однако при фотохимических условиях этот эффект отсутствует. Особенно важно, что нуклеофильный катализ был равно эффективен для широкой серии субстратов, в том числе для тех соединений, которые не подвергались изомеризации в дигидрофураны при катализе кислотами Льюиса или Бренстеда.

2-Арил-1,1-диацилциклопропаны **35** и соответствующие кетоэфиры также изомеризуются в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$, но требуют использования более жестких условий проведения реакции. Они перегруппировываются в дигидрофураны **36** при нагревании в ДМФА при 120°C или при облучении УФ светом в течение 24 ч. Для этих субстратов выходы при нагревании были выше, чем при облучении (Схема 1.16) [23].

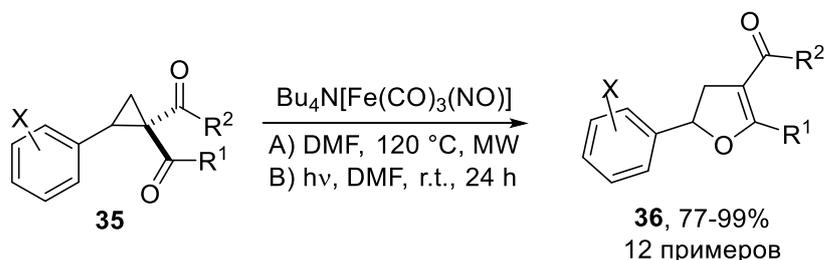


Схема 1.16

Перегруппировку Клоука-Вилсона Д–А циклопропанов индуцировали также действием третичных аминов. Так, при нагревании соединений **33** и **35** с 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октаном (DABCO) в ДМСО при 120°C они превращались в дигидрофураны **34** и **36** (Схема 1.17) [24].

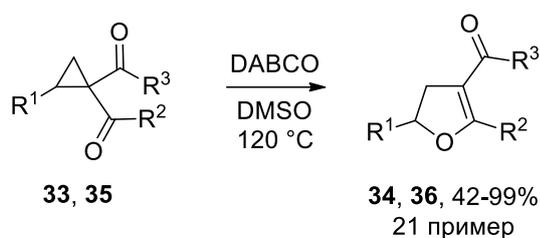


Схема 1.17

Когда исходные субстраты содержат два разных акцептора, хемоселективность изомеризации определяется их природой. Например, в случае кетоэфиров или кетоамидов в реакцию вступает именно ацильная группа, в то время как сложноэфирная и амидная функции остаются нетронутыми. Циклопропаны, содержащие ацетильную и бензоильную группу, превращались в смесь изомеров с некоторым избытком 3-бензоил-2-метил-4,5-дигидрофурана.

В обсуждавшихся выше реакциях анионный комплекс железа инициировал протекание перегруппировки Клоука-Вилсона, выступая в качестве нуклеофила. С другой стороны, алкенил-замещенные циклопропаны **37**, содержащие две акцепторные группы в вицинальном положении, одна из которых – ацильный заместитель, подвергались перегруппировке в 5-винил-4,5-дигидрофураны **38** по механизму, включающему «классический» катализ комплексом переходного металла (Схема 1.18) [25, 26].

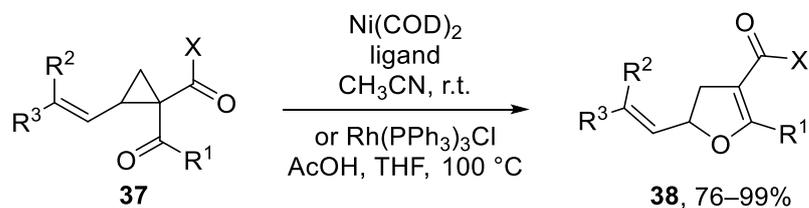


Схема 1.18

Наконец, в 2016 г. появилась первая работа по фото-редокс-катализу перегруппировки Клоука-Вилсона изонитрильным комплексом молибдена $\text{Mo}(\text{CNAr}_3\text{NC})$, используя 1-бензоил-2-фенилциклопропан **39** в качестве модельного субстрата. Облучение смеси циклопропана **39** и молибденового комплекса в дейтеробензоле приводило к раскрытию трехчленного цикла с образованием анион-радикала **40**. Обратный перенос электрона от **40** к комплексу $[\text{Mo}]^+$ давал бирадикал **41**, подвергающийся циклизации с образованием дигидрофурана **42** (Схема 1.19). В результате превращение циклопропана **39** в дигидрофуран **42** протекало с выходом 84%, хотя и достаточно медленно (~ 80 ч) [27].

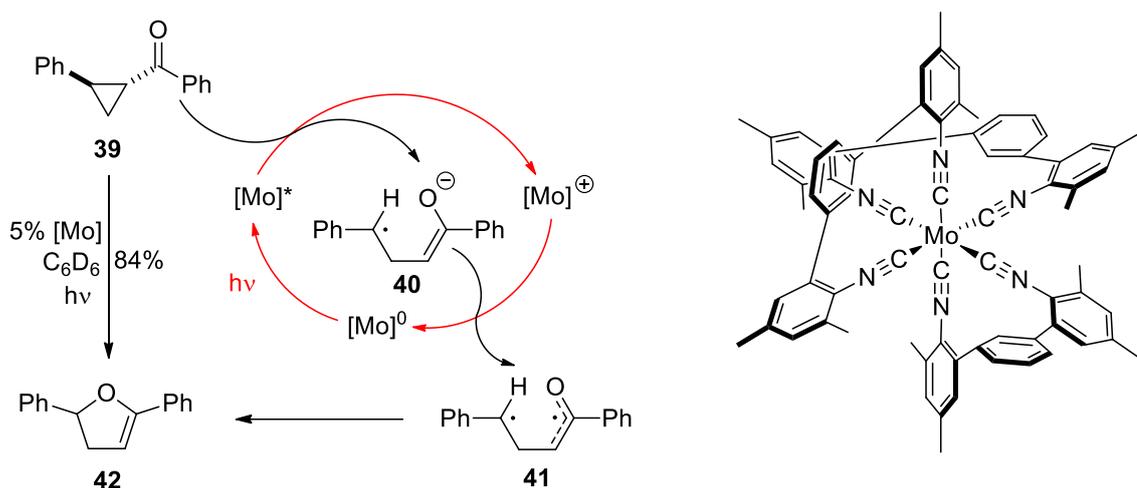


Схема 1.19

1.1.2. Превращение циклопропилиминов в дигидропирролы

К настоящему времени известны лишь редкие примеры перегруппировки ДА циклопропанов, в которых в качестве акцептора выступает аминогруппа, в пирролины. Это обусловлено, по крайней мере частично, конкурентно протекающим кислотным гидролизом имина. Так, циклопропан **43** в ходе очистки колоночной хроматографией превращался в смесь альдегида **44**, пирролина **45** и дигидрофуран **46** (Схема 1.20) [28].

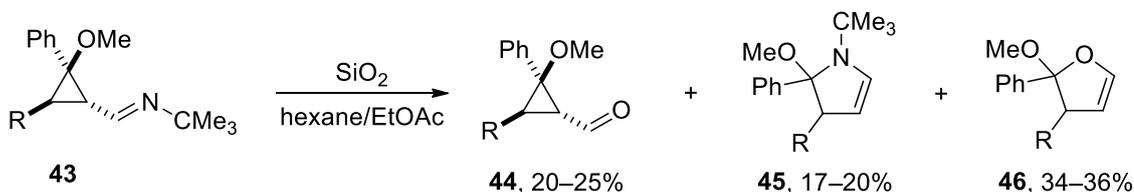


Схема 1.20

Напротив, циклопропан **47** – вполне стабильное соединение и не перегруппировывается в соответствующее производное пирроло[2,1-*a*]изохинолина. Но его метилирование приводит к образованию соли **48**, которую, в отличие от исходного соединения **47**, можно рассматривать как ДА циклопропан, поскольку иминиевая соль является электроноакцепторным заместителем. Эта соль при кипячении в ацетоне подвергается перегруппировке Клоука-Вилсона, образуя пирролоизохинолиниевую соль **49** (Схема 1.21) [29]. Нужно отметить, что аналогичный субстрат, не содержащий фенильную группу, в данных условиях не изомеризуется.

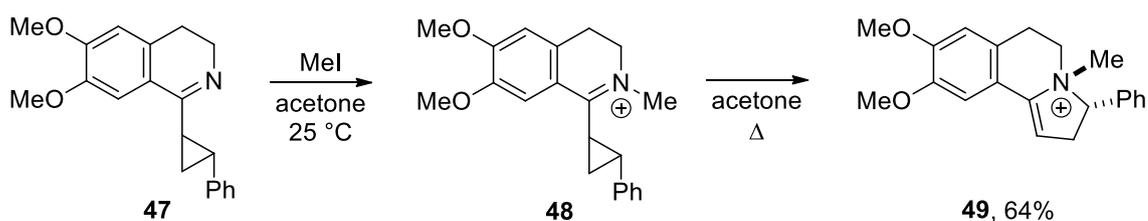


Схема 1.21

Наконец, 1-(2-пиридил)-2-стирилциклопропанкарбоксилаты **50** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ изомеризуются с образованием дигидроиндолизинов **51**, большая часть которых была выделена после ароматизации в индолизины **52** действием MnO_2 (Схема 1.22) [30].

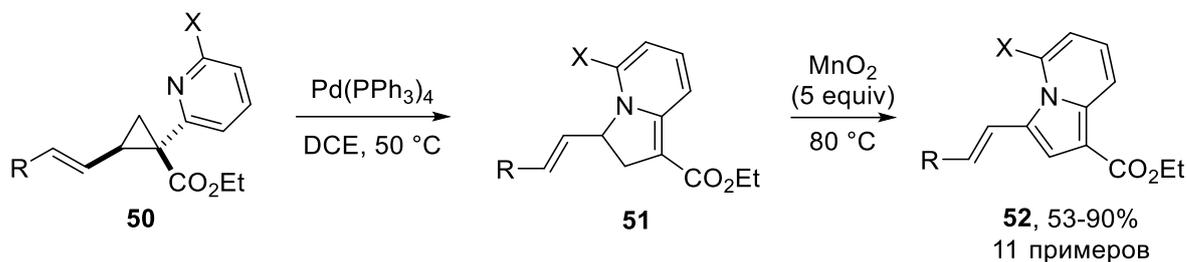


Схема 1.22

1.1.3. Родственные реакции изомеризации

ДА циклопропаны, содержащие в геминальном положении две сложноэфирные группы, в присутствии кислот Льюиса превращаются в соответствующие γ -лактоны. Хотя эта реакция известна достаточно давно, она обычно рассматривалась как нежелательный побочный процесс, а не как препаративный метод получения таких лактонов.

Впервые данный процесс был описан в 1981 году [31] на примере лактонизации 2-алкенилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов **53** под действием бис(триметилсилил)сульфата (Схема 1.23).

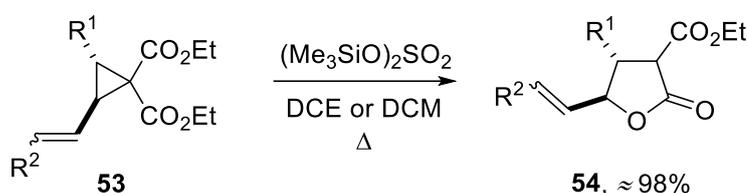


Схема 1.23

Похожее поведение найдено для 6-алкенил-2-оксобицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилатов **55** и родственного лактона **57**, превращавшихся в продукты **56** и **58** соответственно (Схема 1.24) [32].



Схема 1.24

Аналогично, ДА циклопропан **59** подвергается циклизации с образованием лактона **60** уже при выделении методом хроматографии на кислой окиси алюминия (Схема 1.25) [33].

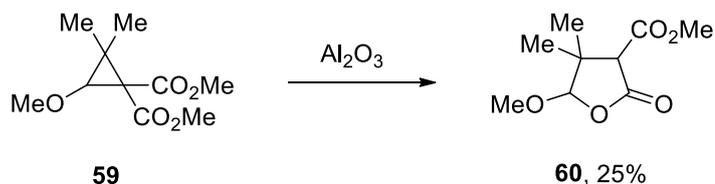


Схема 1.25

Лактонизация моноэфиров 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **61** сопровождается декарбоксилированием, приводя к монозамещенным γ -лактонам **62** (Схема 1.26). Реакцию проводили при нагревании при 150 °С в микроволновом реакторе в присутствии хлоридов лития и триметиламмония [34].

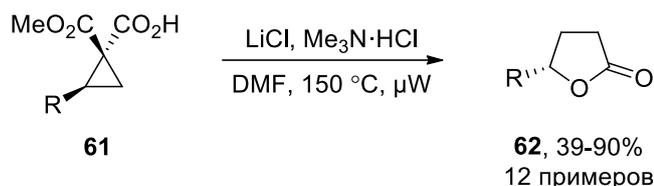


Схема 1.26

Контрольный опыт с использованием оптически активной (1*S*,2*S*)-1-(метоксикарбонил)-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (**61**, R = Ph) показал, что реакция протекает с сохранением конфигурации при атоме C(2), в отличие от большинства процессов с участием ДА циклопропанов, в которых наблюдалось обращение конфигурации при этом атоме. Авторы предложили два возможных механизма, объясняющих это необычное стереохимическое поведение субстратов **61**, однако не представили достаточно надежных аргументов в пользу любого из них.

Для ДА циклопропанов, содержащих при атоме C(3) ацильную группу, лактонизация протекала с образованием шестичленного цикла. Авторы показали, что при обработке 3-арил-2-арилциклопропан-1,1-диэфиров **63** хлоридом олова или хлоридом алюминия образуются пироны **64** (Схема 1.27) [35].



Схема 1.27

Нужно отметить, что этот процесс протекает по принципиально иному механизму по сравнению с перегруппировками Клоука-Вилсона и родственными процессами, но мы решили упомянуть его в этом разделе, тем более предложенный авторами механизм вызывает сомнения, что препятствует его надежному отнесению к другим группам процессов. Аналогично, 2-арил-3-

циннамоилциклопропан-1,1-диэфиры **65** превращались в пироны **66** (Схема 1.28). Структура двух продуктов была однозначно доказана методом РСА [35].

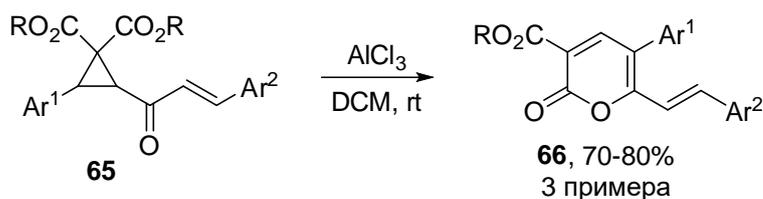


Схема 1.28

Описано достаточно много примеров лактонизации ДА циклопропанов, в то время как родственный процесс лактамиизации циклопропанкарбоксамидов практически неизучен. Это неудивительно, учитывая, что наиболее изучаемыми ДА циклопропанами в последние годы были 2-арил(алкенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилаты, в то время как соответствующие амиды получили намного меньше внимания. Неудивительно, что к настоящему времени описано всего два примера формирования пирролидонов из соответствующих ДА циклопропанов.

В первом случае обработкой циклопропана **67** серной кислотой в водно-этанольной среде с выходом 30% был получен пирролидон **68** (Схема 1.29). При этом было отмечено самопроизвольное образование пирролидона **68** при длительном стоянии раствора вещества в дейтерохлороформе. Этот результат можно объяснить присутствием в CDCl₃ хлороводородной кислоты [36].

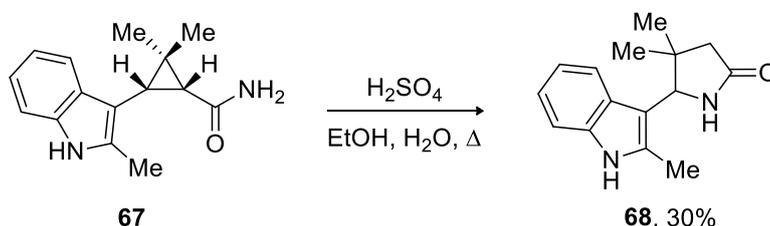


Схема 1.29

Во втором случае лактамиизация циклопропана **69** с образованием лактама **70** (Схема 1.30) была инициирована обработкой субстрата периодианом Десса-Мартина (DMP) [37]. По-видимому, в этой реакции соединение поливалентного иода выступает не только окислителем, но и проявляет свойства кислоты Льюиса. Такие свойства соединений поливалентного иода стали активно изучаться в последнее время [38, 39].

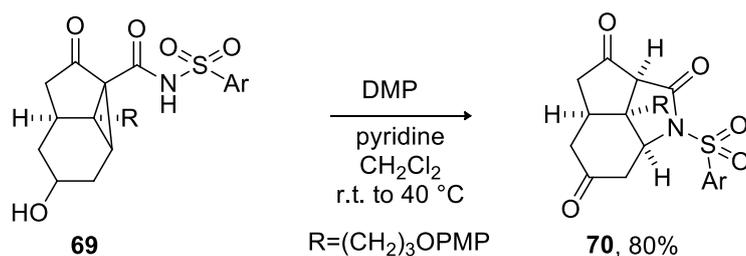


Схема 1.30

В перегруппировки типа Клоука-Вилсона могут вступать циклопропаны, содержащие в качестве акцептора не только группу C=O или C=N, но и другие электронодефицитные заместители с кратной связью. Например, различные нитроциклопропаны изомеризуются с образованием изоксазолин *N*-оксидов. По-видимому, первые примеры такой перегруппировки (ранее изоксазолин *N*-оксид был выделен после циклопропанирования 3-нитрохрома с последующим кипячением водного раствора сырого продукта [40], однако в этом изучении не было установлено, на какой стадии образуется этот гетероцикл) сообщили в 1990 г. О'Бэннон и Дэйли [41]. Они показали, что при обработке эфиром трехфтористого бора этил-2,2-диметил-1-нитроциклопропанкарбоксилат **71** при комнатной температуре количественно изомеризуется в изоксазолин *N*-оксид **72** (Схема 1.31). Изомеризация протекает также при нагревании в ДМСО при 60 °С без какого-либо инициатора, но выход в этом случае был только 60%.

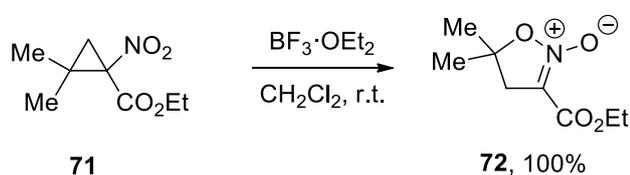


Схема 1.31

В этой же работе ряд других ДА циклопропанов **73** (R = H, Me, Ph; EWG = CO₂Et, C(O)Ph, CN) был превращён в изоксазолин *N*-оксиды **74** (Схема 1.32), однако выходы в статье не указаны.

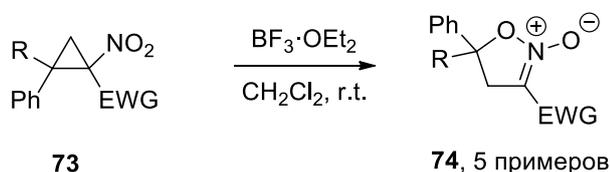


Схема 1.32

Позднее Банерджи с сотр. заново оптимизировали изомеризацию **73f** (R = H, EWG = CO₂Me) и нашли, что лучший выход соответствующего изоксазолин *N*-оксида **74f** достигается при использовании трифлата иттербия [42], а Лифшиц и Шаретт показали, что катализируемая кислотами Льюиса перегруппировка оптически активного **73f** приводит к образованию рацемического **74f** [43].

Нитроциклопропаны подвергаются изомеризации при действии не только температуры или кислоты Льюиса, но и при нагревании с иодидом натрия. При этом перегруппировка 2-арил-1-нитро-1-(1-нитро-2-арилвинил)циклопропанов **75** в изоксазолин *N*-оксиды **76** сопровождалась необычным 1,2-сдвигом нитрогруппы с образованием соединений **77** (Схема 1.33) [44].

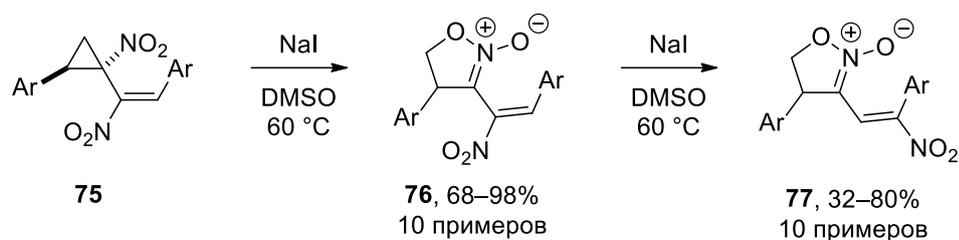


Схема 1.33

Относительная эффективность различных видов перегруппировки Клоука-Вилсона была изучена методом теории функционала плотности, предполагая согласованный механизм этой реакции. В целом, реакционная способность ДА циклопропанов уменьшается в ряду донорных заместителей следующим образом: $\text{Me}_2\text{N} > \text{OMe} > \text{SMe}, \text{SeMe}, \text{Ph} > \text{Me}, \text{PMe}_2, \text{Cl}$. Варьирование акцепторных групп позволило установить следующую тенденцию: $\text{N}=\text{O} > \text{CH}=\text{S} > \text{C}(\text{R})=\text{O}, \text{CH}=\text{NR}, \text{NO}_2 > \text{C}(\text{O})\text{OR}$. В то же время нужно отметить, что ряд пар (донор/акцептор) не следуют указанным последовательностям. Наиболее низкий барьер соответствующей перегруппировки был получен для субстрата, содержащего в качестве акцептора нитрозогруппу, а в качестве донора – диметиламино-группу. Напротив, рассчитанная энергия активации была наибольшей для метилового эфира 2-хлорциклопропанкарбоновой кислоты [45].

Наконец, недавно Томилов с соавторами сообщили необычный вариант винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, в котором 2-фенилциклопропилметиленмалонат **78** изомеризуется в циклопентен **79** при нагревании в хлорбензоле в присутствии трифлата скандия (Схема 1.34) [46]. Исходное соединение является винилом 2-фенилциклопропан-1,1-диэфира, а значит – примером ДА циклопропана.

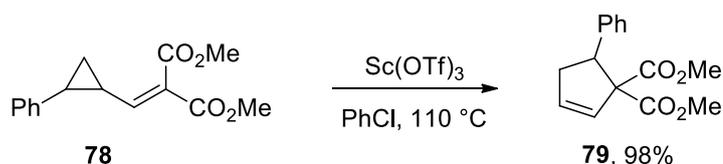


Схема 1.34

1.1.4. Домино реакции, включающие стадию перегруппировки Клоука-Вилсона

В некоторых работах отмечалось, что обсуждавшиеся выше реакции лактонизации и лактамизации ДА циклопропанов можно считать примерами домино реакций, первая стадия которых – перегруппировка Клоука-Вилсона. Кроме того, Кагабу и Каваи описали превращение имида **80** в пиррол **81** (Схема 1.35), в котором реакция Клоука-Вилсона сопровождается отщеплением HCl , приводя к ароматизации промежуточного продукта [47].

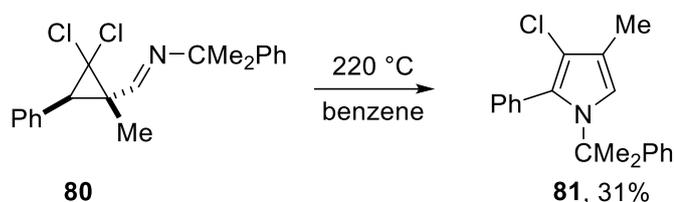


Схема 1.35

Аналогичный подход был использован для получения 4,5-аннелированных 3-бromo-2-арилфуранов **84**. А именно, бензилиден-циклоалканоны **82** циклопропанировали бромформом в присутствии магния с образованием дибромциклопропанов **83**, которые нагревали в хлороформе в присутствии кислого оксида алюминия (Схема 1.36) [48]. К сожалению, этот метод оказался неприменим для получения соответствующих небромированных фуранов.

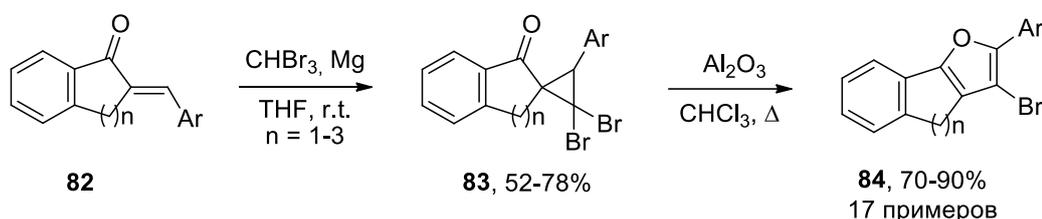


Схема 1.36

В 2018 году Сю с сотр. показали, что гидросиламин при взаимодействии с 1,1-диацил-2-арилциклопропанами **85** не только катализирует перегруппировку Клоука-Вилсона, но и реагирует с получившимися дигидрофуранами **86** (реакция Боултона-Катрицкого), образуя изоксазолы **87** (Схема 1.37) [49].

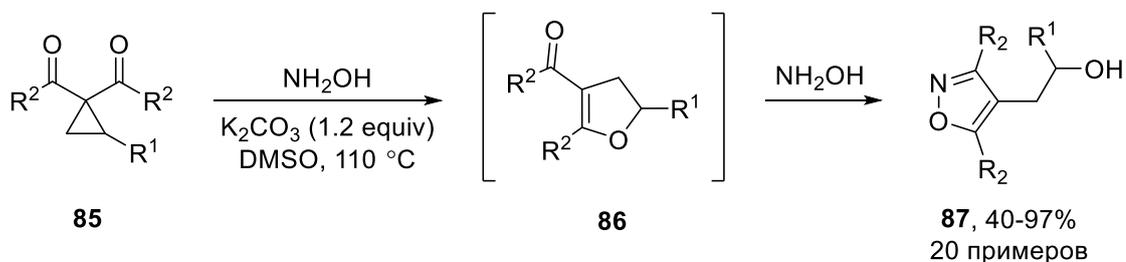


Схема 1.37

Механизм образования изоксазолов **87**, предложенный авторами, приведен на схеме 1.38. Он включает нуклеофильную атаку гидросиламина на электрофильный атом циклопропана с раскрытием трехчленного цикла с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением гидросиламина атомом кислорода енолят-иона с образованием 4-ацил-2,3-дигидрофурана **86**. Взаимодействие ацильной группы с гидросиламином даёт оксим, который далее перегруппировывается в целевой изоксазол **87**.

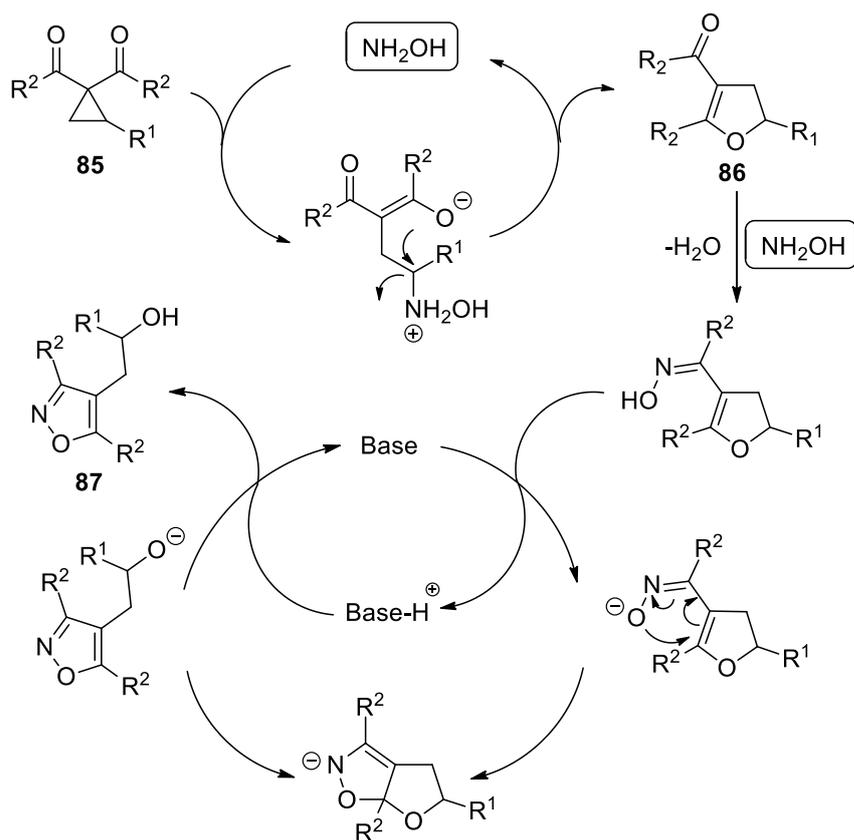


Схема 1.38

Наконец, нужно отметить, что соединения **16** превращали в бистиенильные производные **88** при кипячении в бензоле или толуоле с реагентом Лавессона (схема 1.39) [14] или в биспиррольные производные **89** (Схема 1.40) [12, 50].

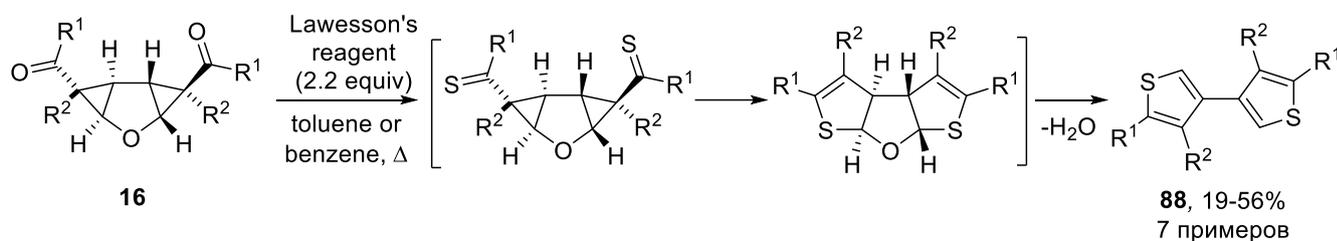


Схема 1.39

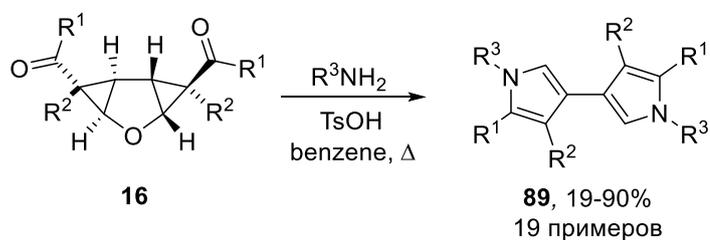


Схема 1.40

1.2. Изомеризация винилциклопропанов

1.2.1. Превращение винилциклопропилкетонов в циклогексеноны (гомо-версия реакции Назарова)

Донорно-акцепторные циклопропаны, содержащие арильную группу в качестве акцепторного заместителя, могут участвовать не только в перегруппировке Клоука-Вилсона, но и в гомо-версии реакции Назарова. Данный процесс относится к электроциклическим реакциям и протекает по постадийному механизму с промежуточным раскрытием трехчленного цикла, облегчающимся наличием донорного заместителя в вицинальном положении к карбонильной группе. Поэтому в гомо-версию циклизации Назарова вступают в основном ДА циклопропаны. Данные исследования обобщены в ряде обзоров [51–53], хотя следует отметить, что только один из них [53] посвящен обсуждению исключительно указанного процесса.

Впервые исследование гомо-версии реакции Назарова было проведено Мерфи и Ваттанасином в начале 80-х годов. В серии статей [32, 54–56] они продемонстрировали, что арил(2-арилциклопропил)кетоны **143** перегруппировываются в 4-арилтетралоны **145** через промежуточный оксониевый катион **144**, если арильный фрагмент содержит заместитель, облегчающий алкилирование по Фриделю-Крафтсу. При прекращении реакции до достижения полной конверсии или при отсутствии в арильном фрагменте заместителя, ориентирующего электрофильную атаку в *орто*-положение к карбонильной группе, образовывались также 4-арил-4-гидроксипропан-2-оны **146** (схема 1.41).

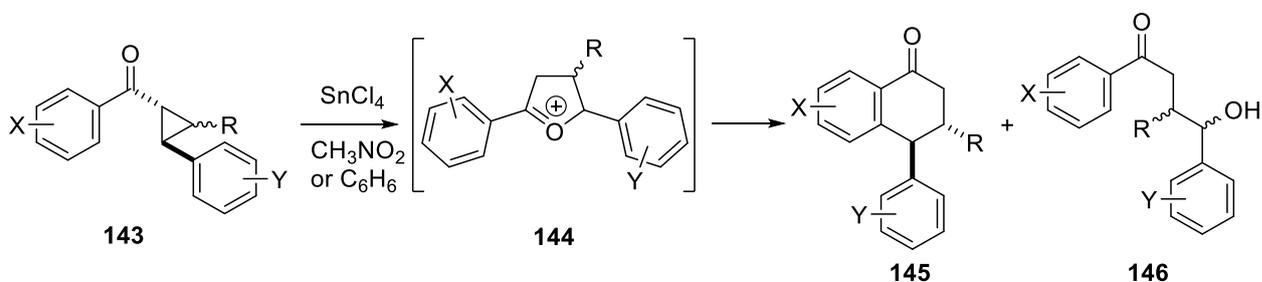


Схема 1.41

Этот метод применили в синтезе (\pm)-пикроподофиллона: циклопропан **147** изомеризуется в тетралон **148**, который в три стадии превратили в целевой продукт (схема 1.42) [57].

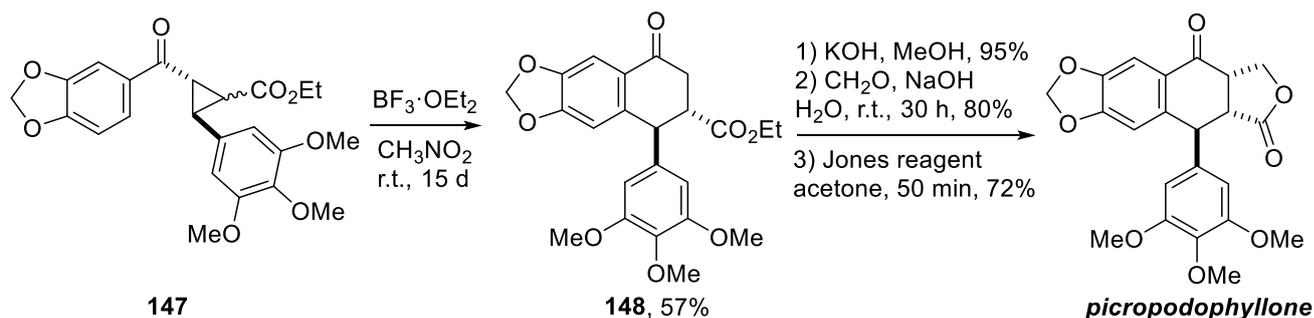


Схема 1.42

В то же время принадлежность циклопропана **147** к классу DA циклопропанов вызывает определенные сомнения, так как две акцепторные группы при vicинальных атомах углерода уменьшают взаимную поляризацию связей C–C в трехчленном цикле. Напротив, циклопропаны **149** однозначно можно отнести к донорно-акцепторным. При кипячении в дихлорэтано с хлоридом титана(IV) они вступают в циклизацию Назарова с образованием производных 1-гидрокси-3,4-дигидронафталина **150** (схема 1.43) [58]. Оптически активные циклопропаны **149** давали соответствующие дигидронафталины с сохранением абсолютной конфигурации хиральных атомов и без потери энантиомерного избытка.

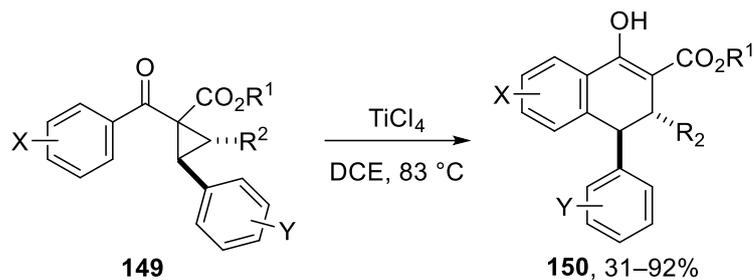


Схема 1.43

Циклопропаны с гетероароильной группой в качестве акцептора ведут себя аналогично бензоилзамещенным циклопропанам. Так, 2-фурил- и 2-тиенил-(2-арилциклопропил)кетоны **151** при обработке SnCl₄ перегруппировываются в 4-арил-4,5,6,7-тетрагидробензофураны и - бензотиофены **152** соответственно (схема 1.44) [59, 60]. Следует отметить, что циклопропан с 4-метоксифенильным заместителем **151** изомеризуется при комнатной температуре, тогда как циклизация фенилзамещенного циклопропана **151** требует нагревания при 80 С.

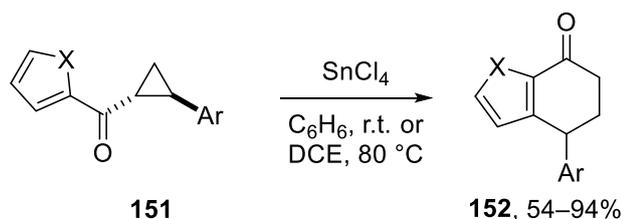


Схема 1.44

Нагрев был необходим и для циклизации циклопропанов по реакции Назарова, когда донорным заместителем выступала силилметильная группа. Субстраты **153** с 5-*R*-2-фурил-, 2-тиенил-, 2-индолилными заместителями давали производные бензофурана, бензотиофена и карбазола с выходами 70–85% (схема 1.45).

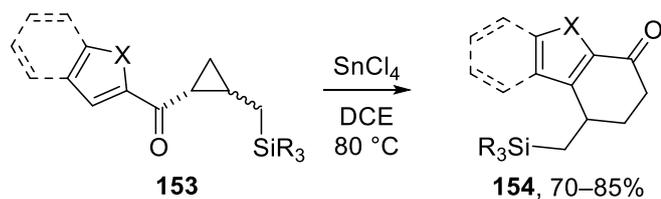


Схема 1.45

Интересно, что для соответствующих реакций субстратов **155** с 3-фурильными, 3-тиенильными и 3-индолильными группами указанные выходы были одинаковыми (80%) независимо от природы гетероцикла (схема 1.46) [60].

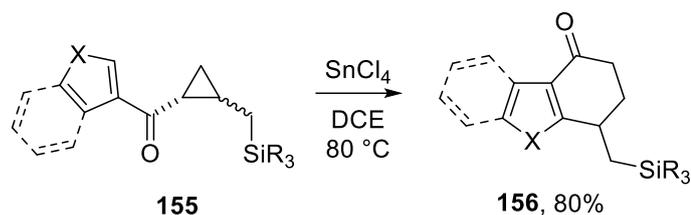


Схема 1.46

Реакционная способность родственных 1-(гетарилкарбонил)циклопропанкарбоксилатов **157** и **159** (гетарил: 2- и 3-фурил, 2- и 3-тиенил, бензофуран-2- и 3-ил, 1-метилиндол-2- и -3- ил) с различными донорными группами (арил, силилметил) значительно выше, что позволило провести их циклизацию в соответствующие производные **158** и **160** при катализе более мягкой кислотой Льюиса $\text{In}(\text{OTf})_3$ (схемы 1.47, 1.48). В то же время наличие второго акцептора имело и недостаток: продукты образовывались в виде смесей диастереомеров [61, 62].

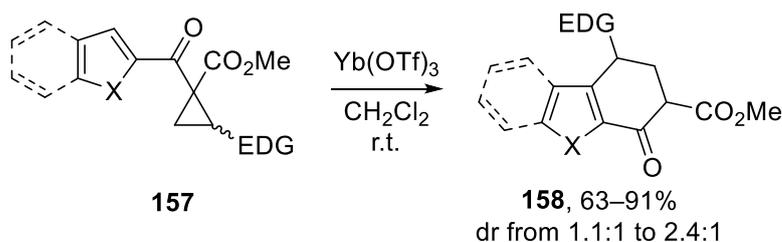


Схема 1.47

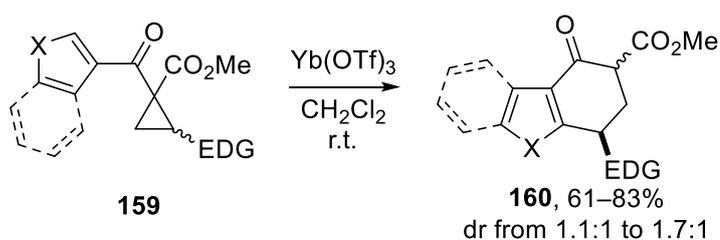


Схема 1.48

При использовании субстрата **161**, имеющего в качестве акцепторного заместителя 2-бром-3-тиенилкарбонильную группу, α -положение гетероцикла заблокировано атомом, поэтому в реакцию вступает атом C(4), что приводит к образованию бензо[*c*]тиофена **162** (схема 1.49) [61].

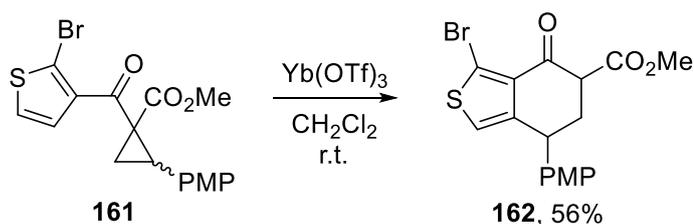


Схема 1.49

Другой интересный пример гомо-версии циклизации Назарова – реакция циклопропана **163**, имеющего в качестве донорного заместителя алкоксигруппу; отщепление спирта от первоначально образовавшегося цикла приводит к его ароматизации с образованием 7-гидроксibenзотиофена **164** (схема 1.50) [61].

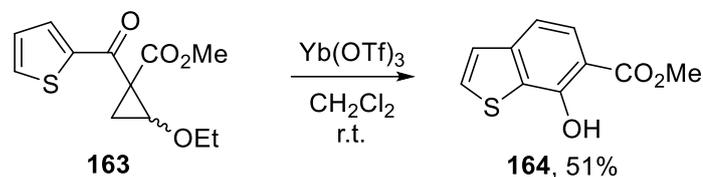


Схема 1.50

Гомо-версия циклизации Назарова использовалась Вазером с коллегами для синтеза производных индоло[2,3-*h*]хинолина **166** из 7-(индол-2-илкарбонил)-1-азабицикло[4.1.0]гептанов **165** (схема 1.51) [63, 64].

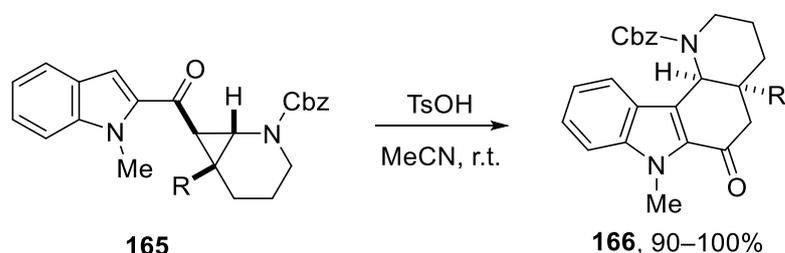


Схема 1.51

Авторы применили разработанную методику для синтеза некоторых природных продуктов. Они получили родственные NH-индолы **167** и провели их циклизацию в условиях реакции Назарова, но наряду с ожидаемыми продуктами **168** они получили также продукты циклизации с участием атома азота индольного фрагмента **169** (схема 1.52). Оптимизация условий реакции позволила получить каждый из этих продуктов с хорошими выходами [63–65]. Кроме того, было показано, что соединения **169** могут эффективно перегруппировываться в изомер **168** при длительной обработке трифлатом меди(II) [64]. Удаление защитной группы в **168a** ($R_1 = R_2 = R_3 = H$) завершило синтез (\pm)-аспидоспермидина.

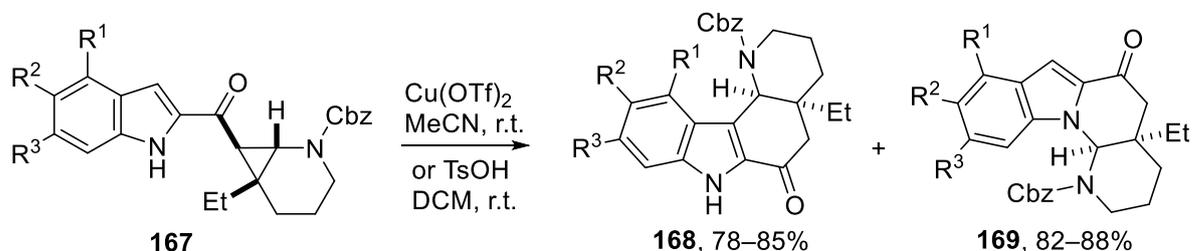


Схема 1.52

Далее, субстрат **170** был превращен в производное индоло[2,1-*h*]хинолина **171**, которое в 4 стадии было преобразовано в (\pm)-гониомитин (схема 1.53) [63].

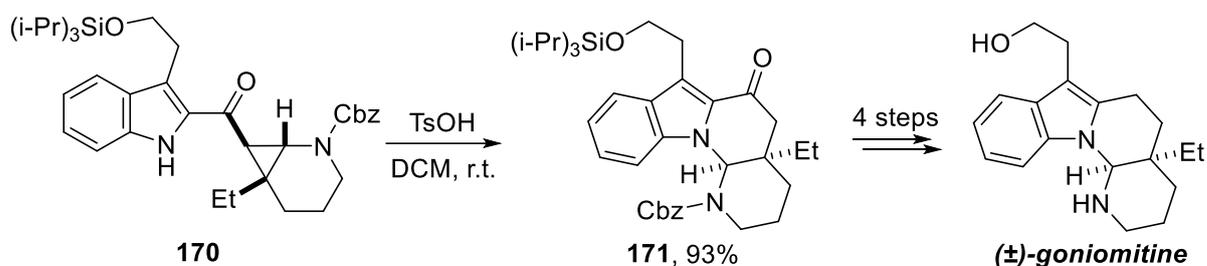


Схема 1.53

Наконец, циклизация Назарова DA-циклопропана **172** с образованием индолохинолина **173** была ключевой стадией полного синтеза джерантинина E (схема 1.54) [65].

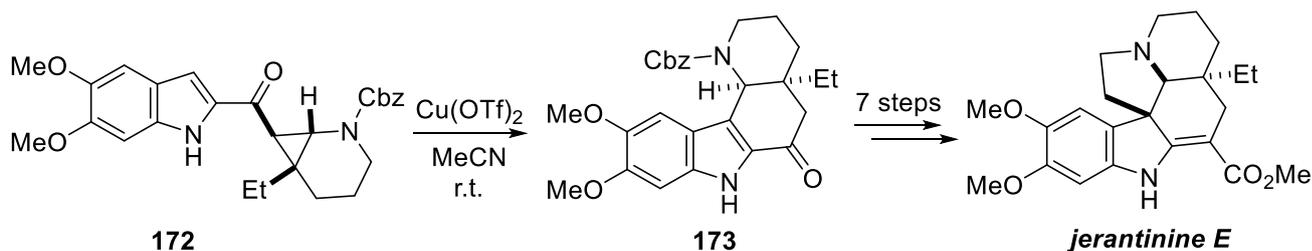


Схема 1.54

Превращение 1-(индол-2-илкарбонил)-2-амидоциклопропанов **168**, **170** в индоло[2,1-*h*]хинолины **169**, **171** можно классифицировать либо как нуклеофильное раскрытие цикла с последующей циклизацией, либо как гомо-версию циклизации Назарова, считая, что связь N(1)–C(2) имеет частичный характер двойной связи, поскольку участвует в образовании ароматической системы индольного цикла. Та же проблема возникает при выборе типа процесса, включающего циклизации (индол-1-ил)карбонил- и (пиррол-1-ил)карбонилциклопропанов **174** в соответствующие производные индолизина **175**. Для удобства сравнения мы включили эти реакции в этом разделе (схема 1.55). Установлено, что для индольных циклопропанов наилучшие выходы были получены при использовании в качестве катализатора трифлата индия(III) [66, 67], а для пиррольных аналогов наилучшие результаты были достигнуты при использовании Al(OTf)₃ [68]. В качестве доноров использовали силілметильные, amino, алкокси, арилтио-группы, два алкильных заместителя и различные арилы, причем циклопропаны с электронообогащенными ароматическими группами перегруппировываются более эффективно, чем с фенильным или 4-галогенфенильным заместителем, а 4-нитрофенильное производное оказалось неактивным.

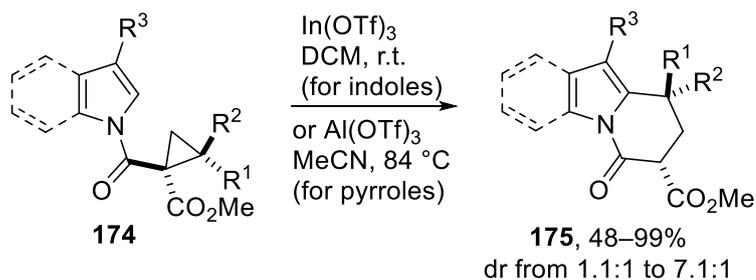


Схема 1.55

Разработанная методика была применена для синтеза (\pm)-деэтилбурнамонаина (схема 1.56). Циклизация Назарова циклопропана **176** давала тетрациклическое соединение **177**, которое превращали в целевой продукт всего в две стадии [67].

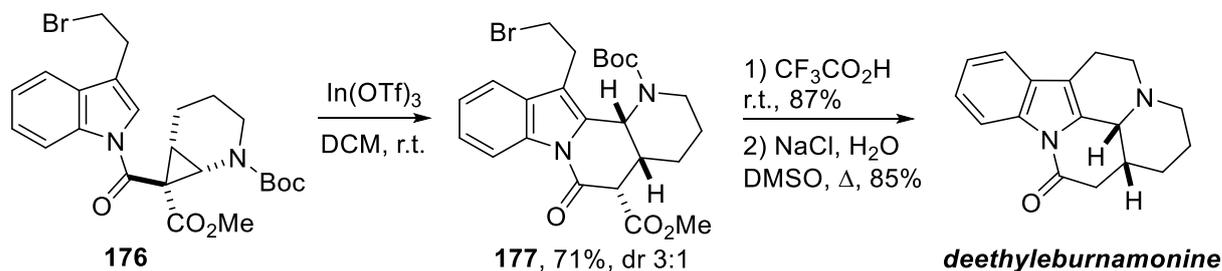


Схема 1.56

В гомо-версию циклизации Назарова могут быть вовлечены не только (гетеро)ароилзамещенные ДА циклопропаны. Циклопропаны с различными фрагментами α,β -ненасыщенных кислот также могут участвовать в этом превращении с образованием замещенных циклогексенонов. В первом исследовании этой циклизации для инициирования реакции использовали раствор полифосфорной кислоты в бензоле, однако в этих условиях протекали некоторые побочные процессы, а выходы соответствующих циклогексенонов варьировались от низких до умеренных [69]. Совсем недавно для циклизации субстратов **178**, содержащих дигидропиран и дигидрофуран в качестве фрагмента, содержащего нуклеофильные связи C=C, в соответствующие бициклические соединения **179**, была использована *n*-толуолсульфокислота (схема 1.57) [70].

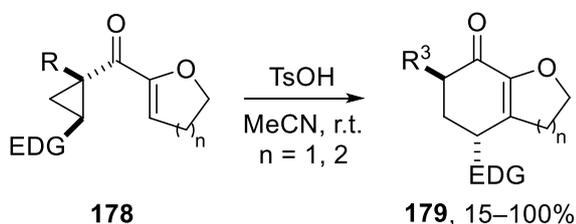


Схема 1.57

Простые алкены **180** в указанных условиях не давали продукта циклизации, но реагировали в присутствии $\text{In}(\text{OTf})_3$, однако ожидаемые продукты **181** если и образовывались, то как второстепенные. В качестве основных или единственных продуктов были получены их изомеры **182** с экзоциклической двойной связью (схема 1.58) [71].

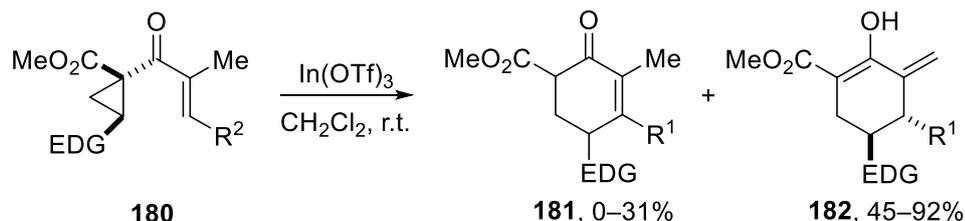


Схема 1.58

Упомянутые процессы демонстрируют большие перспективы использования гомо-версии циклизации Назарова ДА циклопропанов. Однако, ДА циклопропаны могут участвовать и в самой циклизации Назарова. 2-Алкенил-2-арилциклопропан-1,1-диэфиры **183** под действием сильноактивирующих кислот Льюиса подвергаются раскрытию малого цикла с образованием 1,3-цвиттерионных интермедиатов, положительно заряженная часть которых аналогична таковой в обычной циклизации Назарова. В результате образуются индены или их гетероциклические аналоги **184** с выходами, варьирующимися от хороших до превосходных (схема 1.59). Аналогично, 2,2-бис(β -метилстирил)замещенный циклопропан дает соответствующий циклопентадиен [72].

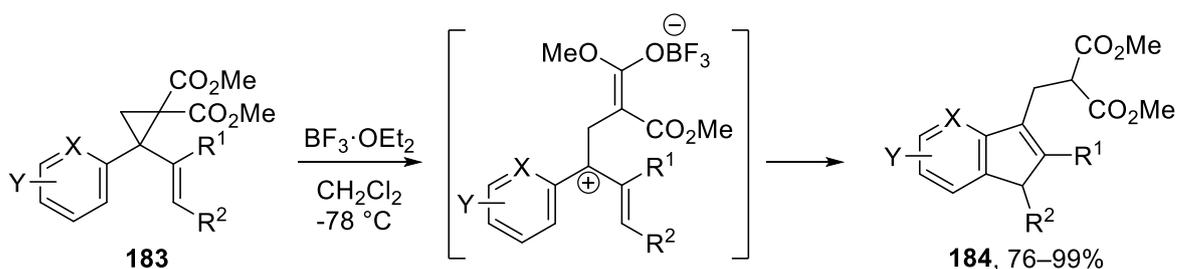


Схема 1.59

Кроме того, было показано, что TiCl_4 инициирует перегруппировку 3-арил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов **185** в (3-арил-1-оксоиндан-2-ил)малонаты **186** за счет координации кислоты Льюиса по обеим сложноэфирным группам, приводящей к разрыву связи C(1)–C(2) с образованием α -арилстирилмалонатов, а далее - по ароильному атому кислорода, что и вызывает циклизацию Назарова (схема 1.60) [35].

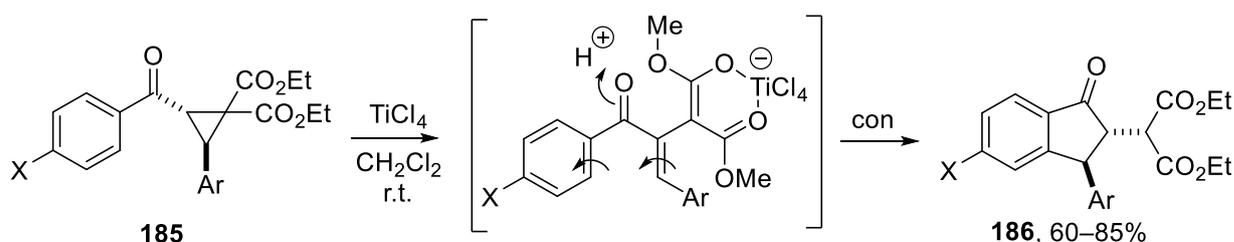


Схема 1.60

1.2.2. Перегруппировка Коупа и родственные ей изомеризации донорно-акцепторных циклопропанов

Перегруппировка 1,2-дивинилциклопропанов в циклопентадиены изучается с 1960 г. [73]; результаты этих исследований обобщены в ряде обзоров [74, 75]. Следует отметить, что *cis*-1,2-диалкенилциклопропаны перегруппировываются обычно в очень мягких условиях, что усложняет изучение данного процесса. Тем не менее, известны некоторые примеры [3,3]-сигматропной перегруппировки ДА циклопропанов.

Так, соединение **187**, продукт циклопропанирования фурана, можно выделить в чистом виде, но оно перегруппировывается в 8-оксабицикло[3.2.1]октадиен **188**, а также в ациклические продукты **189** даже при комнатной температуре (схема 1.61) [76].

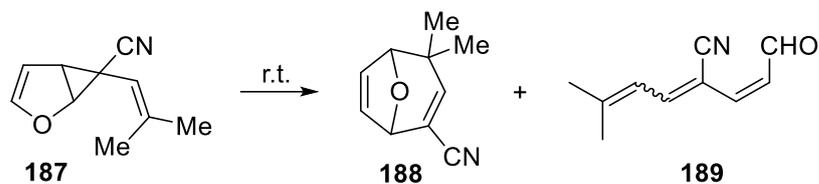


Схема 1.61

Другой пример перегруппировки Коупа был описан сравнительно недавно: 2-винилспиро[циклопропан-1,3'-оксидолы] **190** перегруппировывались в циклогепта[*cd*]индолы **191**, когда винильная и фенильная группы находились в *цис*-расположении друг к другу, а другой диастереомер был нереакционноспособным (схема 1.62) [77].

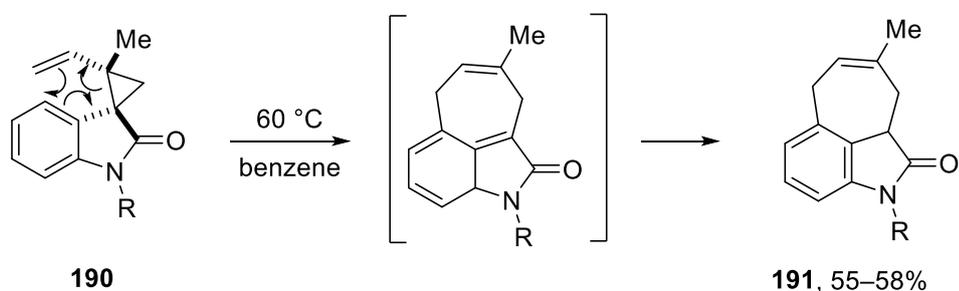


Схема 1.62

2-Алкенил-1-арилциклопропанкарбоксилаты, -фосфонаты и родственные соединения **191** могут изомеризоваться либо в бензоциклогептены **192** посредством 3,3-сигматропного сдвига, либо в 4-арилциклопентены **193** в результате винилциклопропановой перегруппировки. Было обнаружено, что субстраты, содержащие два электроноакцепторных заместителя в вицинальном положении к алкенильной группе, претерпевают перегруппировку Коупа; наоборот, если акцепторная способность этих двух заместителей недостаточна, с ней эффективно конкурирует или даже преобладает винилциклопроп-циклопентеновая перегруппировка (схема 1.63) [78].

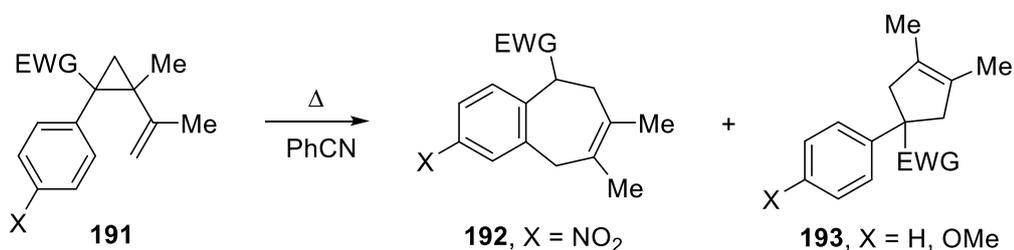


Схема 1.63

Катализируемая фосфином изомеризация 2-алкенилциклопропилкетонов **194** в циклогептеноны **195** была предложена Ху с коллегами [79]. Хотя данный процесс не является

истинным 3,3-сигматропным сдвигом, продукты соответствуют формальной перегруппировке Коупа енольной формы исходного циклопропана (схема 1.64).

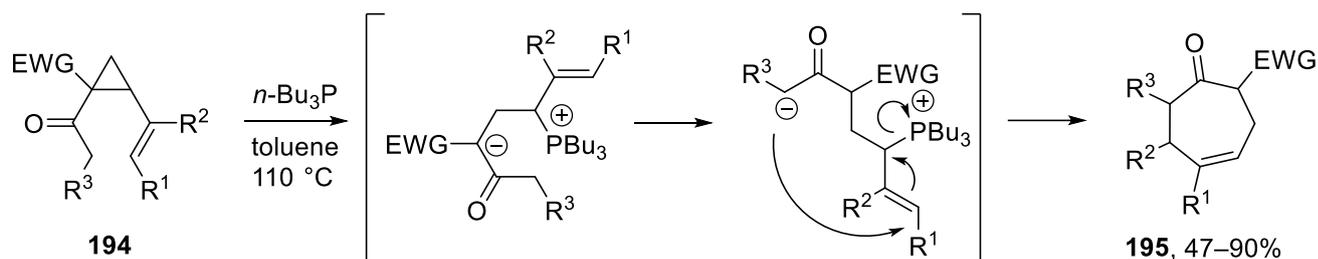


Схема 1.64

Данный подход был использован в синтезе дафениллина (схема 1.65) [80].

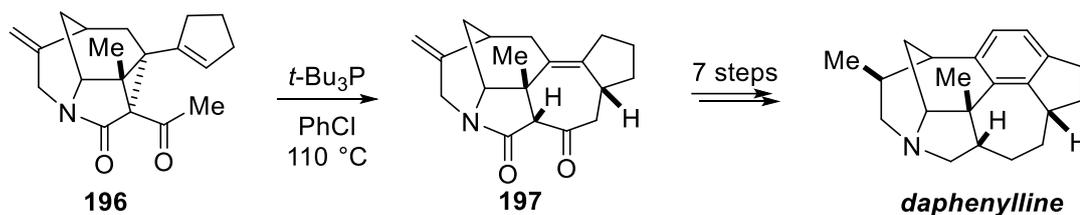


Схема 1.65

Были также исследованы аналогичные перегруппировки Коупа с гетероатомами. Показано, что *цис*-2-винилциклопропанкарбальдегид **198** находится в равновесии с 2,5-дигидрооксепином **199**; соотношение двух изомеров 95:5 в пользу циклопропана (схема 1.66) [81]. Аналогично, *син*-бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-карбальдегид **200** находится в равновесии с 2-оксабицикло[3.2.1]окта-3,6-диеном **201**, положение равновесия сдвинуто в сторону циклопропана [82]. Напротив, в равновесии, наблюдающемся для 2-фенил-2-винилциклопропанкарбоксальдегида **202** это соотношение составляет 28:72 [83]. Сообщалось о некоторых других примерах родственных равновесий [84, 85].

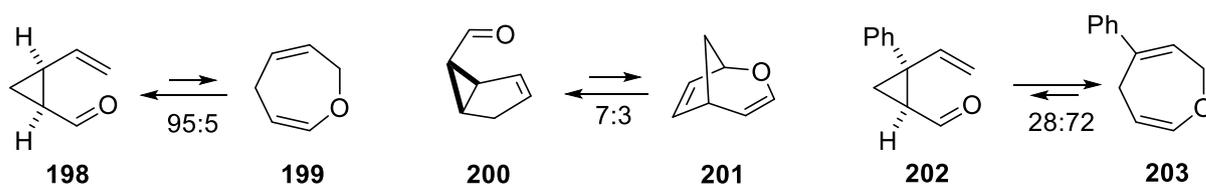


Схема 1.66

Когда 2-алкенилциклопропанкарбальдегиды менее стабильны, чем оксепины, они обычно перегруппировываются так быстро, что при попытках синтеза альдегидов удается выделить только оксепины. Так, окисление по Сверну 2-алкенил-2-(*трет*-бутилдиметилсилокси)циклопропилметанолов **204** дает оксепины **205** (схема 1.67). Следует отметить, что образующиеся 2,5-дигидрооксепины изомеризуются в 2,3-дигидрооксепины в кислых условиях и в 2-алкенил-2-силокси-2,3-дигидрофураны **206** в щелочных условиях. Более того, некоторые исходные циклопропилметанолаи напрямую дают дигидрофураны [86, 87].

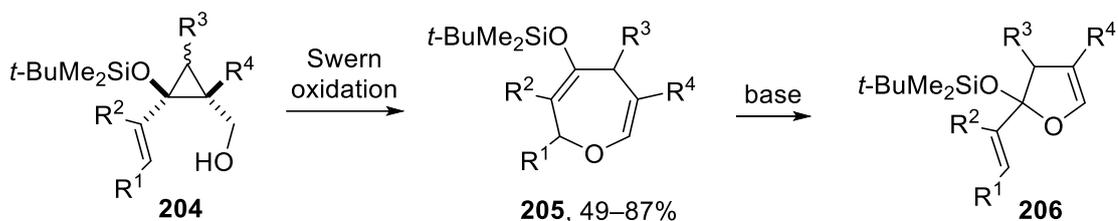


Схема 1.67

С другой стороны, обработка оксепинов, полученных окислением циклопропилметанолов, кислотой Льюиса приводит к перегруппировке в циклопентенкарбальдегиды [81, 88]. Это показывает, что 2-алкенилциклопропанкарбальдегиды находятся в равновесии не только с дигидрооксепинами, но и с 2-алкенил-2,3-дигидрофуранами и циклопентенкарбальдегидами; положение равновесия определяется заместителями в ДА циклопропане и условиями реакции [89–93]. Нужно отметить, что конкурентное протекание этих процессов и относительную стабильность разных продуктов исследовали квантово-химическими методами [87, 94–96].

При нагревании до 140 °С тозилмины 2-алкенил-1-арилциклопропанкарбальдегидов претерпевают аналогичные перегруппировки как в дигидроазепины, так и в 2-алкенилпирролины [97].

Наконец, 2-алкинилциклопропанкарбальдегиды **207** перегруппировываются в соответствующие алкилиденоксепины **208** при нагревании при 130–150 °С (схема 1.68) [98, 99].

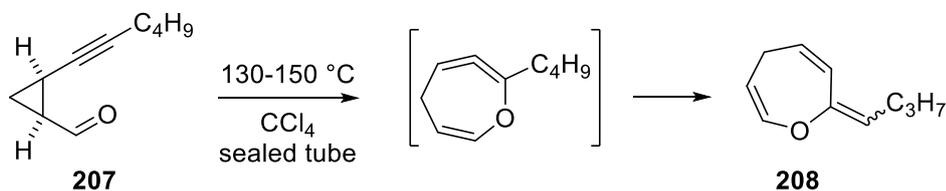


Схема 1.68

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Реакции ДА циклопропанов, в которых акцепторный заместитель не только повышает реакционную способность трехчленного цикла, но и предоставляет свои атомы для образования продукта реакции, открывают пути к синтезу различных классов карбо- и гетероциклов. Данная работа посвящена разработке новых реакций этого типа и их использованию для получения различных гетероциклов, в первую очередь, арен- и гетарен-аннелированных тетрагидроазепинов, демонстрирующих широкий спектр физиологической активности (рис. 1), в том числе используемых в качестве лекарственных средств. Нужно отметить, что нумерация соединений в этой главе независима от нумерации в литературном обзоре.

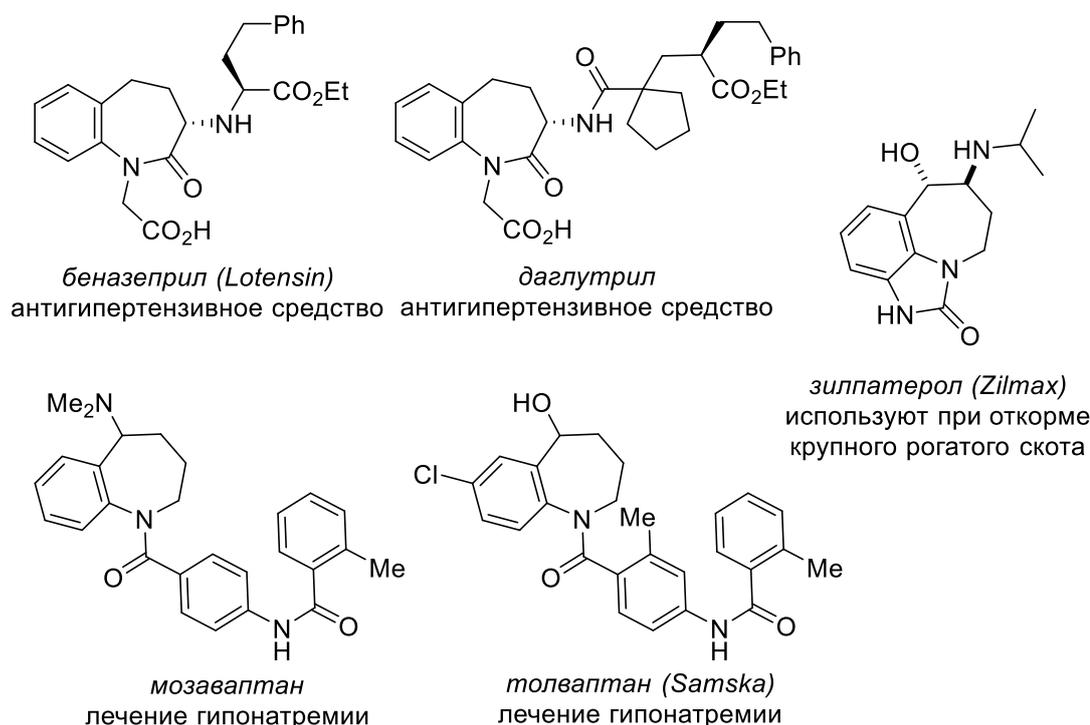


Рисунок 1. Примеры коммерческих препаратов, содержащих фрагмент тетрагидробенз[*b*]азепина.

В этих процессах ДА циклопропаны для образования новых связей предоставляют электрофильный атом трехчленного цикла и карбонильный атом углерода акцепторной группы, выступая таким образом в качестве 1,4-дieleктрофила, а (гетеро)ароматические амины – атом азота аминогруппы и *орто*-атом углерода фенильного или гетероароматического фрагмента, то есть реагируют как 1,3-динулеофилы. Для реализации поставленной цели было изучено два подхода, отличающихся последовательностью образования связей с атомом азота и с атомом углерода в (гетеро)ароматическом амине (Схема 2.1). Первый основан на получении 2,*N*-диарилциклопропанкарбоксамидов и последующей внутримолекулярной атаке нуклеофильного *орто*-атома углерода *N*-арилкарбамоильного фрагмента на С(2) атом трехчленного цикла в ДА

циклопропане (первоначальное образование связи с атомом азота, а затем – с атомом углерода). Во втором подходе первоначально образуется связь с *орто*-атомом углерода в результате межмолекулярного алкилирования гетероароматического амина активированным циклопропаном, после чего осуществляется внутримолекулярное взаимодействие аминогруппы с акцепторным заместителем ДА циклопропана.

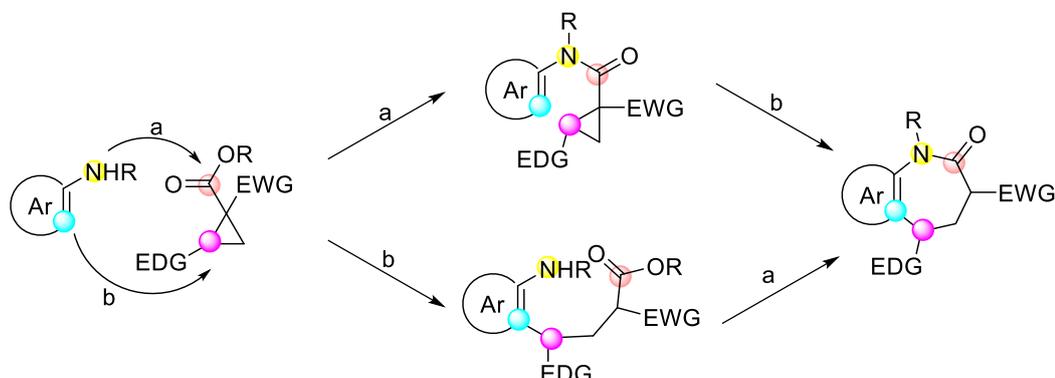


Схема 2.1. Два подхода к (гет)арен-аннелированным азепинам на основе взаимодействия ДА циклопропанов с (гетеро)ароматическими аминами.

Наличие в (гетеро)ароматических аминах нескольких нуклеофильных центров, а в ДА циклопропанах нескольких реакционных центров, и электрофильных, и нуклеофильных, создает возможности реализации самых разных направлений взаимодействия этих реагентов. С одной стороны, это позволяет получать разные продукты взаимодействия одних и тех же соединений, а с другой – приводит к необходимости жесткого контроля хемоселективности процесса для получения конкретного целевого продукта.

В ходе данной работы наряду с целевыми аннелированными азепинами были получены и другие типы соединений и изучены факторы, влияющие на направление изучаемых реакций.

2.1. Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов

В качестве типичных представителей ДА циклопропанов нами были синтезированы циклопропаны **1**, для чего была использована стандартная двухстадийная последовательность. На первой стадии из (гетеро)ароматических альдегидов и малонатов (или цианоацетатов) по реакции Кневенагеля были получены соответствующие алкены, которые на второй стадии циклопропанировали метилидом диметилсульфоксония по методу, разработанному Кори и Чайковским [100]. Незамещенный циклопропан **1q** синтезировали из дибромэтана и диметилмалонового эфира (Схема 2.2). Синтез каждого из циклопропанов **1**, приведенных на схеме 2.2, был описан ранее [13, 101-109].

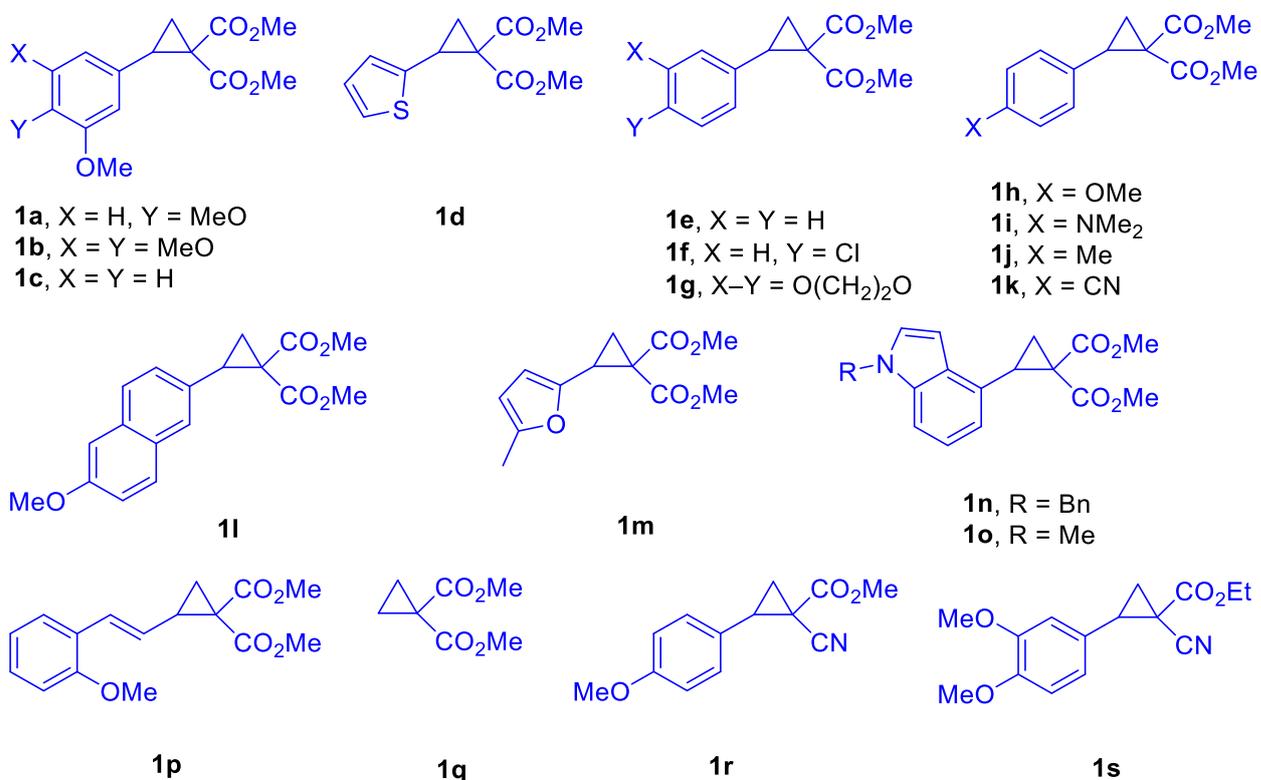
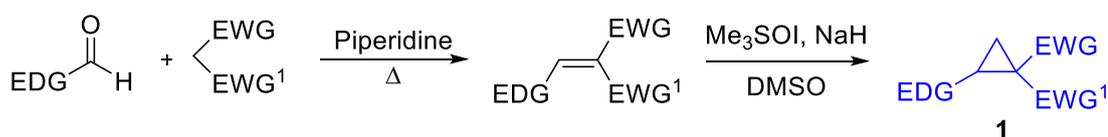


Схема 2.2. Синтез исходных циклопропанкарбоксилатов **1**.

2.2. Синтез 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов и изучение их перегруппировок при действии кислоты Льюиса

Как отмечено выше, возможно два подхода к получению (гет)арен-аннелированных азепинов из ДА циклопропанов и (гетеро)ароматических аминов, отличающиеся последовательностью образования связей С–N и С–С. Подход, включающий первоначальное образование связи С–N до нашей работы известен не был, поэтому мы решили начать именно с него.

2.2.1. Синтез 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов

Для этого мы разработали оригинальный метод синтеза исходных 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов **3**, основанный на селективном омылении *транс*-сложноэфирной группы соответствующих циклопропандикарбоксилатов **1** с последующим превращением моноэфиров **2** в соответствующие анилиды, используя активацию карбоновой кислоты изобутилхлорформиадом (Схема 2.3).

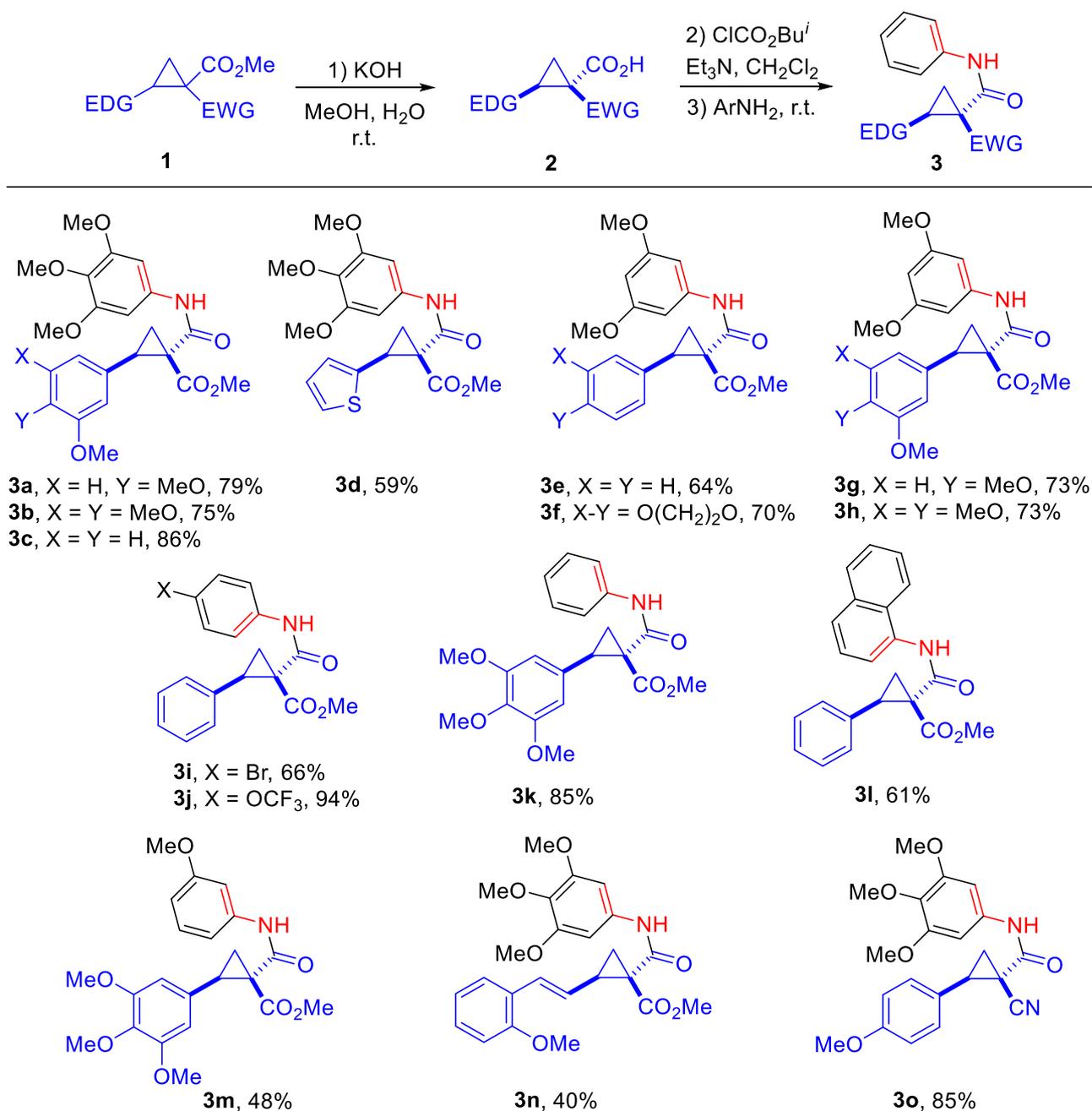


Схема 2.3. Синтез исходных циклопропанкарбоксамидов **3**.

Строение полученных соединений **3** было подтверждено данными спектров ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и элементного анализа. Селективное образование продуктов с *транс*-расположением электронодонорного ароматического заместителя и карбамоильной группы, ожидаемое из литературных данных по моногидролизу диэфиров 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот [110, 111], подтверждается данными спектроскопии ЯМР, согласно которым сигнал метильной группы сложного эфира в соединениях **3a-m** находится в весьма сильном поле (3.20–3.36 м.д.) вследствие экранирования ароматическим заместителем в *цис*-положении по отношению к сложному эфиру, в то время как в соединении **3n**, в котором отсутствует арильный заместитель в этом положении и не может быть

подобного эффекта экранирования, сигналы всех пяти метокси-групп наблюдаются между 3.80 и 3.88 м.д. Структуры соединений **3g** и **3k** были однозначно доказаны методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (Рис. 2 и 3).

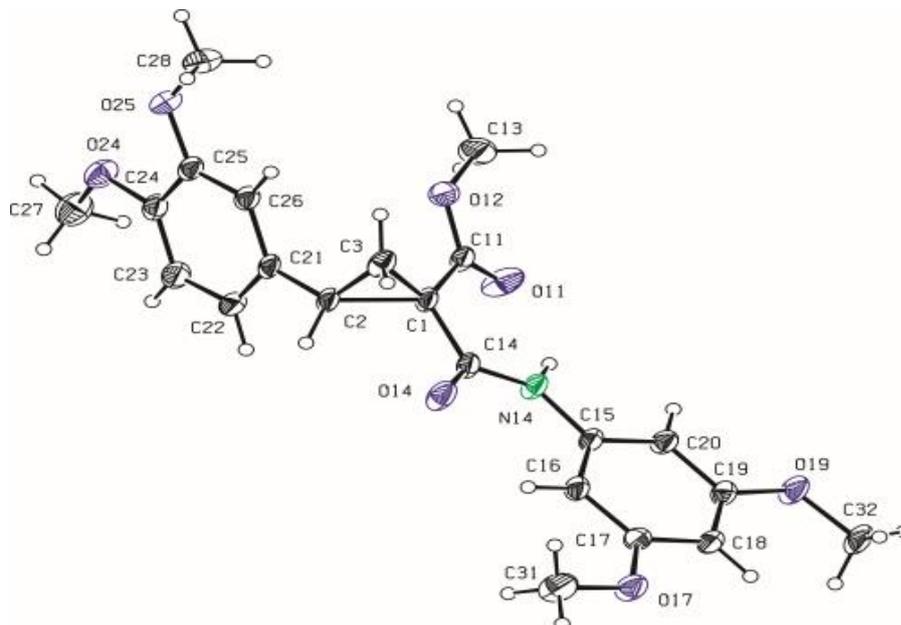


Рисунок 2. Данные РСА для соединения **3g** (CCDC 1823659). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 30%.

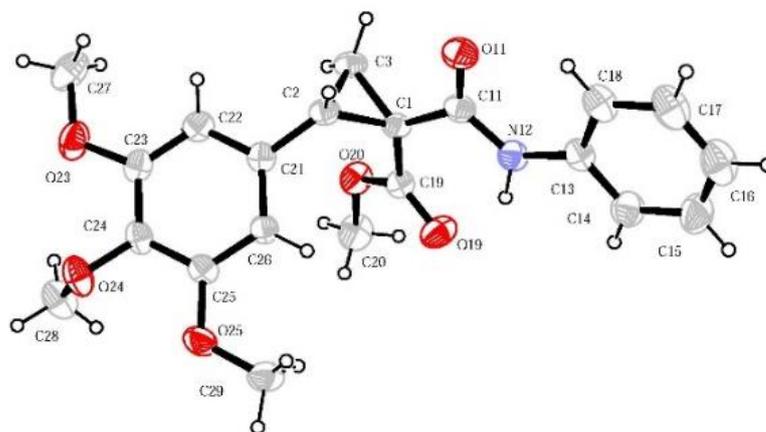


Рисунок 3. Данные РСА для соединения **3k** (CCDC 2040883). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 30%.

2.2.2. Изучение превращения 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в 1,5-диарилпирролидин-2-оны

Мы нашли, что при обработке полученных *NH*-амидов **3** различными кислотами Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), а также трифторметансульфоновой кислотой (TfOH) они превращались в 1,5-диарил-2-оксопирролидин-3-карбоксилаты **4**, которые были выделены в виде неразделяемой смеси двух диастереомеров в примерно равном соотношении (Схема 2.4).

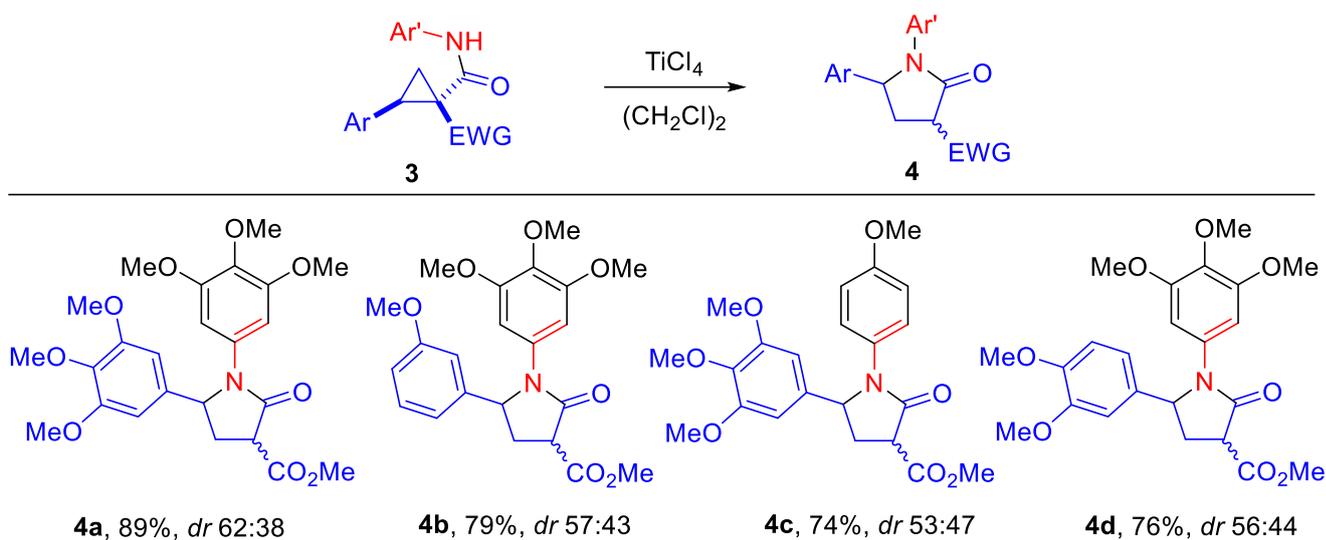


Схема 2.4. Превращение циклопропанов **3** в пирролидоны **4**.

Удаление сложноэфирной группы, используя последовательность «гидролиз – декарбосилирование», позволило превратить продукты **4a** и **4d** в соответствующие 1,5-диарилпирролидин-2-оны **5**. Мы показали также, что реакции расширения цикла и деалкоксикарбонилирования, приводящие к продуктам **5**, можно проводить без выделения интермедиатов **4** (Схема 2.5).

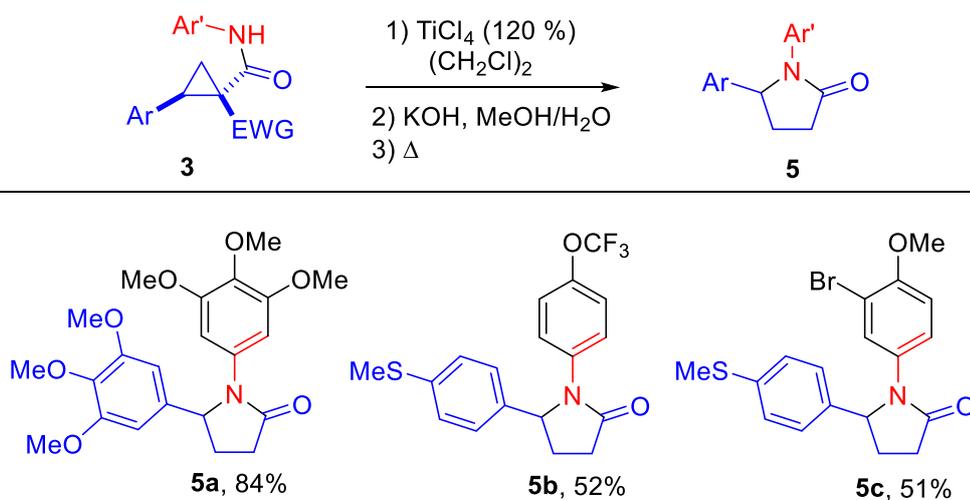


Схема 2.5. Синтез пирролидонов **5**.

Строение соединений **4** и **5** было определено на основе данных 1D и 2D спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии и элементного анализа, а также сравнением этих данных со спектральными данными, сообщенными в литературе для их структурных аналогов. Так, ранее была описана трехстадийная последовательность превращений ДА циклопропана в 1,5-диарилпирролидин-2-он типа **5** на единственном примере, включавшая нуклеофильное раскрытие субстрата **1e** *n*-анизидином, декарбосилирование и циклизацию с суммарным выходом всего 12.5% [112]. Спектры полученного соединения качественно совпадают со спектрами соединений,

полученных в этой работе. В соединениях **4** нужно отметить наличие последовательности СН–СН₂–СН, которая в соединениях **5** заменяется на СН–СН₂–СН₂. Сигнал метинового протона СН проявляется в области 5.01–5.25 м.д., что является характерным для соединений такого типа. Кроме того, данные двумерного спектра ¹H-¹⁵N HMBC соединения **5a** надежно подтверждают образование пятичленного цикла. В этом спектре можно увидеть характеристичные отклики протонов как при атоме С(4) пирролидинового фрагмента, так и при *орто*-атоме ароматического заместителя на атоме азота (рис. 4).

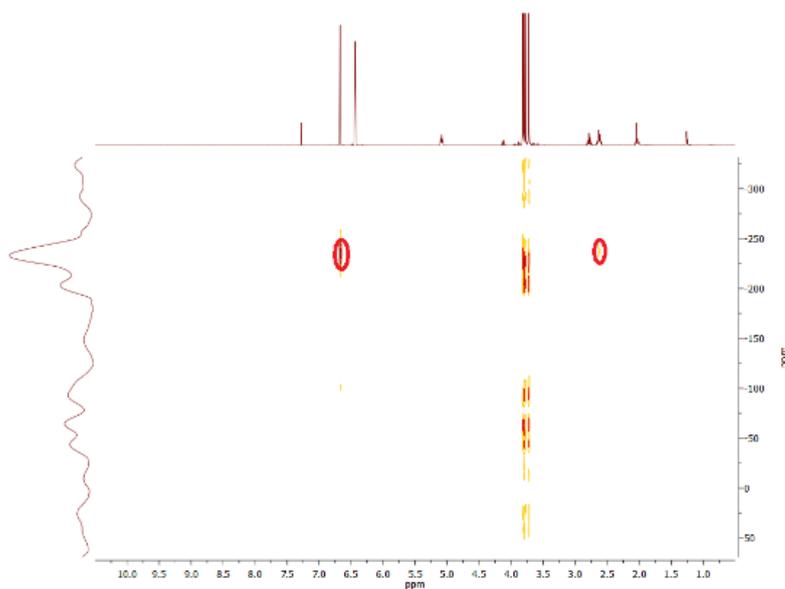


Рисунок 4. Спектр ¹H-¹⁵N HMBC в CDCl₃ для соединения **5a**.

Образующиеся 1,5-диарилпирролидин-2-оны и их аналоги с гетероароматическими заместителями представляют значительный интерес с точки зрения фармакологии и медицинской химии. Известно, что соединения этого типа на наномолярном уровне являются антагонистами каннабиноидного рецептора первого типа (CB1) [113, 114] и селективно ингибируют гистон деацетилазы 5 и 6 [115], на субмикромольном уровне ингибируют циклин-зависимую киназу CNK/циклин А [116] и танкиразу 1 [117]. Кроме того, 1,5-диарилпирролидин-2-оны способны выступать в качестве антагонистов глюкагонового рецептора [118], ингибировать вирус гепатита С [119], изоцитрат дегидрогеназу [120], протеин киназы семейства Raf [121] и проявлять другие виды физиологической активности.

Перегруппировка соединений **3** протекала хемоселективно, при этом в качестве нуклеофила выступал исключительно атом азота, а в целом анилины типа ArNH₂ участвовали в этих процессах как 1,1-динуклеофилы. Это принципиально отличается от результатов родственной перегруппировки 4,*N*-диарилбут-3-енамидов в полифосфорной кислоте, протекающей с образованием сложной смеси продуктов, содержащей как 1,5-диарилпирролидин-2-оны **5**, так и

бенз[*b*]азепин-2-оны **6**, а также 5-арил- γ -бутиролактоны, причем соотношение продуктов зависело от природы ароматических заместителей как в амидном, так и в стирильном фрагменте [122–124].

Вероятно, различие в хемоселективности этих реакций вызвано природой заместителей в ароматическом фрагменте в нашей работе и в стирилацетамидах в исследованиях Вовка с сотр. При циклизации стирилацетамидов авторы использовали соединения, в которых ароматический фрагмент не содержал заместителей, либо содержал атом фтора или метильную группу [122-124]. Образующийся катиона бензильного типа проявлял высокую реакционную способность и, как следствие, низкую селективность. Напротив, мы использовали циклопропаны, в которых ароматический заместитель содержал электронодонорные группы, значительно стабилизирующие положительный заряд, возникающий на бензильном атоме углерода при активации ДА циклопропана кислотой Льюиса. В результате катион взаимодействовал исключительно с амидным атомом азота, поскольку реакция с *орто*-атомом углерода, представляющая собой разновидность реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу, протекает с потерей энергии ароматичности бензольного цикла в переходном состоянии (Схема 2.6). Взаимодействие же с атомом кислорода амидной группы не приводит к стабильному продукту и, видимо, является обратимым, по крайней мере в случае ДА циклопропанов, для которых была доказана обратимость нуклеофильного раскрытия азид-ионом [125].

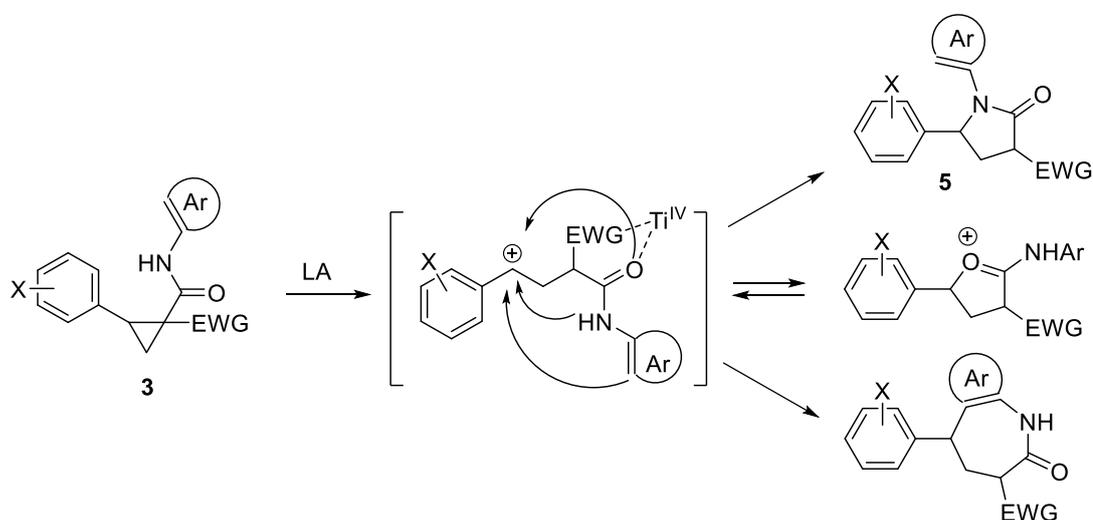


Схема 2.6. Предполагаемый механизм образования пирролидонов **5** и возможные направления конкурентной циклизации промежуточно образующегося карбкатиона.

2.2.3. Изучение превращения 2,*N*-диарил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов в тетрагидробенз[*b*]азепин-2-оны

Мы предположили, что образование пирролидонов может быть подавлено при использовании *N,N*-дизамещенных карбоксамидов, поскольку атом азота в них не способен

сигналов (Рис. 5). Для соединения **6l** *транс*-расположение амидной и арильной групп было подтверждено данными NOESY, которые показывают, что один из протонов метиленовой группы имеет отклик на *N*-метильный заместитель, а второй – на метиновый атом водорода при атоме C(2) трехчленного цикла (Рис. 6).

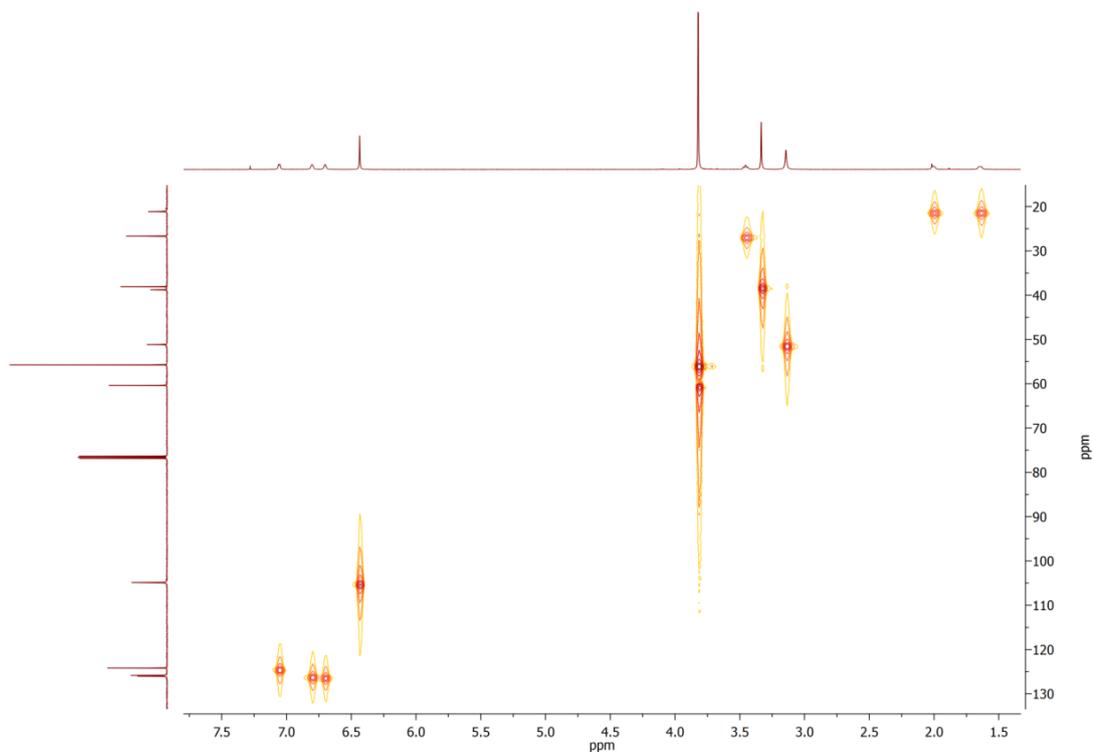


Рисунок 5. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **6d**.

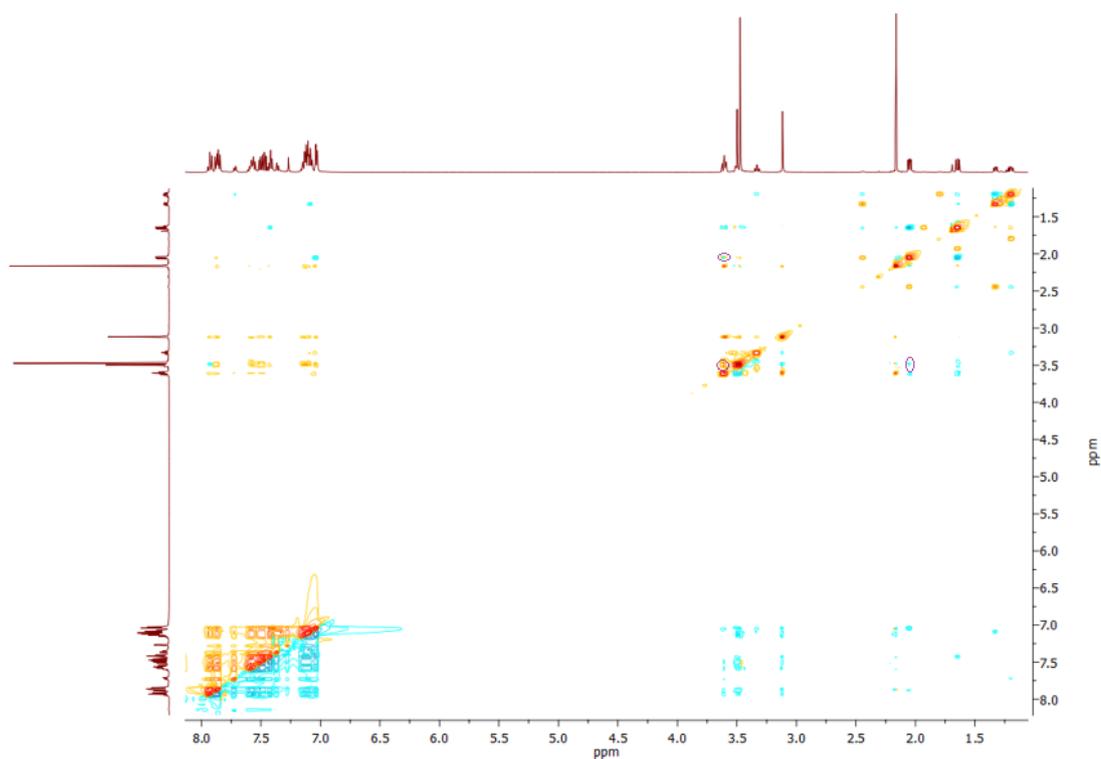
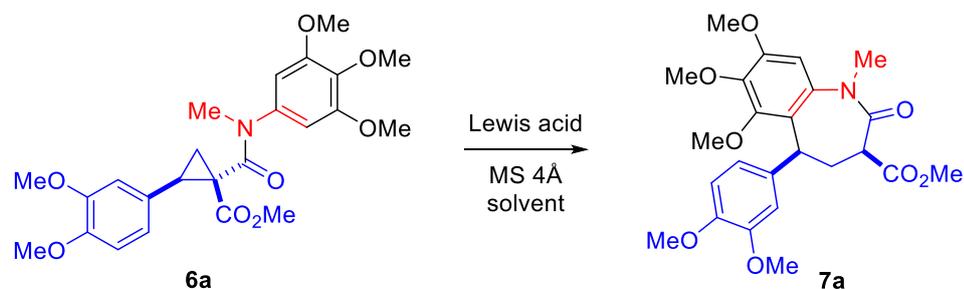


Рисунок 6. Спектр NOESY соединения **6l**.

Для изучения условий циклизации в качестве модельного субстрата мы выбрали циклопропан **6a**. Варьирование кислот Льюиса показало, что реакция не инициируется Yb(OTf)₃ (табл. 1, опыт 1), тогда как Sn(OTf)₂ катализировал перегруппировку **6a** в целевой бенз[*b*]азепин-2-он, образовывавшийся с хорошим выходом через 48 ч перемешивания при комнатной температуре или при кипячении в хлористом метиле (ДХМ) в течение 5.5 ч (табл. 1, опыты 2 и 3).

Таблица 1. Оптимизация условий циклизации циклопропана **6a** в тетрагидробенз[*b*]азепинон **7a**.



| Номер | Кислота Льюиса (мол. %) | Растворитель | T, [°C] | t, [ч] | Выход (<i>цис:транс</i>) |
|-------|--|--------------|-----------|--------|----------------------------|
| 1 | Yb(OTf) ₃ (10) | ДХМ | 20 | 5 | – |
| 2 | Sn(OTf) ₂ (10) | ДХМ | 20 | 48 | 70 (85:15) |
| 3 | Sn(OTf) ₂ (10) | ДХМ | кипячение | 5.5 | 73 (69:31) |
| 4 | Sc(OTf) ₃ (10) | ДХМ | 20 | 5 | 77 (100:0) |
| 5 | Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (10) | ДХМ | 20 | 24 | – |
| 6 | Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20) | ДХЭ | 20 | 6 | 72 (100:0) |
| 7 | Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20) | ДМЭ | 20 | 2 | 70 (82:18) |
| 8 | TiCl ₄ (120) | ДХМ | 20 | 2 | 78 (100:0) |
| 9 | TiCl ₄ (120) | ДХМ | 20 | 4 | 77 (85:15) |
| 10 | BF ₃ ·OEt ₂ (120) | ДХМ | 20 | 2 | 74 (44:56) |

Использование трифлата скандия(III) не только увеличивало выход, но и приводило к превосходной диастереоселективности — продукт образовывался в виде единственного изомера **7a** с *цис*-расположением заместителей при атомах C(3) и C(5) (табл. 1, опыт 4). Аналогичные результаты были получены при использовании в качестве катализатора гидрата перхлората никеля(II) и хлорида титана(IV). Так, при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч в дихлорэтане в присутствии 20 мол. % Ni(ClO₄)₂·6H₂O соединение **7a** образовывалось с выходом 72% (табл. 1, опыт 6), а при использовании TiCl₄ (120 мол. %) этот продукт был получен с выходом 78% всего через 2 ч перемешивания при комнатной температуре (табл. 1, опыт 8). Эфират трехфтористого бора также инициировал указанную перегруппировку, но бенз[*b*]азепинон **7a** образовался в виде смеси с его *транс*-изомером **8a** приблизительно в соотношении 1:1 (табл. 1, опыт 10).

Чтобы показать общий характер данной реакции, в нее был введен широкий круг амидов **6**, которые при обработке кислотами Льюиса в оптимизированных условиях были превращены соответствующие тетрагидробенз[*b*]азепиноны **7** (Схема 2.8).

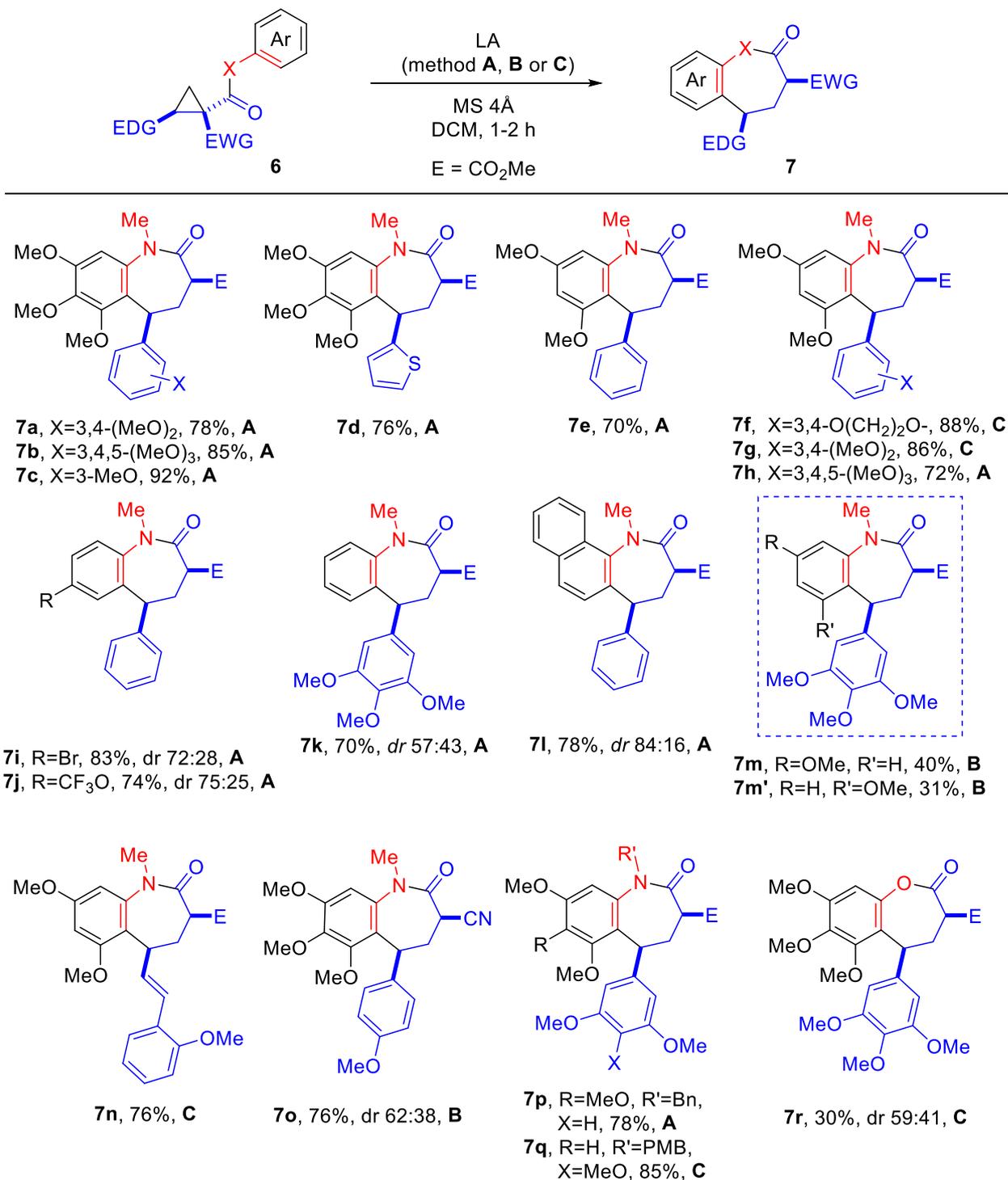


Схема 2.8. Превращение циклопропанов **6** в *cis*-бенз[*b*]азепиноны **7**. Условия реакции: 0.06 М раствор циклопропана **6** в ДХМ, молекулярные сита 4Å, комнатная температура. Метод **A**: TiCl₄ (1.2 экв.); Метод **B**: BF₃·E₂O (1.2 экв.); Метод **C**: Sc(OTf)₃ (10 мол.%).

Строение соединений **7** было установлено на основе анализа данных 1D и 2D спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии и элементного анализа. В сильнополюльной области спектров ЯМР ^1H всех соединений, полученных из ДА циклопропанов, в которых в качестве донора выступала ароматическая группа, можно выделить присутствие системы $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$, причем сигналы метиленовой группы проявляются в области 2.43–2.63 и 3.09–3.42 м.д. либо в виде дублета дублетов дублетов (ddd), либо в виде уширенного дублета дублетов. Константа спин-спинового взаимодействия этих протонов составляет 13.0–15.1 Гц, что характерно для значений 2J в семичленных циклах. Сигналы метиновых протонов проявляются в виде дублетов дублетов или уширенных дублетов в области 3.50–3.61 (C(3)H) и 4.15–5.01 м.д. (C(5)H). Для протона при атоме C(3) значения КССВ практически не отличались для полученных бензазепинонов **7** и были равны 7.6–8.2 Гц и 11.3–12.6 Гц. Для протона при атоме C(5) одна константа обычно была мала (не более 2.7 Гц), а вторая – 7.9–8.4 Гц. Образование семичленного цикла подтверждают данные 2D спектроскопии ^1H - ^{15}N HMBC соединения **7b** (рис. 7). В этом спектре присутствует характеристичный отклик протона при атоме C(9) бензазепинового фрагмента на атоме азота.

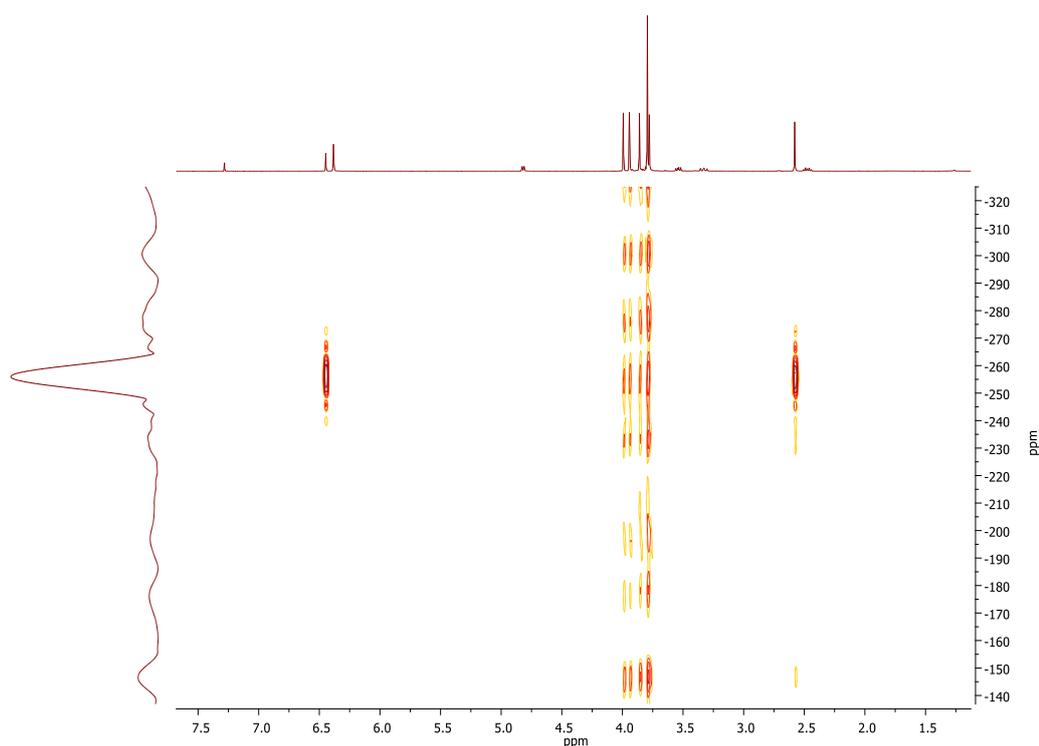


Рисунок 7. Спектр ^1H - ^{15}N HMBC соединения **7b**, записанный в CDCl_3 .

Относительная конфигурация заместителей в азепиновом цикле была определена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера в спектре ^1H - ^1H NOESY. Найдено, что ароматический заместитель при атоме C(5) и сложноэфирная группа при атоме C(3) находятся в *цис*-расположении относительно друг друга (Рис. 8).

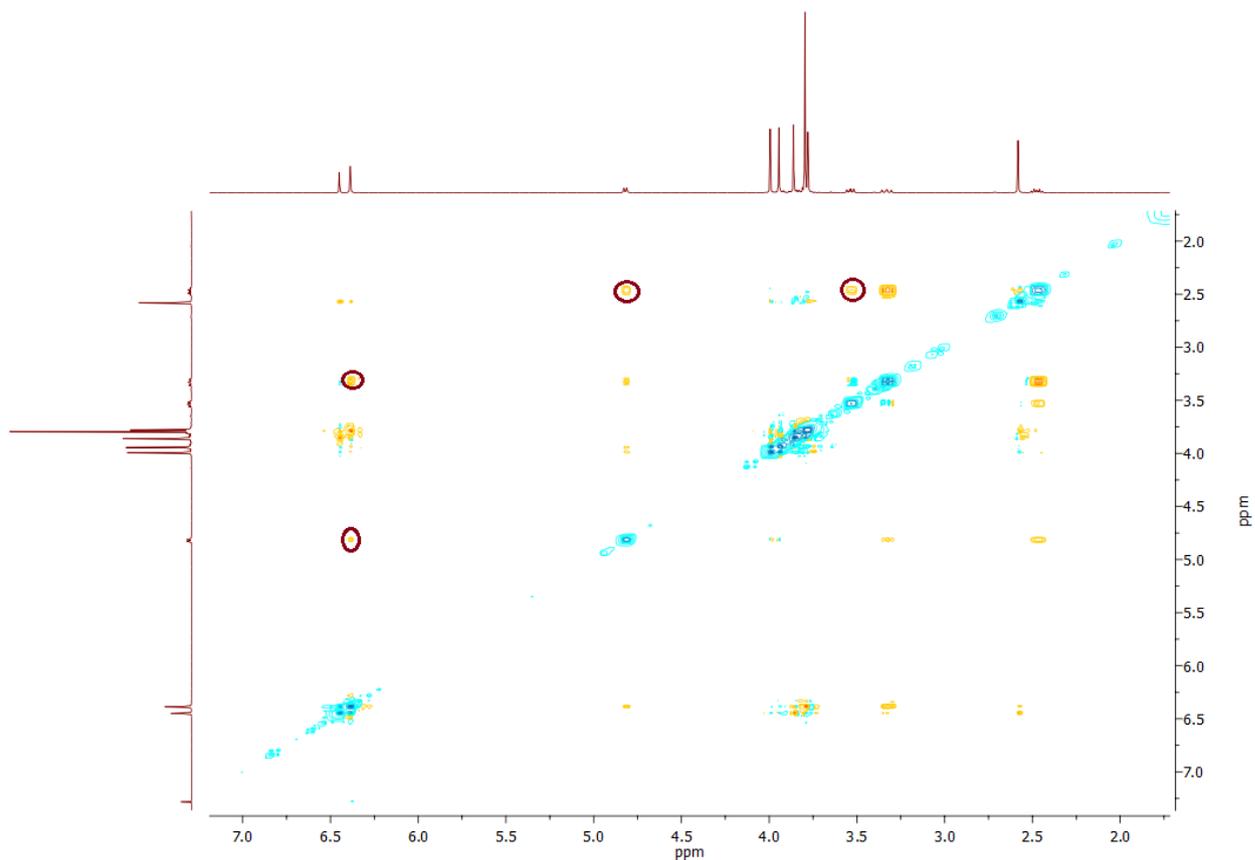


Рисунок 8. Спектр NOESY соединения **7b**.

Структуры соединений **7b** и **7d** были однозначно доказаны методом PCA (Рис. 9, 10).

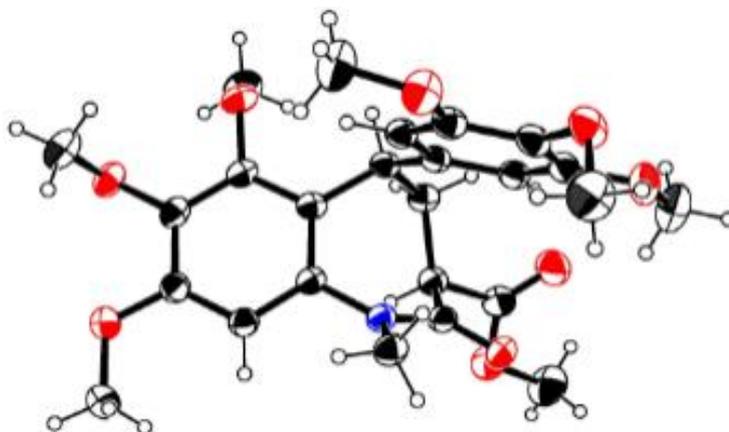


Рисунок 9. Данные PCA для соединения **7b** (CCDC 1840969). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 30%.

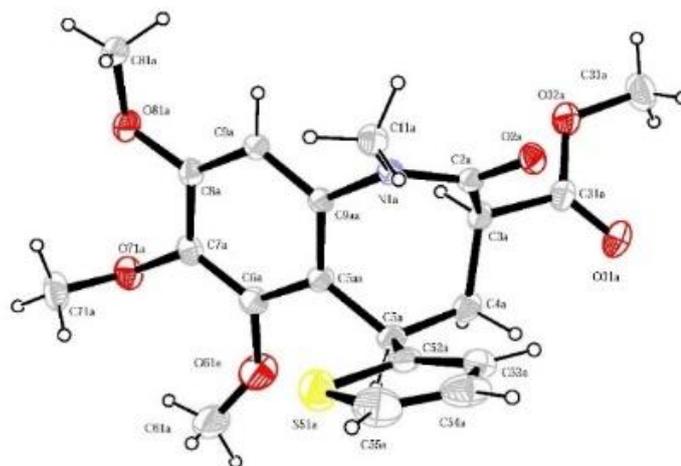


Рисунок 10. Данные РСА для соединения **7d** (CCDC 2024779). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 30%.

Реакция имеет широкую сферу применимости, в неё вступают циклопропанкарбоксамиды **6**, имеющие разные стерические и электронные требования заместителей как в ароматическом фрагменте анилина, так и в донорной группе исходного циклопропана, а также разные электроноакцепторные заместители. Почти во всех случаях соответствующие тетрагидробенз[*b*]азепиноны были получены с хорошими выходами, обычно в виде единственного *цис*-диастереомера.

Результаты оптимизации условий проведения реакции показали, что с увеличением времени реакции соотношение изомеров *цис*-/*транс*- изменяется от 100:0 до 85:15 (Табл. 1, опыты 8 и 9). Тот же эффект наблюдается при увеличении температуры реакции (Табл. 1, опыты 2 и 3). Мы изучили влияние этих факторов более тщательно и нашли, что диастереоселективность изучаемого процесса контролируется временем реакции: при увеличении времени реакции до 24–36 ч вместо *цис*-изомеров **7** были получены исключительно *транс*-изомеры **8** (Схема 2.9). Контрольные опыты показали, что в условиях реакции *цис*-изомеры **7** количественно превращаются в *транс*-изомеры **8**.

Сигналы в спектрах ЯМР ^1H соединений **8** в целом близки соответствующим сигналам в спектрах *цис*-изомеров **7**. Однако они отличаются значениями КССВ для системы $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$ в двух изомерах с разной относительной конфигурацией заместителей. *Транс*-конфигурация в соединениях **8** подтверждается иной картиной характеристичных откликов в спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **8c** (рис. 11).

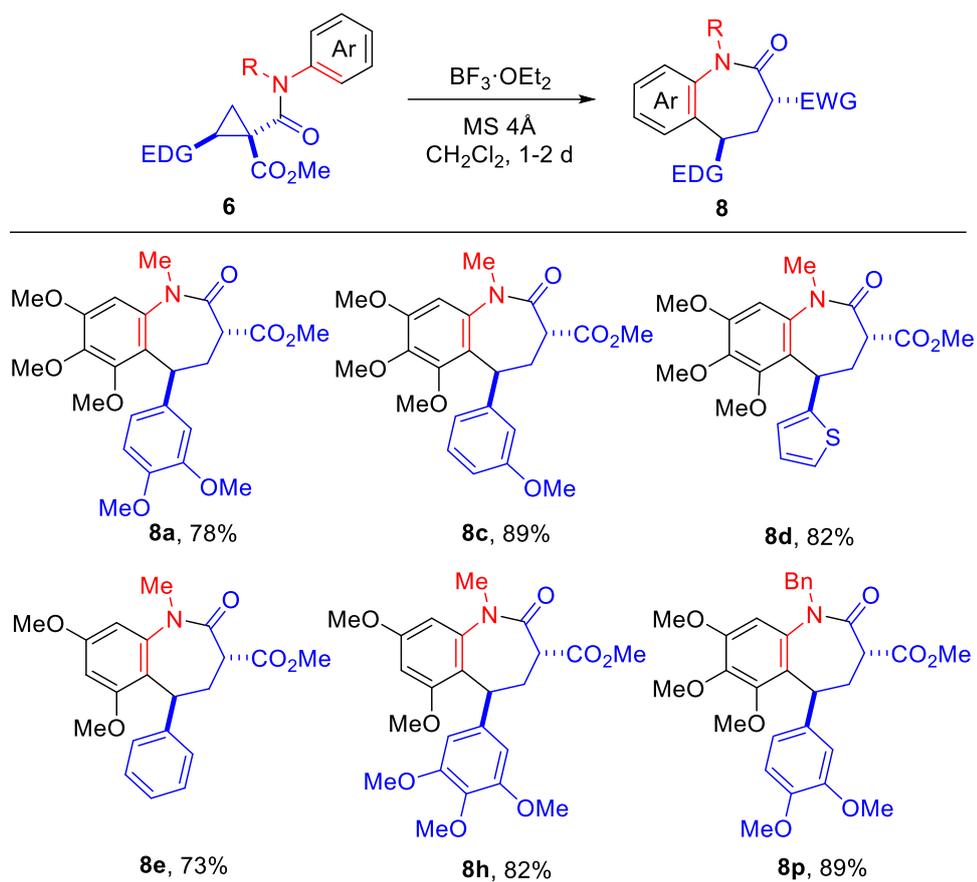


Схема 2.9. Получение *транс*-изомеров **8** при проведении реакции в течение 1–2 дней.

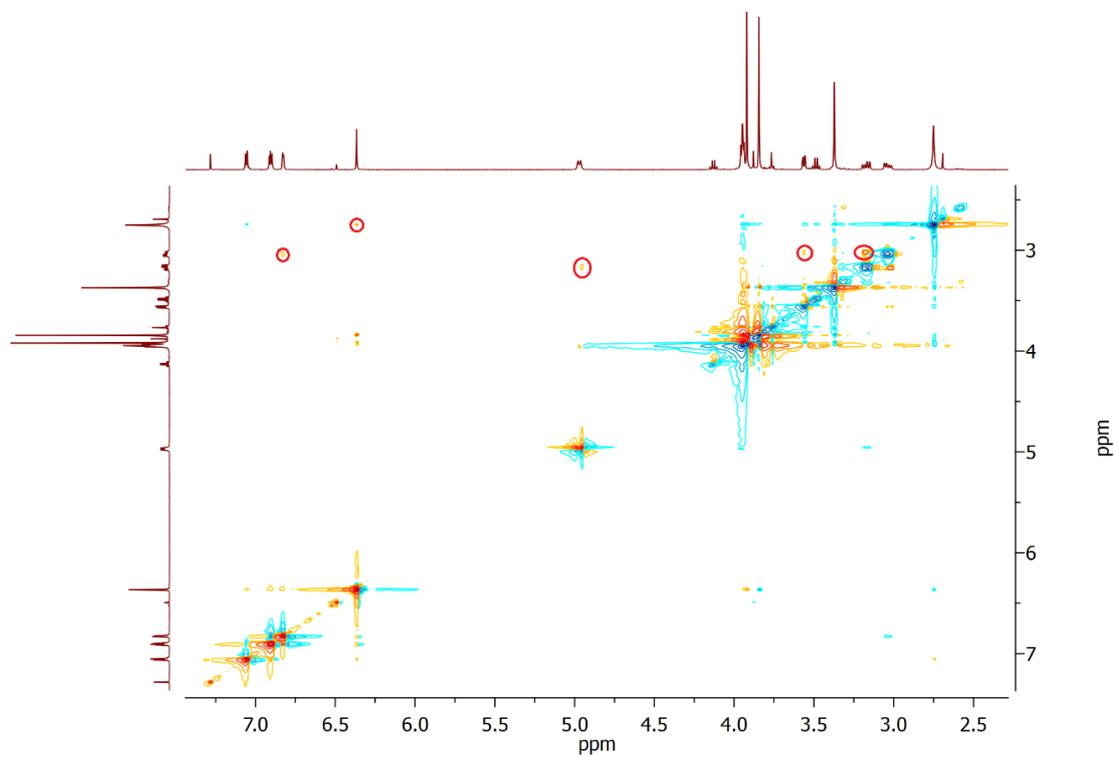


Рисунок 11. Спектр ^1H - ^1H NOESY в CDCl_3 для соединения **8c**.

Далее мы решили применить разработанный метод синтеза производных азепина для получения соединений, являющихся структурными аналогами ряда алкалоидов, таких как апоэризопин. Однако получение карбоксамидов из вторичных анилинов описанным выше способом оказалось неэффективным. Поэтому субстраты **10**, содержащие в качестве амидной группы фрагмент индолина или тетрагидрохинолина, были получены другим способом, основанным на взаимодействии циклического амина **9** с метилмалонилхлоридом и последующей реакции Кневенагеля (Схема 2.10). При действии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и деалкоксикарбонилировании продукта по методу Крапчо соединения **10** были превращены в трициклические соединения **11**.

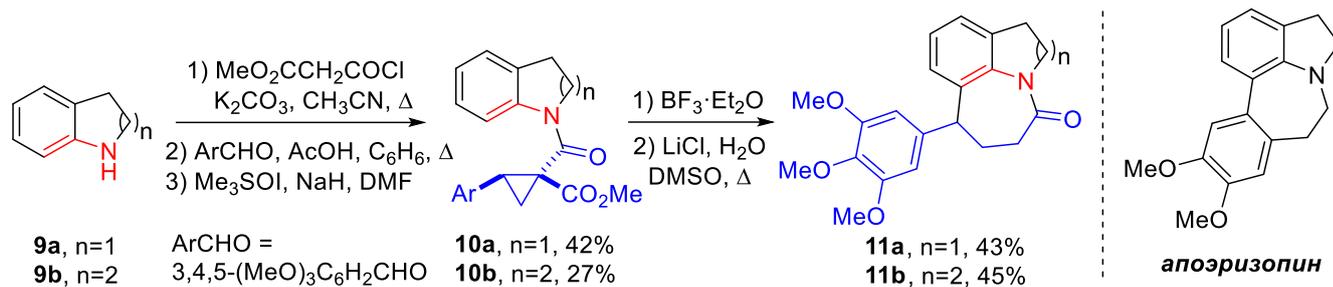


Схема 2.10. Синтез трициклических соединений **11**.

Строение полученных трициклических продуктов было подтверждено данными 1D и 2D спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC).

2.2.4. Изучение механизма перегруппировки 2,N-диарил-1-карбамоилциклопропан-карбоксилатов **6** в тетрагидробензазепиноны **7** и **8**

Для выяснения механизма разработанной нами реакции рециклизации, мы получили оптически чистый циклопропан (2R)-**1e** и превратили его в циклопропан (1R,2R)-**6e**. Мы нашли, что обработка этого субстрата эфиром трехфтористого бора в течение 24 ч приводит к образованию *транс*-изомера **8e** с энантиомерной чистотой 95% (Схема 2.11, Рис. 12).

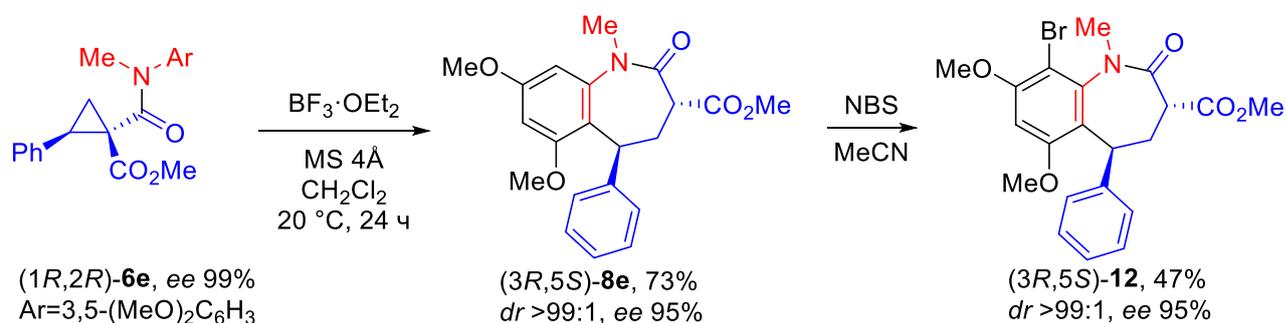


Схема 2.11. Доказательство обращения конфигурации атома C(2) в циклопропане **6e**.

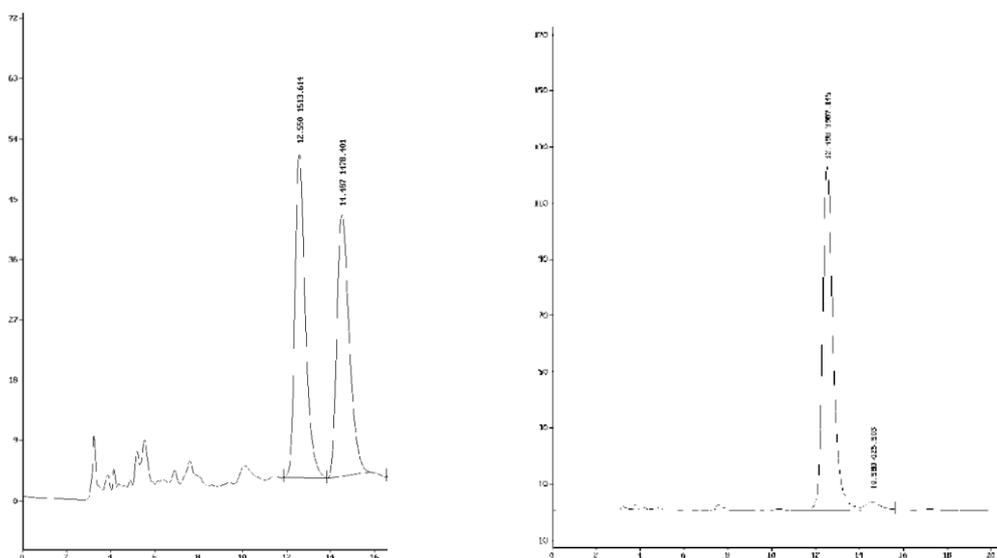


Рисунок 12. Хроматограммы *rac*-**8e** и (3*R*,5*S*)-**8e**, полученные на колонке с хиральным носителем.

Абсолютная стереохимия полученного продукта была определена методом РСА с использованием параметра Флэка [126] для бромированного производного **12** (Рис. 13), полученного обработкой **8e** *N*-бромосукцинимидом (NBS). Эти данные позволяют сделать вывод о согласованном механизме превращения, при котором нуклеофильный фрагмент анилина атакует атом С(2) циклопропана «с тыла», что приводит к обращению конфигурации (то есть реализуется внутримолекулярный вариант механизма типа S_N2). При этом незначительная потеря оптической чистоты объясняется, в согласии с литературными данными, частичной рацемизацией циклопропана (1*R*,2*R*)-**6e** в ходе реакции.

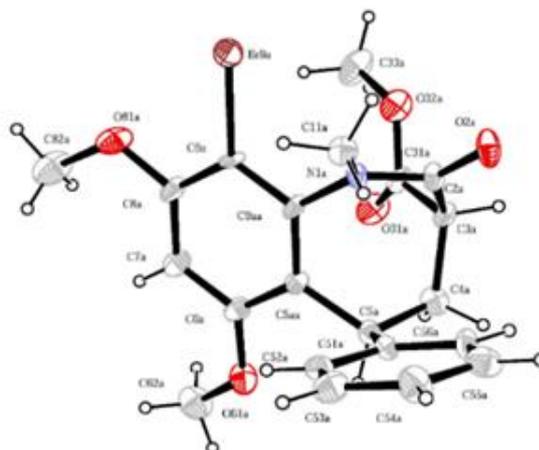


Рисунок 13. Данные РСА для соединения (3*R*,5*S*)-**12** (CCDC 1940758). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 30%.

Нужно отметить, что согласованный процесс такого типа соответствует *б-эндо-тет* циклизации, которая согласно правилам Болдуина [127] рассматривается как запрещенный

процесс в отличие от *n*-экзо-тет- (для любого значения *n*) и *n*-эндо-триг- (для $n \geq 6$) циклизаций (Рис. 14).

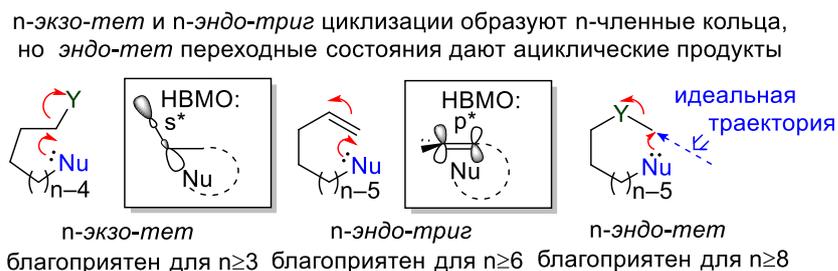


Рисунок 14. Особенности *n*-экзо-тет-, *n*-эндо-триг- и *n*-эндо-тет циклизаций.

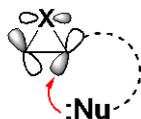
Кроме того, из-за разрыва связи с уходящей группой *n*-эндо-тет циклизации не должны приводить к образованию циклических соединений, а лишь характеризуются циклическим переходным состоянием (ПС), которое должно содержать в цикле не менее 8 атомов из-за ограничений для подхода нуклеофила к атакуемому тетраэдрическому атому углерода (угол атаки должен быть близок к 180°).

Наши результаты показывают, что эти правила должны быть модифицированы при использовании в качестве субстратов донорно-акцепторных циклопропанов. Во-первых, специфика НСМО циклопропана приводит к тому, что нуклеофильная атака на одну долю «банановой» орбитали может привести к разрыву разных связей трехчленного цикла. При этом из четырех возможных направлений реакции три являются *экзо-тет* процессами, и лишь один – «истинным» *эндо-тет* процессом: при атаке нуклеофила на ближний атом трехчленного цикла с образованием спиро-подобного ПС разрыв и связи Z–X, и связи Z–C будет давать продукты *экзо-тет* циклизации; более того, в случае атаки на удаленный атом углерода разрыв связи C–X также будет *экзо-тет* циклизацией. *Эндо-тет* процесс, когда разрывающаяся связь является частью циклического ПС, будет проходить только при разрыве связи C–Z. При этом ПС этого процесса формально включает 6 атомов, но продуктом является 7-членный цикл, так как атом X остается в образовавшемся цикле (Рис. 15). Во-вторых, свойства НСМО циклопропана позволяют ей эффективно взаимодействовать с атакующим нуклеофилом при угле атаки, существенно меньшем, чем 180° . Даже для межмолекулярных процессов этот угол в ПС, согласно литературным данным, составляет от 131° до 148° [96, 112, 125, 128, 129], то есть является промежуточным между углом атаки на тетраэдрический и на тригональный атом углерода. Очевидным следствием этого факта является возможность осуществить внутримолекулярную циклизацию при меньшем числе атомов в циклическом ПС.

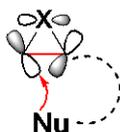


НСМО циклопропана и возможные направления раскрытия циклопропана в результате внутримолекулярной атаки нуклеофила на эту орбиталь

а) "спиро" переходное состояние



б) "аннелированное" [n.1.0] бициклическое переходное состояние



разрыв связи

Z-X



экзо-тет

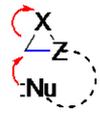
Z-C



экзо-тет

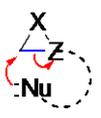
разрыв связи

C-X



экзо-тет
(не эндо-тет !!!)

C-Z



ИСТИННЫЙ
эндо-тет

Рисунок 15. НСМО циклопропана и возможные ПС для циклизаций с ее участием.

Для подтверждения предложенного механизма рециклизации циклопропанов **6** в азепины **7** мы провели квантово-химические расчеты методом теории функционала плотности на уровне B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(CH₂Cl₂) (Рис. 16). Результаты расчетов¹ полностью подтверждают выводы, сделанные на основе экспериментального изучения данной реакции.

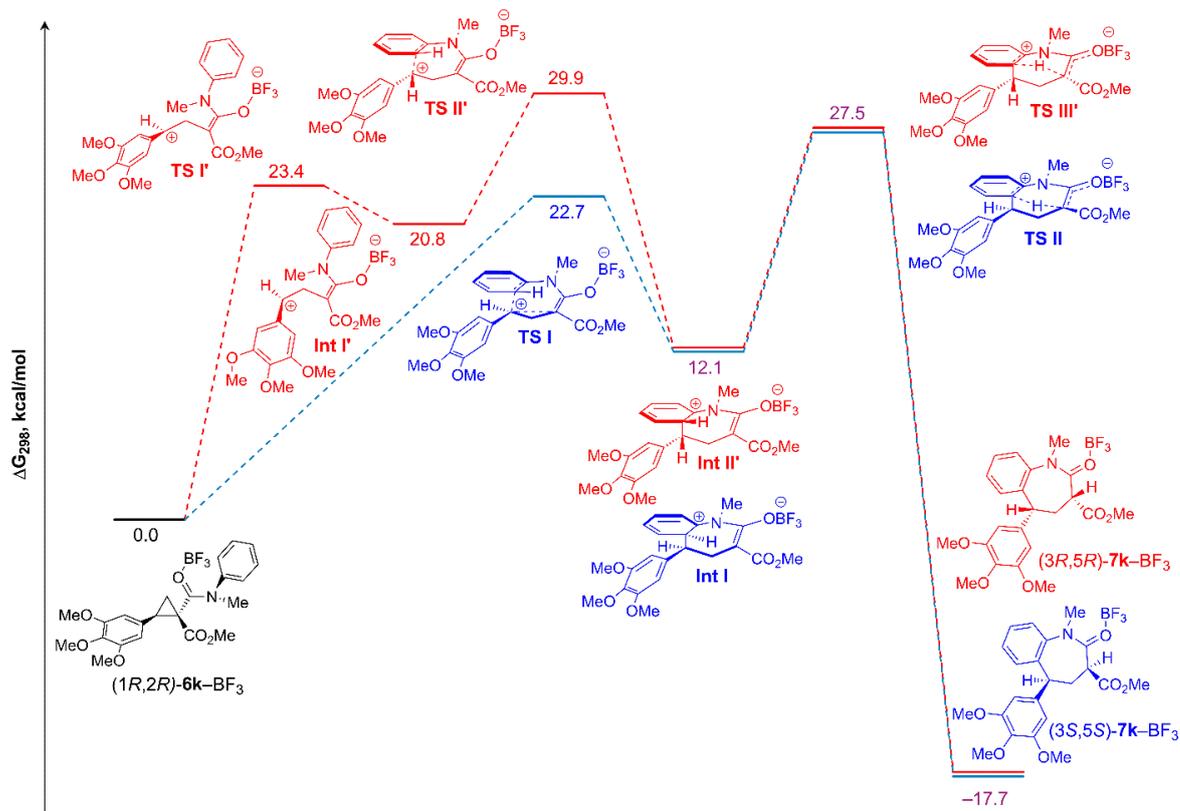


Рисунок 16. Результаты расчета поверхности потенциальной энергии для превращения циклопропанов **6** в бензазепины **7** на примере модельного субстрата **6к**.

¹ Квантово-химические расчеты были выполнены к.х.н. Н.К. Ратмановой. Подробности расчетов приведены во вспомогательной информации к статье *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13952.

2.2.5. Пост-модификации синтезированных тетрагидробенз[*b*]азепин-2-онов

Завершая эту часть работы, мы показали, что круг продуктов, которые можно получить с использованием найденной реакции, можно расширить, используя различные пост-модификации (схема 2.12).

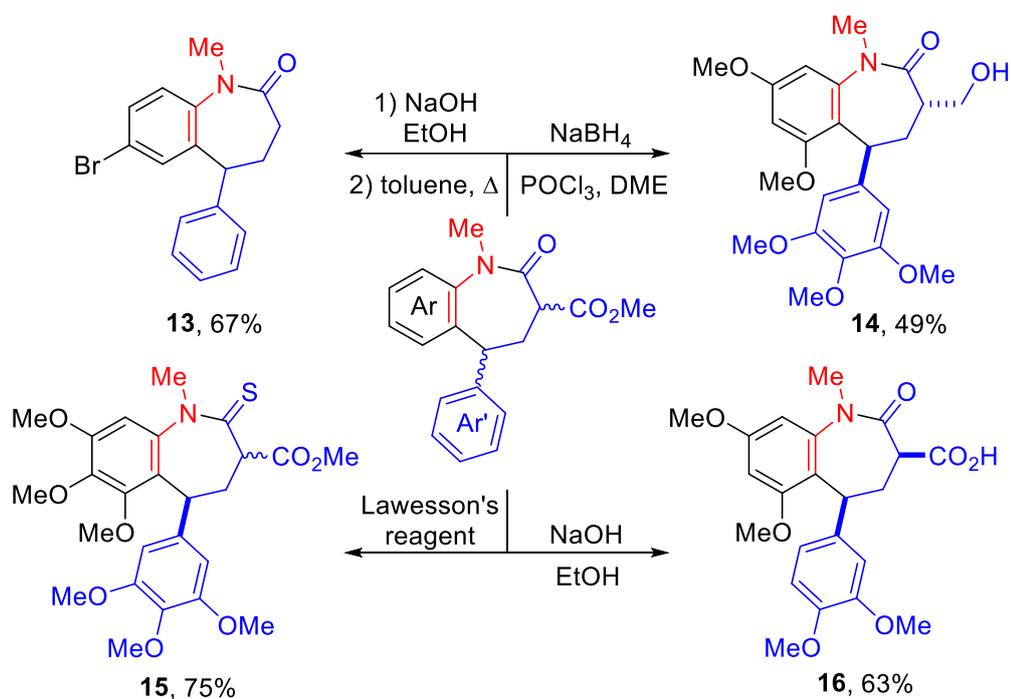


Схема 2.12. Превращение бензазепинонов **7** и **8** в другие продукты.

Строение полученных трициклических продуктов было подтверждено данными 1D и 2D спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C, HSQC).

2.3. Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов производными 6-аминоурацила.

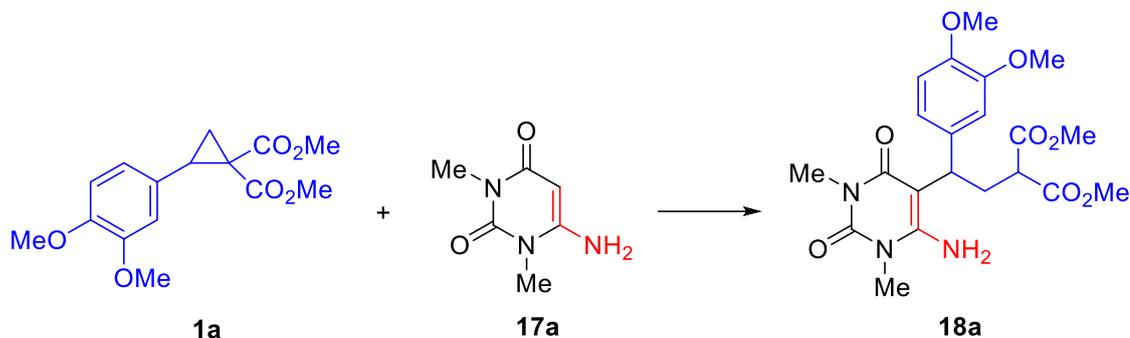
Синтез пиримидо[4,5-*b*]азепинов

В отличие от обычных анилинов, некоторые гетероциклические амины ведут себя не как *N*-, а как *C*-нуклеофилы, то есть демонстрируют поведение, типичное скорее для енаминов. Это позволяет получать гетарен-аннелированные азепиноны в результате последовательности превращений, включающей обратный порядок образования связей семичленного цикла – сначала формирование связи C–C между *C*-нуклеофилом и электрофильным атомом ДА циклопропана, а затем – образование амидной связи. На основе анализа литературных данных в качестве таких гетероциклов мы выбрали производные 6-аминоурацила.

Поскольку нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов *NH*-енаминами до нашей работы не было известно, мы начали это исследование с оптимизации условий реакции раскрытия цикла модельного циклопропана **1a** с 6-амино-1,3-диметилурацилом **17a**. Мы нашли, что обработка **1a** кислотами Льюиса разной силы в дихлорметане не даёт продукт раскрытия цикла в первую очередь из-за низкой растворимости аминоурацила **17a** (Табл. 2, опыты 1, 2). С другой стороны,

в нитроэтано образывались сложные смеси (табл. 2, опыты 3, 4). Однако Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃ и Sn(OTf)₂ эффективно катализировали изучаемую реакцию, когда ее проводили в ацетонитриле (табл. 2, опыты 5–7), при этом наилучший выход был достигнут при использовании Sc(OTf)₃. Напротив, ZnCl₂ оказался в этих условиях неэффективен (табл. 2, опыт 8).

Таблица 2. Оптимизация условия для реакции циклопропана **1a** с урацилом **17a**.



| № | Катализатор (мол %) | Растворитель | Температура, °С | Время, ч | Выход 18a , % |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|----------|----------------------|
| 1 | SnCl ₄ (110) | CH ₂ Cl ₂ | 20 | 8 | – |
| 2 | Yb(OTf) ₃ (10) | CH ₂ Cl ₂ | 40 | 24 | – |
| 3 | SnCl ₄ (110) | EtNO ₂ | 20 | 1 | – |
| 4 | Yb(OTf) ₃ (10) | EtNO ₂ | кипячение | 8 h | – |
| 5 | Yb(OTf) ₃ (10) | MeCN | кипячение | 3 | 82 |
| 6 | Sc(OTf)₃ (10) | MeCN | кипячение | 2 | 93 |
| 7 | Sn(OTf) ₂ (10) | MeCN | кипячение | 3 | 86 |
| 8 | ZnCl ₂ (20) | MeCN | кипячение | 4 | – |

Оптимизированные условия были использованы для получения широкой серии продуктов раскрытия трёхчленного цикла ДА циклопропанов атомом С(5) урацильного фрагмента. Варьирование заместителей в ДА циклопропанах показало, что субстраты, содержащие электронообогатненную донорную группу, реагируют с 6-аминоурацилами быстро и с высокой эффективностью. 2-Фенилциклопропан-1,1-диэфир реагировал с **17a** с более низким выходом и существенно медленнее, в то время как циклопропан с 4-цианофенильной группой в качестве донора и циклопропан-1,1-диэфир, не содержащий донорного заместителя, были устойчивы к действию аминоурацила. Кроме того, циклопропан, в котором одна сложноэфирная группа была заменена на нитрильную, также оказался инертен, видимо, из-за неспособности трифлата скандия активировать его за счет координации с цианогруппой. 6-(Бутиламино)урацил **17c** реагировал с ДА циклопропаном с образованием продукта **18o** с умеренным выходом; для этой реакции требовался нагрев при 150 °С в условиях микроволнового облучения, напротив, 6-фениламино производное **17d** в реакцию не вступило (Схема 2.13).

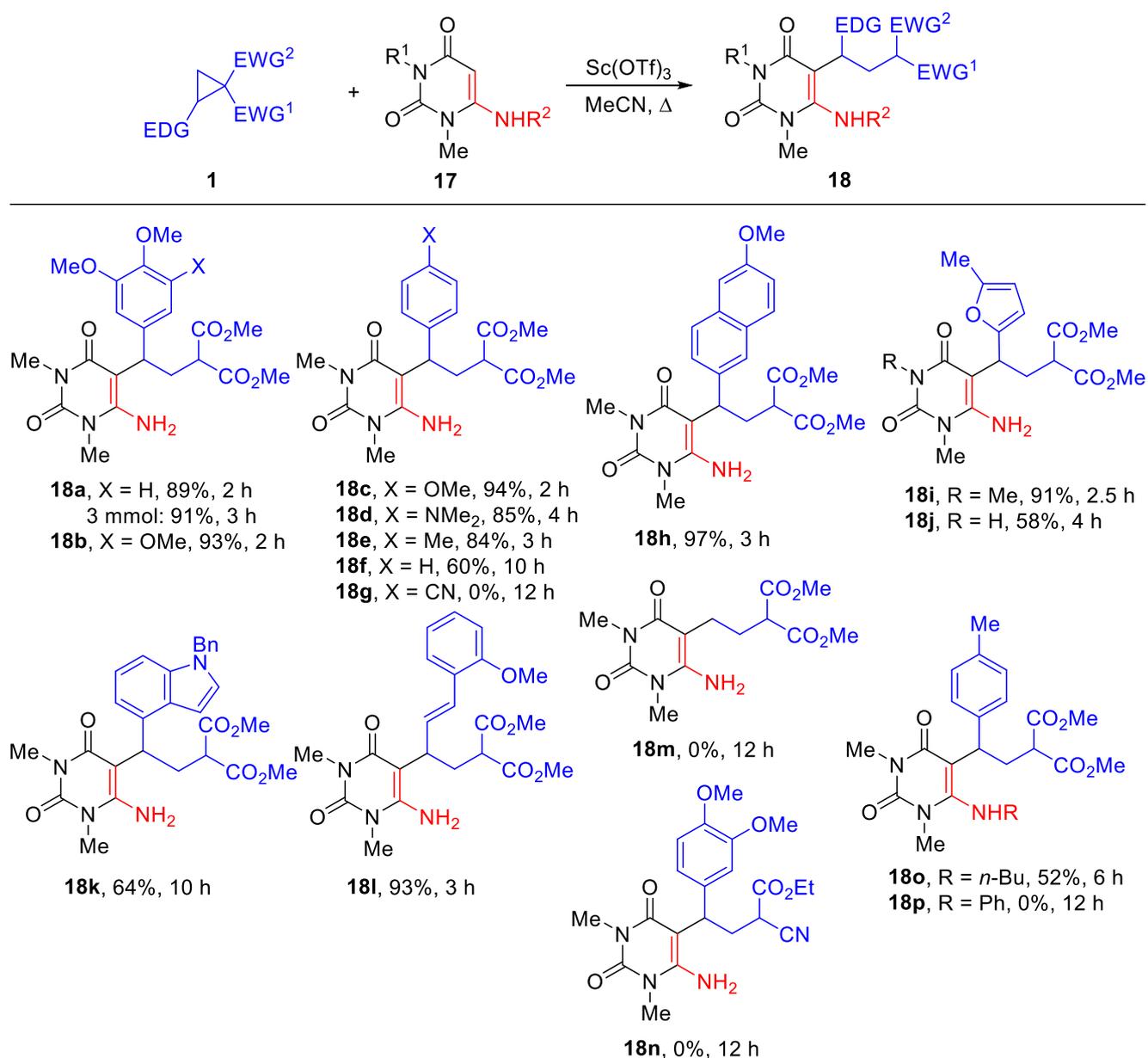


Схема 2.13. Нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов **1** производными 6-аминоурацила.

Для аминоурацила **17c** понижение реакционной способности связано, очевидно, со стерическими требованиями объемной алкильной группы. В случае **17d** к стерическим требованиям добавляются электронные эффекты, что полностью подавляет активность такого аминоурацила по отношению к исследованному ДА циклопропану.

Строение полученных соединений **18** было установлено на основе анализа данных 1D и 2D спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии и элементного анализа. Данные спектроскопии ЯМР ¹H показывают, в частности, отсутствие характерных сигналов трехчленного цикла и появление в сильном поле сигналов системы CH-CH₂-CH. Сигнал метинового протона малонильного фрагмента проявляется в области 3.25–3.45 м.д. Хорошее разрешение в виде дублета дублетов, однако, не наблюдалось ввиду свободного вращения вокруг связей C–C в боковой цепи, вследствие чего

значения КССВ для этого протона примерно равны. В результате сигнал этого протона проявляется в виде кажущегося триплета, либо сигнал можно описать только как мультиплет. Сигнал метинового протона при атоме углерода, связанном с аминоурацильной и арильной группами проявляется в области 3.68–4.64 м.д., в виде дублета дублетов для соединений, в которых вращение вокруг связи $\text{Ar}_2\text{C}(\text{H})\text{--CH}_2$ было затруднено, в виде кажущегося триплета или мультиплета для соединений, в которых вращение осуществляется достаточно свободно. Для протонов группы CH_2 значение КССВ 2J составляло 12.5–13.7 Гц. Примеры спектров HSQC и HMBSC, использованных для отнесения сигналов, приведены на рис. 17, 18.

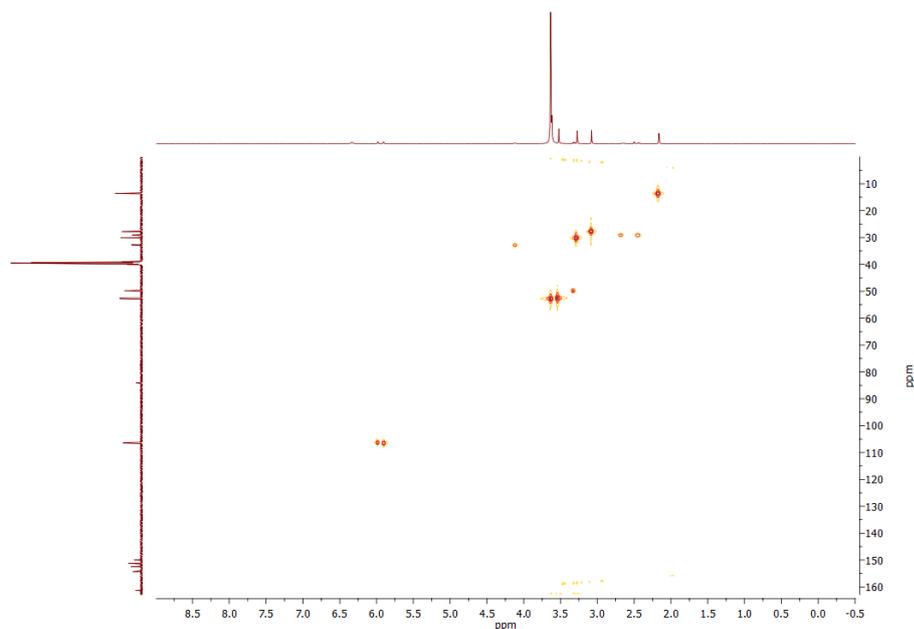


Рисунок 17. Спектр HSQC $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$ соединения **18i**.

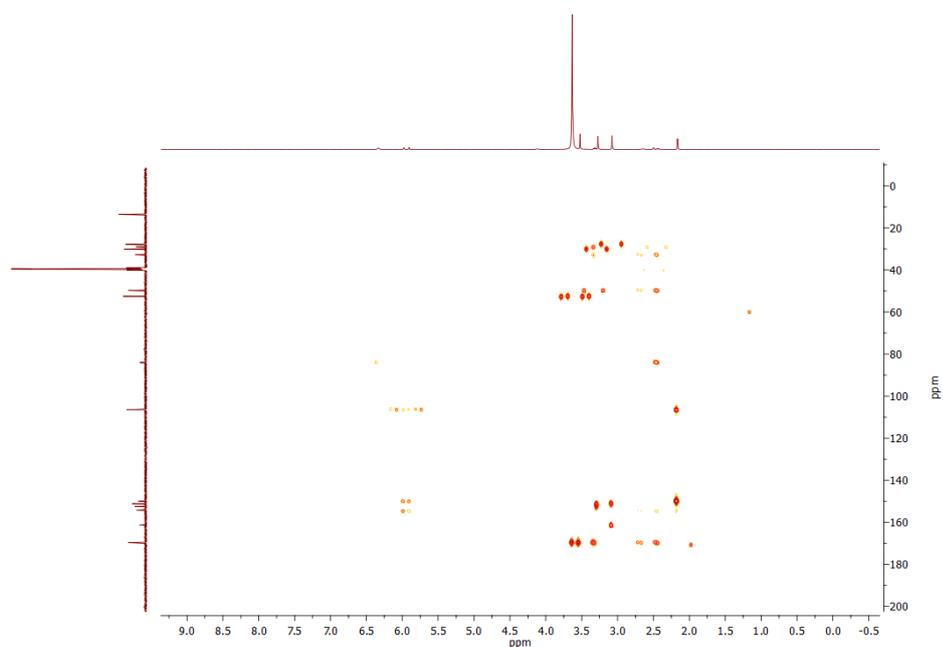


Рисунок 18. Спектр HMBSC $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$ соединения **18i**.

Полученные продукты **18** содержат, с одной стороны, нуклеофильную аминогруппу, а с другой электрофильные сложноэфирные группы, конденсация которых с образованием амидной связи может быть использована для получения семичленных циклов, аннелированных с урацильным фрагментом. Нужно отметить, что несмотря на явные перспективы интересной биоактивности для образующихся азепин-аннелированных урацилов, эти соединения практически не были изучены из-за отсутствия эффективных методов их получения. Тем не менее, известно, что 3-алкил-7-арил- и 3-алкил-8-арил-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4-дионы (Рис. 19) ингибируют действие миозина и могут быть использованы для лечения гипертрофической кардиомиопатии [130]. Поэтому на ряде примеров мы изучили возможность указанной циклизации с образованием производных 1,3-диметил-5-арилпиримидоурацила **19**.

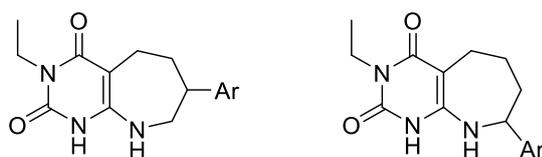


Рисунок 19. Примеры биоактивных урацилоазепинов.

Наличие реакционноспособной аминогруппы при атоме С(6) урацилового фрагмента в соединениях **18** позволяет образовывать семичленный цикл за счет внутримолекулярной атаки этой группы на сложноэфирную группу. Мы нашли, что нагревание соединений **18** в метанольном растворе метилата натрия с последующим деалкоксихарбонилированием по реакции Крапчо позволяет получать целевые бициклические соединения **19** с выходами от 52 до 72%, что было продемонстрировано на избранных примерах (Схема 2.14).

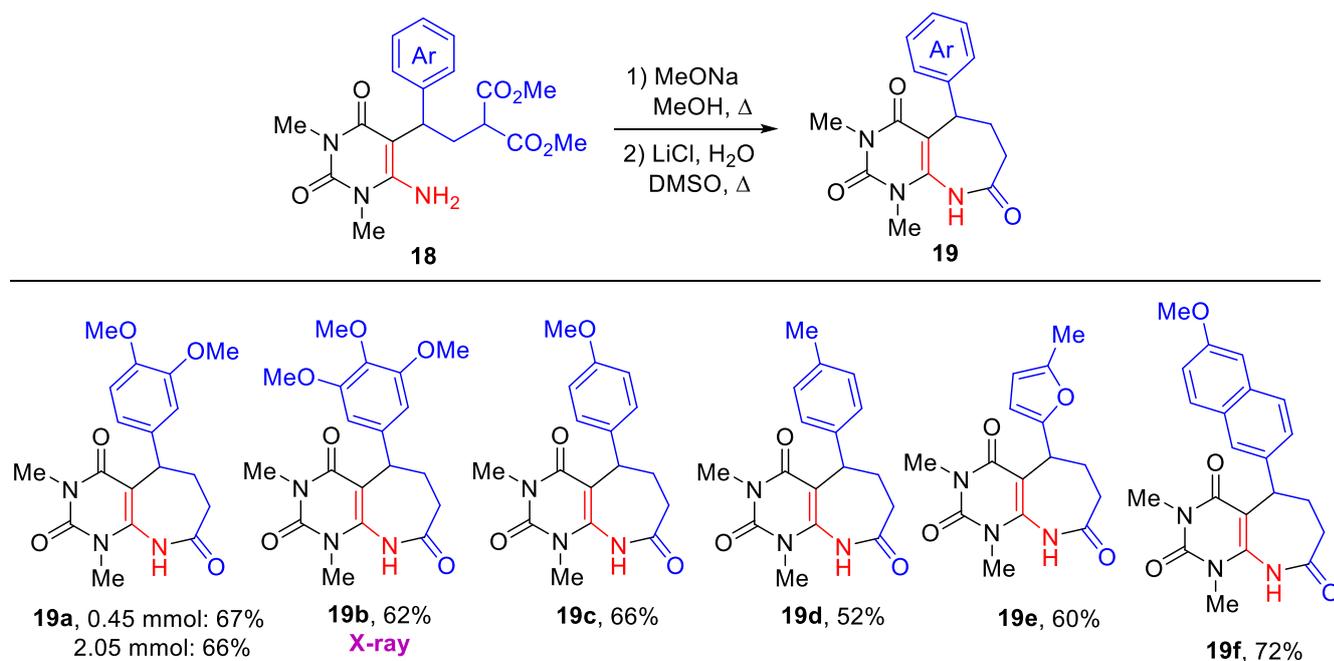


Схема 2.14. Синтез пиримидо[4,5-*b*]азепинов **19** лактамизацией продуктов **18**.

Строение полученных соединений **19** было установлено на основе анализа данных 1D и 2D спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии и элементного анализа. Структура соединения **19b** была однозначно доказана методом PCA (Рис. 20).

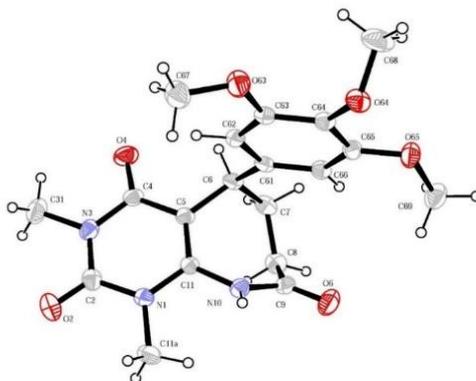


Рисунок 20. Структура соединения **19b**, определенная методом PCA (CCDC 1955032). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 30%.

В спектре ЯМР ^1H наиболее характерным является сигнал протона при атоме C(5), проявляющийся при 4.60–4.63 м.д. в виде дублета дублетов, причем одна КССВ была маленькой (1.5–1.9 Гц), или просто в виде дублета. Также в спектре ^1H - ^{13}C HMBC видны характерные оклики протона при атоме C(5) с атомами углерода урацильного фрагмента (рис. 21).

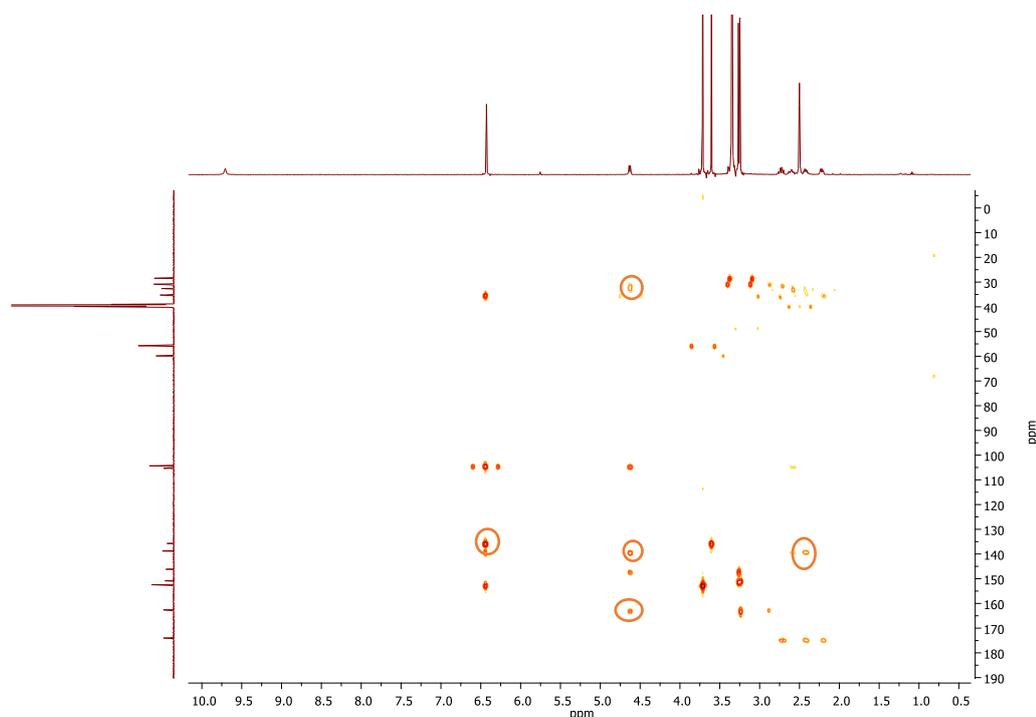


Рисунок 21. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC в DMSO для соединения **19b**.

При попытке осуществить аналогичную циклизацию для производного 6-(алкиламино)-урацила **18o** мы неожиданно получили циклопента[*d*]урацил **20** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 с суммарным выходом 56% (Схема 2.15). Оба диастереомера были выделены в индивидуально чистом виде и полностью охарактеризованы.

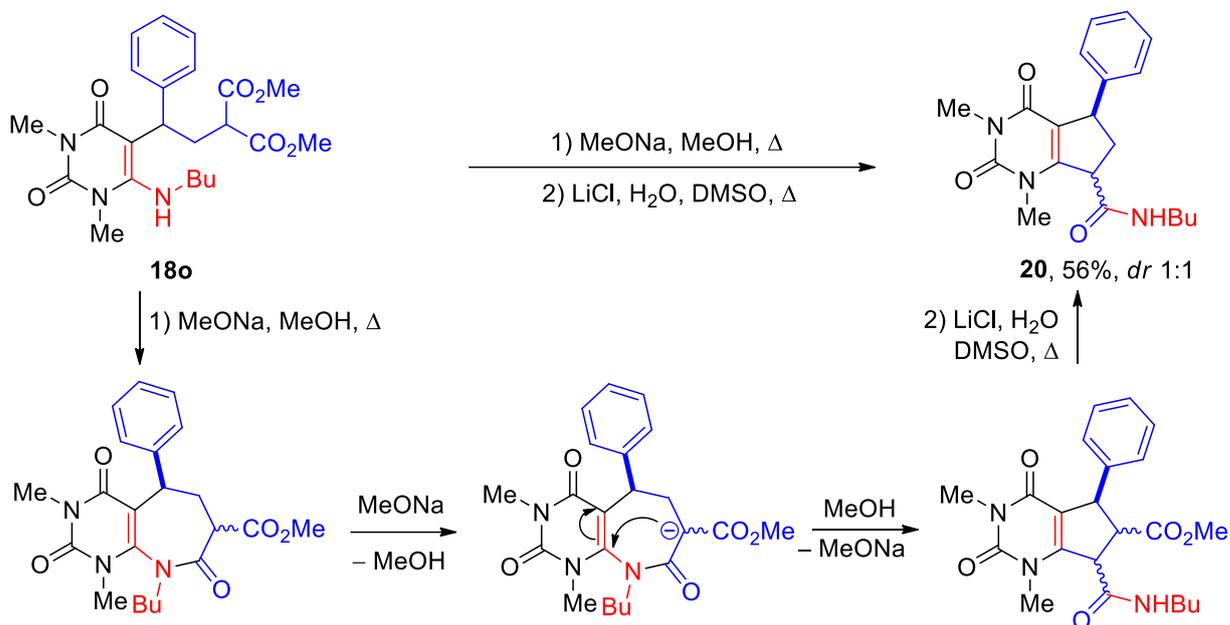


Схема 2.15. Образование циклопента[*d*]урацила **20** из 6-(бутиламино)урацила **18o**.

В ПМР спектрах соединения **20** наблюдается наличие систем CH-CH₂-CH, отсутствие сложноэфирной группы в углеродном спектре и присутствие сигналов амидной группы. В *транс*-**20** сигнал водорода при бензгидрильном атоме углерода C(5) проявляется при 4.12 м.д. с КССВ 9.6 и 3.5 Гц, а сигнал протона при атоме углерода C(7) – при 4.05 м.д. с КССВ 10.2 и 4.6 Гц. В спектре НМВС ¹H-¹³C отчетливо виден характеристичный кросс-пик протона при *орто*-атоме углерода фенильной группы и атома углерода C(4a) (Рис. 22).

Кроме того, протоны CH₂ группы проявляются в виде сигналов при 2.93 и 1.75 м.д. с ²J = 13.6 Гц. Такое различие в положениях двух сигналов можно объяснить тем, что один протон эффективно экранируется ароматическим заместителем при атоме C(5), а другой – дезэкранируется амидной группой при атоме C(7).

Мы полагаем, что образование **20** протекает через первоначальную лактамизацию с образованием соответствующего тетрагидропиримидо[4,5-*b*]азепина, последующее депротонирование СН-кислотного фрагмента и внутримолекулярное нуклеофильное замещение амидной группы СН-кислотой.

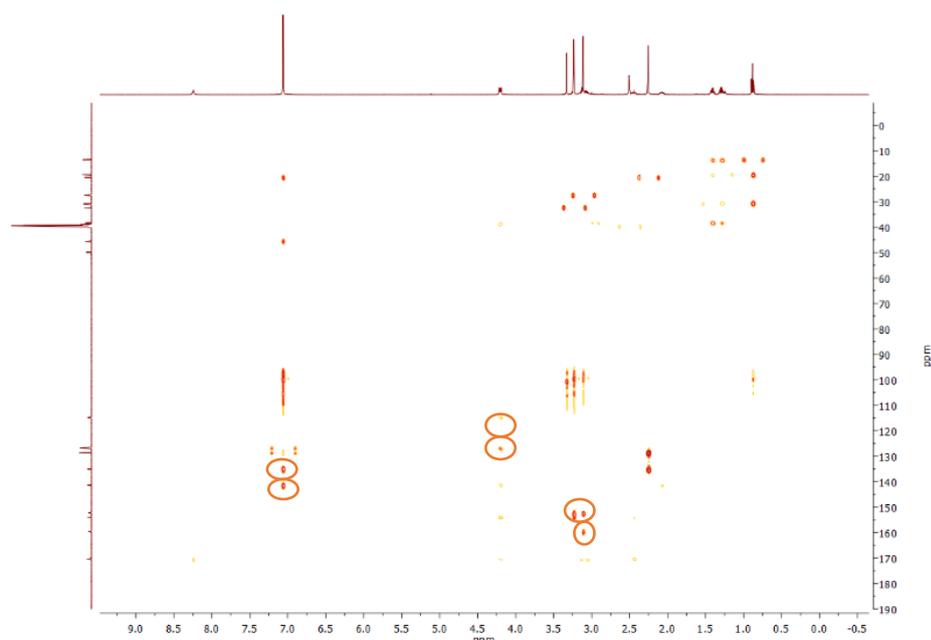


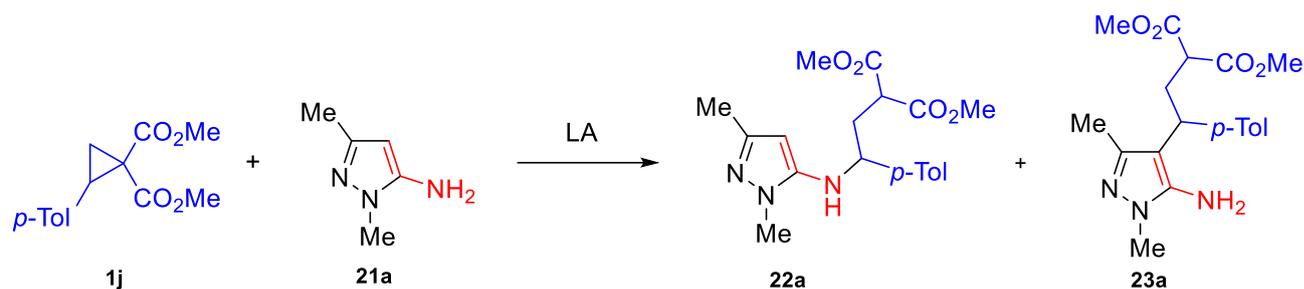
Рисунок 22. Спектр HMBC ^1H - ^{13}C соединения **20**, записанный в DMSO.

2.4. Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с производными 5-аминопиразола. Подход к пиразоло[3,4-*b*]азепинам

Развивая изложенный выше подход, мы решили изучить поведение 1,3-диметил-5-аминопиразола и его производных, которые также могут выступать и как *N*-, и как *C*-нуклеофилы [131–133] по отношению к ДА циклопропанам. Эту часть нашей работы мы начали с оптимизации условий реакции между 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-диэфиром **1j** в качестве модельного субстрата и 1,3-диметил-5-аминопиразолом **21a**, для чего варьировали растворитель, температуру, кислоту Льюиса, концентрацию и соотношение реагентов. Некоторые примеры данной оптимизации приведены в таблице 3.

При использовании в качестве катализатора как слабо активирующего ДА циклопропаны хлорида цинка, так и сильно активирующих эфирата трехфтористого бора и трифлата галлия, а также трифторметансульфоновой кислоты нам не удалось получить желаемые продукты даже при кипячении с обратным холодильником или при микроволновом облучении (табл. 3, опыты 1–3, 14, 15). Перемешивание реагирующих субстратов в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 1 ч с 1.2 экв. хлорида галлия(III) позволило селективно получить продукт *N*-алкилирования **22a** с выходом 58% (табл. 3, опыт 4). Увеличение времени или температуры реакции приводило к снижению выхода **22a** из-за его частичной деструкции. С другой стороны, при уменьшении времени реакции не удавалось достичь полной конверсии циклопропана.

Таблица 3. Оптимизация условий проведения реакции между донорно-акцепторным циклопропаном **1j** и 1,3-диметил-5-аминопиразолом **21a**.



| № | Катализатор (мол.%) | Растворитель | Температура, °С | Время, ч | Выход | |
|----------|--|--------------------------------------|------------------|----------|----------------|----------------|
| | | | | | 22a (%) | 23a (%) |
| 1 | ZnCl ₂ (10) | MeCN | 100 ^a | 1.5 | - | - |
| 2 | BF ₃ ·Et ₂ O (110) | MeCN | 100 ^a | 1.5 | - | - |
| 3 | Ga(OTf) ₃ (10) | MeCN | кипячение | 6 | - | - |
| 4 | GaCl₃ (120) | CH₂Cl₂ | 20 | 1 | 58 | - |
| 5 | Sc(OTf) ₃ (10) | MeCN | 40 | 24 | - | 43 |
| 6 | Sc(OTf)₃ (10) | MeCN | кипячение | 6 | - | 52 |
| 7 | Sc(OTf) ₃ (10) | MeCN | кипячение | 10 | - | 49 |
| 8 | Sc(OTf) ₃ (10) | MeCN | 100 ^a | 1.5 | 30 | 37 |
| 9 | Sc(OTf) ₃ (20) | MeCN | кипячение | 5.5 | 24 | 32 |
| 10 | Sc(OTf) ₃ (10) | CH ₂ Cl ₂ | кипячение | 8 | 30 | 22 |
| 11 | Sc(OTf) ₃ (10) | CH ₃ NO ₂ | кипячение | 4.5 | 15 | 30 |
| 12 | Sc(OTf) ₃ (10) | CF ₃ CH ₂ OH | 100 ^a | 1.33 | 29 | 47 |
| 13 | Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (10) | MeCN | кипячение | 6 | 17 | 25 |
| 14 | TfOH (10) | CH ₂ Cl ₂ | кипячение | 7.5 | - | - |
| 15 | TfOH (10) | (CF ₃) ₂ CHOH | кипячение | 6 | - | - |

^a Реакцию проводили при микроволновом облучении в закрытой ампуле.

Продукт *S*-алкилирования **23a** не образовывался при указанных условиях. Напротив, он был получен в виде единственного продукта, когда смесь **1j** и **21a** в ацетонитриле нагревали при 40 °С в течение 24 ч в присутствии 10 мольных % трифлата скандия (табл. 3, опыт 5). При кипячении этого раствора с обратным холодильником в течение 6 ч соединение **23a** было получено с выходом 52 % (табл. 3, опыт 6). Увеличение времени реакции приводило к некоторому уменьшению выхода **23a** (табл. 3, опыт 7). Увеличение температуры реакции до 100 °С при микроволновом облучении смеси в закрытой ампуле привело к образованию смеси **22a** и **23a** в соотношении примерно 1:1 с суммарным выходом 67% (табл. 3, опыт 8). Увеличение загрузки катализатора

также привело к образованию смеси продуктов *C*- и *N*-алкилирования (табл. 3, опыт 9). Варьирование растворителей, а также замена катализатора на перхлорат никеля не привели к селективному образованию **22a** или **23a** (табл. 3, опыты 10–13).

В условиях, оптимизированных для *N*-алкилирования 5-аминопиразолов, мы синтезировали серию 5-(алкиламино)пиразолов **22**. Для всех исследованных циклопропанов **1** и пиразолов **21** соединения **22** были получены с выходами в интервале от 42 до 58% (схема 2.16).

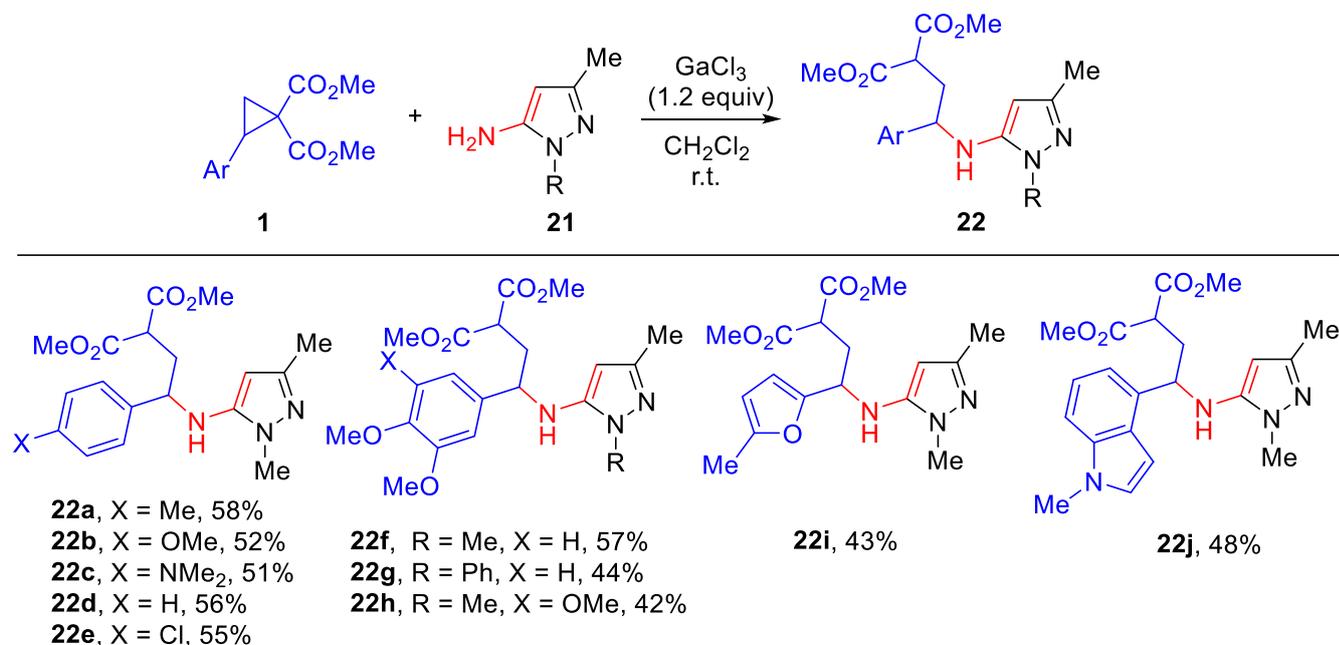
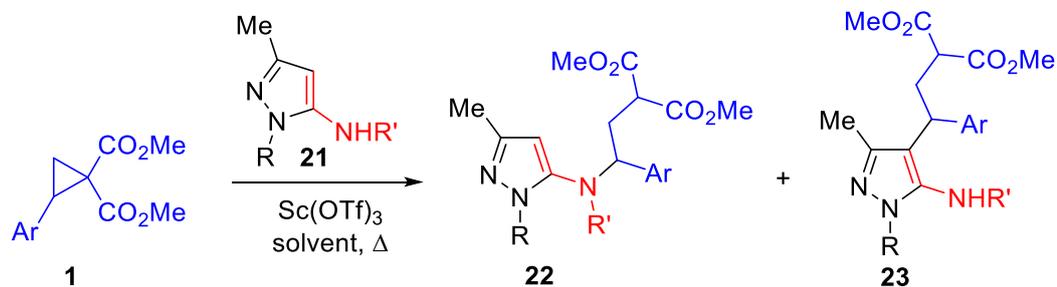


Схема 2.16. Сфера применимости *N*-алкилирования 5-аминопиразолов **21** донорно-акцепторными циклопропанами **1**.

Как отмечалось выше, использование трифторметансульфоната скандия(III) в качестве инициатора реакции изменяло хемоселективность процесса, приводя к образованию продукта *C*-алкилирования **23a**. Мы исследовали превращение ряда ДА циклопропанов **1** в этих условиях и обнаружили, что после нагревания при 55 °С в течение 3 ч высокореакционноспособные 4-(диметиламино)фенил- и 5-метил-2-фурилзамещенные циклопропаны **1i** и **1m** превращались исключительно в *C*(4)-алкилированные пиразолы **23b** и **23i** (табл. 4, опыты 2, 11). В то же время в низкокипящем дихлорметане оба субстрата давали смеси продуктов *N*- и *C*-алкилирования (табл. 4, опыты 3, 12). Смесь продуктов *N*- и *C*-алкилирования **22b** и **23b** с выходами 25% и 36% соответственно образовывалась в реакции чуть менее активного 4-метоксифенил-замещенного циклопропана **1h** даже при нагревании в ацетонитриле (табл. 4, опыт 4). Аналогичное поведение было найдено для 3,4-диметоксифенил-замещенного циклопропана **1a** в реакциях как с 1,3-диметил-, так и с 3-метил-1-фенил-5-аминопиразолами **21a,b** (табл. 4, опыты 5, 6), хотя в реакции с **21b** продукт *N*-алкилирования **22e** образовывался лишь в незначительном количестве, в то время как продукт *C*-алкилирования **23e** был получен с выходом 55%. Напротив, 3,4,5-

триметоксифенилзамещенный циклопропан **1b** при кипячении в ацетонитриле в течение 5 ч дает только продукт *N*-алкилирования **22f** с выходом 52% (табл. 4, опыт 7).

Таблица 4. Синтез продуктов *C*, *N*-алкилирования **22**, **23** 5-аминопиразолов **21** донорно-акцепторными циклопропанами **1**.



| № | Ar | R | R' | Растворитель | Время, ч | 22, 23 | Выход 22, % | Выход 23, % |
|----|---|----|----|--------------|----------|----------|-------------|-------------|
| 1 | 4-MeC ₆ H ₄ | Me | H | MeCN | 6 | a | - | 52 |
| 2 | 4-Me ₂ NC ₆ H ₄ ^a | Me | H | MeCN | 3 | b | - | 49 |
| 3 | 4-Me ₂ NC ₆ H ₄ | Me | H | ДХМ | 6 | b | 28 | 42 |
| 4 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Me | H | MeCN | 4 | c | 25 | 36 |
| 5 | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | Me | H | MeCN | 6 | d | 25 | 42 |
| 6 | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | Ph | H | MeCN | 6 | e | 7 | 55 |
| 7 | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | Me | H | MeCN | 5 | f | 52 | - |
| 8 | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | Me | H | ДХМ | 6 | f | 66 | - |
| 9 | Ph | Me | H | MeCN | 8 | g | - | - |
| 10 | 4-ClC ₆ H ₄ | Me | H | MeCN | 8 | h | - | - |
| 11 | 5-Me-2-Fu ^a | Me | H | MeCN | 3 | i | - | 57 |
| 12 | 5-Me-2-Fu | Me | H | ДХМ | 6 | i | 23 | 30 |
| 13 | 1-Me-4-Ind | Me | H | MeCN | 5 | j | 43 | - |
| 14 | 1-Me-4-Ind | Me | H | ДХМ | 6 | j | 62 | - |
| 15 | 4-MeOC ₆ H ₄ ^c | Me | Ac | MeCN | 8 | k | - | - |

^a Реакцию проводили при 55 °С. ^b Реакцию проводили при микроволновом облучении в закрытой ампуле.

Как и в случае 4-(диметиламино)фенил-замещенного циклопропана замена ацетонитрила дихлорметаном привела к увеличению выхода продукта *N*-алкилирования, который в данном случае составил 66% (табл. 4, опыт 8). Аналогичные результаты были получены для реакции пиразола **21a** с 1-метил-4-индолил-замещенным циклопропаном **1o**; при кипячении и в ацетонитриле, и в дихлорометане был получен только продукт *N*-алкилирования **22j** (табл. 4, опыты 13, 14), причем в дихлорометане выход **22j** был выше. Наконец, в изученных условиях реакции менее

реакционноспособные фенил- и 4-хлорофенил-замещенные циклопропаны **1e,f** не алкилировали аминопиразол **21a** (табл. 4, опыты 9, 10). Аналогично, 5-ацетиламино-1,3-диметилпиразол **21c** не реагировал с ДА-циклопропаном **1h**. Строение полученных соединений **22** и **23** было установлено на основе анализа данных 1D и 2D спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBSC), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии и элементного анализа, в том числе сравнением полученных спектральных данных с данными по характеристике продуктов раскрытия ДА циклопропанов другими нуклеофилами. Для продуктов *N*-алкилирования **22** наиболее характерным является сигнал протона при атоме углерода C(4) пиразольного цикла, проявляющийся в виде синглета в области 4.77–5.27. Для продуктов *C*-алкилирования этот сигнал отсутствует, зато протоны аминогруппы присутствуют в спектре ЯМР ^1H как широкий синглет с переменным расположением, а метиновый протон, соединенный с двумя ароматическими фрагментами, – как дублет дублетов в области 3.63–3.85 м.д., причем одна КССВ обычно имеет значение 9–10, а другая – 6–7 Гц.

Учитывая данные по изучению других реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов, катализируемых хлоридом галлия(III) и трифлатом скандия(III), полученные результаты можно объяснить разными механизмами образования продуктов при использовании разных катализаторов. При действии хлорида галлия, сильно активирующей кислоты Льюиса, ДА циклопропан подвергается раскрытию с первоначальным образованием 1,3-диполя, в котором катионный центр локализован на атоме углерода бензильного типа, а нуклеофильный – на СН-кислотном атоме углерода; образование прочного комплекса с галлием(III) обеспечивает высокую стабильность этого центра [134, 135]. Реакции этого высокоактивного диполя с амбидентными нуклеофилами подвергаются зарядовому контролю, то есть диполь атакуется атомом азота 5-амино-1,3-дизамещенного пиразола, поскольку этот атом несет большую электронную плотность, чем атом C(4) пиразольного цикла. Напротив, именно этот атом углерода вносит больший вклад в ВЗМО нуклеофила, поэтому именно он вступает в реакции при орбитальном контроле, который должен реализовываться в реакциях алкилирования комплексом циклопропана с трифлатом скандия – слабо активирующей кислотой Льюиса – по механизму типа S_N2 .

Результаты квантово-химических расчетов 1,3-диметил-5-аминопиразола методом B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(MeCN) подтверждают эти рассуждения (рис. 23, 24).²

² Квантово-химические расчеты были выполнены к.х.н. Н. К. Ратмановой.

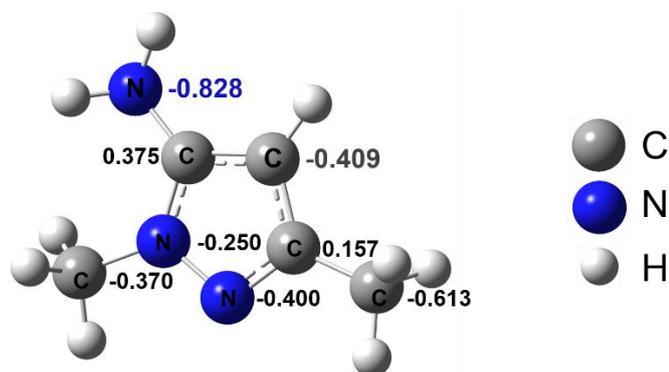


Рисунок 23. Рассчитанные методом NBO (NPA) заряды на атомах 5-аминопиразола **21a**.

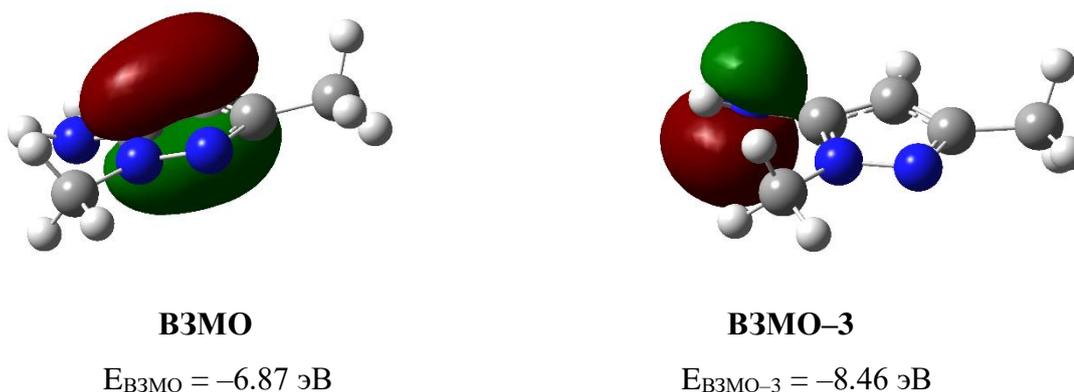


Рисунок 24. ВЗМО и ВЗМО-3 1,3-диметил-5-аминопиразола **21a**.

В то же время для процессов, катализируемых трифлатом скандия, наблюдается достаточно сложная зависимость селективности реакции от реакционной способности соответствующего циклопропан-1,1-диэфира. А именно, 4-(диметиламино)фенил- и 5-метил-2-фурилзамещенные циклопропаны **1i** и **1m**, видимо, достаточно активны, чтобы преодолеть достаточно высокий барьер реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу, протекающей с потерей ароматичности пиразольного цикла, когда реакция проводится при высокой температуре. Но при более низкой температуре они образуют смеси продуктов *C*-алкилирования **23** с продуктами *N*-алкилирования **22**. Несколько менее активные 4-метоксифенил- и 3,4-диметоксифенил-замещенные циклопропаны **1h** и **1a** образуют как продукты *N*-алкилирования **22**, так и продукты *C*-алкилирования **23** даже при кипячении в ацетонитриле, то есть ведут себя в этих условиях как более активные циклопропаны при более низкой температуре. Еще менее реакционноспособные циклопропаны **1b** и **1o**, содержащие в качестве донора 3,4,5-триметоксифенильную и 1-метил-4-индолильную группы, недостаточно активны для преодоления барьера, включающего потерю ароматичности пиразола при атаке по атому C(4), поэтому атакуют исключительно экзоциклическую аминогруппу. Нужно отметить, что при проведении реакции в более мягких условиях (кипячение в дихлорметане) выходы продуктов **22** для этих субстратов оказываются выше, чем при кипячении в ацетонитриле. В то же время, нужно отметить, что поведение 4-толил-замещенного циклопропана **1j** не подчиняется этой понятной схеме.

Результаты влияния растворителя на выход продуктов алкилирования в реакциях циклопропанов **1b**, **1i** и **1o** могут быть объяснены частичным разложением продуктов *N*-алкилирования **22** при нагревании с кислотой Льюиса при достаточно высокой температуре. Для проверки этого предположения мы изучили стабильность соединения **22c** в условиях реакции. Было обнаружено, что при кипячении раствора пиразола **22c** в ацетонитриле в присутствии Sc(OTf)₃ происходит его постепенное разложение, приводящее к образованию сложной смеси продуктов. Её анализ методом ГХ-МС позволил сделать вывод, что основным компонентом этой смеси является изомер исходного циклопропана **1h**, а именно диметил-4-метоксистирилмалонат, образующийся в результате E2 элиминирования пиразола **21a** из соединения **22c**. Напротив, соединения **23** относительно стабильны в этих условиях; разложение соединения **23c** если и проходило, то лишь в следовых количествах. Таким образом, умеренные выходы продуктов в изученных реакциях также можно объяснить частичным *in situ* разложением соединений **22**, образовавшихся в ходе реакции.

Синтетический потенциал продуктов *C*- и *N*-алкилирования был продемонстрирован нами на примере кислото-катализируемых реакций циклизации. К сожалению, высокая чувствительность производных аминопиразола как к кислотным, так и к сильноосновным условиям плохо сказывается на выходе не только продуктов алкилирования, но и соответствующих тетрагидропиразоло[4,3-*b*]азепинов **24** (схема 2.17). Нужно отметить, что тетрагидропиразоло[4,3-*b*]азепины типа **24** ранее показали высокое сродство к глюкокортикостероидным рецепторам (IC₅₀ < 0.1 μM), в том числе для соединений, не протоявляющих цитотоксичность по отношению к клеткам A549 [136]. В этой работе они были синтезированы многостадийным методом, гораздо более сложным, чем подход, предложенный нами.

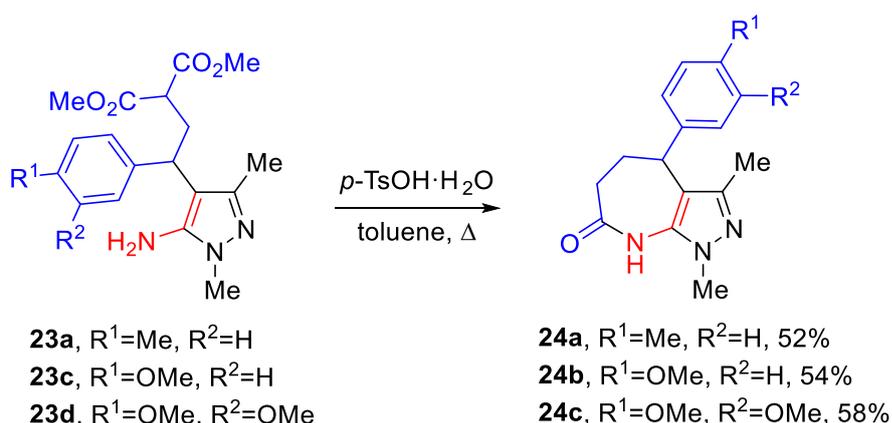


Схема 2.17. Циклизация соединений **23a,c,d** с образованием пиразоло[4,3-*b*]азепинов **24**.

Строение полученных соединений **24** было установлено на основе анализа данных 1D и 2D спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии и элементного анализа. Структура соединения **24a** была однозначно доказана методом PCA (Рис. 25).

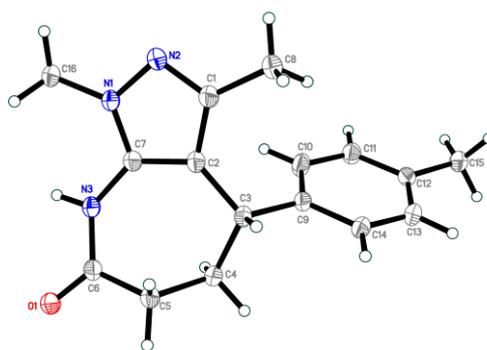


Рисунок 25. Структура соединения **24a**, определенная методом РСА (CCDC 2144481). Неводородные атомы показаны в виде термических эллипсоидов с вероятностью 50%.

Продукт *N*-алкилирования **22d** в этих же условиях превращался в пирролидон **25**, который был выделен в виде смеси двух диастереоизомеров в соотношении 55:45 (схема 2.18).

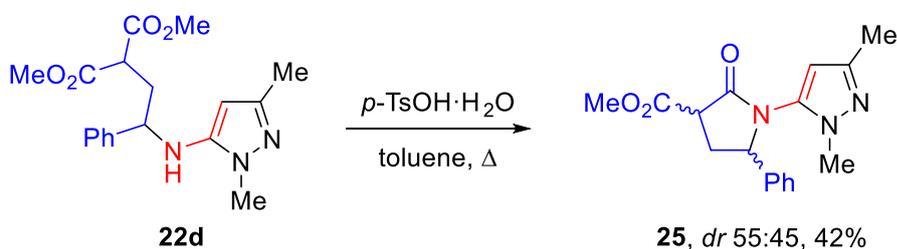


Схема 2.18. Циклизация продукта *N*-алкилирования **22d**.

2.5. Биологическая активность тетрагидробенз[*b*]азепинонов и исходных циклопропанов

Производные тетрагидробенз[*b*]азепинонов являются структурными аналогами аллоколхицина и родственных полициклических структур, несущих два полиоксигенированных ароматических кольца, которые используются для лечения подагры, болезни Бехчета и некоторых других заболеваний посредством связывания с тубулином. Поэтому мы изучили способность некоторых синтезированных тетрагидробенз[*b*]азепинонов и циклопропанов, из которых они были получены, ингибировать процессы полимеризации и деполимеризации тубулина.³

In vitro исследовались эффекты ряда соединений на динамику микротрубочек Тубулина, выделенного из бычьего мозга (рис. 26А). Кимографический анализ выявил статистически значимое снижение скорости роста микротрубочек в присутствии соединений **6k** и **6b** при концентрации 100 мкМ (рис. 26В-Д). Остальные четыре исследованных вещества не влияли на скорость роста микротрубочек.

Ни одно из протестированных веществ не оказало статистически значимого влияния на частоту переходов микротрубочек от роста к укорочению, также называемых катастрофами. Это

³ Это исследование было выполнено к.ф.-м.н. Н.Б. Гудимчуком и М.Н. Анисимовым (Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН).

позволяет предполагать, что **6k** и **6b** могут ингибировать рост микротрубочек за счет выделения тубулина из раствора.

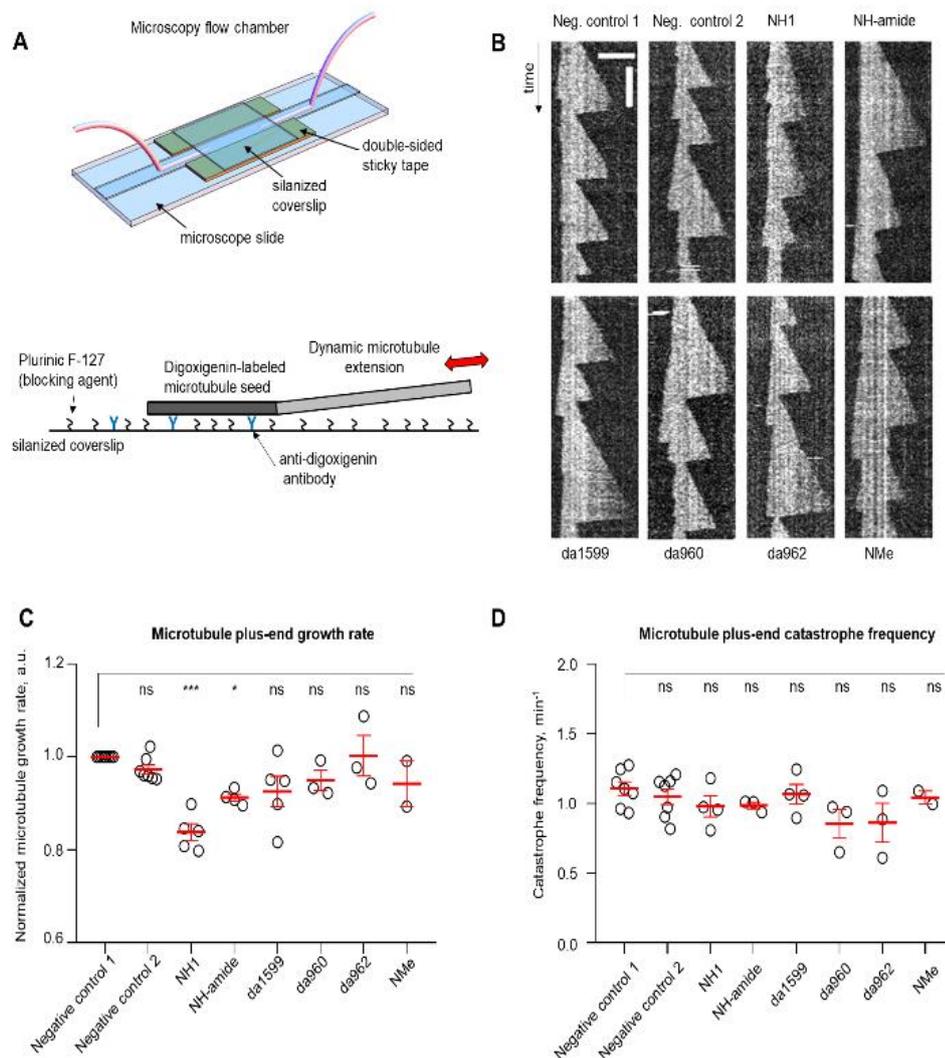


Рисунок 26. Эффекты ряда соединений на динамику микротрубочек *in vitro*. А) Схема эксперимента. В) Кимограммы, показывающие динамику микротрубочек в присутствии исследуемых веществ в концентрации 100 мкМ. С) Скорость роста микротрубочек, нормализованная к средней скорости роста в первом отрицательном контроле. D) Частота перехода от роста к сокращению микротрубочек (катастрофы) в присутствии или в отсутствие тестируемых веществ.

ВЫВОДЫ

1. В ходе выполнения данной работы разработаны новые методы формирования арен- и гетарен-аннелированного тетрагидроазепинового скелета. Первый подход основан на получении донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов, *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу, и их циклизации в результате нуклеофильной атаки *орто*-атомом углерода арилкарбамоильной функции на электрофильный атом малого цикла. Исследование механизма циклизации показало, что это – первый процесс *6-эндо-тет* циклизации, причем приводящий к образованию семичленного цикла. Продемонстрировано, что диастереоселективностью данного процесса можно управлять, варьируя время проведения реакции.
2. Показано, что катализируемая кислотами Льюиса перегруппировка родственных донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих *NH-N*-арилкарбамоильную группу, приводит к образованию 1,5-диарилпирролидин-2-онов.
3. Другой разработанный метод синтеза аннелированных тетрагидроазепинов основан на реакции алкилирования производных 6-аминоурацила и 1,3-диметил-5-аминопиразола донорно-акцепторными циклопропанами по атому углерода амбидентной енаминовой системы с последующей лактамизацией полученных продуктов в кислой или основной среде. Этот метод позволяет с хорошими выходами получать производные пиримидо[4,5-*b*]азепина и пиразоло[3,4-*b*]азепина.
4. Изучение биологической активности ряда полученных соединений показало, что некоторые из них способны ингибировать процесс полимеризации/деполимеризации тубулина, играющий важную роль в росте и делении клеток, хотя и с невысокой активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

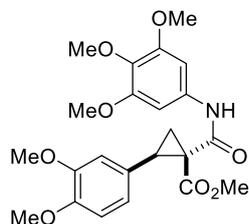
Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 500, Bruker Avance 400 и Agilent 400-MR при комнатной температуре; химические сдвиги δ измеряли в м.д. по отношению к растворителю (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.26$ м.д; DMSO-d^6 : $\delta = 2.50$ м.д; ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.16$ м.д; DMSO-d^6 : $\delta = 39.52$ м.д). Сигналы обозначаются как с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; дд, дублет дублетов. Константы спин-спинового взаимодействия (J) даны в герцах. Химические сдвиги ^{15}N определяли из спектров НМВС ^1H - ^{15}N и калибровали по ^{15}N -формамиду (-267.8 м.д). ИК спектры записывали на Фурье-спектрометрах Thermo Nicolet IR200, Bruker Alpha-T и Infracum FT-801. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборах Bruker-microTOF-QTM ESI-TOF и Thermo Scientific* LTQ Orbitrap. Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108. Температуры плавления измерены на приборе Electrothermal 9100. Реакции с микроволновым облучением проводили в реакторах Monowave 300 или Monowave 200 фирмы Anton Paar в герметичных реакционных сосудах. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре STOE STADI VARI PILATUS-100K. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках с силикагелем (силикагель 60, F₂₅₄); выявление производили УФ-лампой (254 или 365 нм). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш, Merck). Энантиомерную чистоту оптически активных соединений определяли методом хиральной хроматографии (неподвижная фаза AmyCoat 150×4.6 мм), элюент: гептан/изопропанол 95:5.

Общая методика А синтеза арилкарбамоилциклопропанов 3.

К раствору циклопропана **1** (1 экв.) в метаноле (4 мл на 1 ммоль исходного вещества) по каплям добавляли 0.2 М водный раствор КОН (1.5 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. После полной конверсии исходного соединения (контроль ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (равное количество с исходным объемом растворителя – 1 об.) и упаривали метанол при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (3 раза по 0.5 об.). К водному слою добавляли 1 М HCl до pH 2; продукт экстрагировали этилацетатом (3 раза по 0.5 об.). Объединенные органические экстракты сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением моноэфира **2**. Остаток растворяли в дихлорметане (0.5 об.), добавляли молекулярные сита (4 Å) и прикапывали триэтиламин (1.1 экв.) при 0 °С в инертной атмосфере, затем по каплям добавляли изобутилхлорформиат (1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 55 мин, затем порциями добавляли анилин (1.1–1.25 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и обрабатывали 1 М водным раствором NaHCO₃. Органический слой

отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили безводным сульфатом натрия. Полученный амидоэфир **3** очищали флэш-хроматографией.

Метил (1RS,2RS)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-[(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]циклопропанкарбоксилат (3a) синтезирован из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (900 мг, 3.06 ммоль) и 3,4,5-триметоксианилина (622 мг, 3.40 ммоль), используя **общую методику А** (1 ч для стадии гидролиза). Выход: 1.07 г (79%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.62$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 126–128 °С.



¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 10.55$ (с, 1H, NH), 6.93 (с, 2H, Ar), 6.82–6.76 (м, 3H, Ar), 3.84 (с, 12H, 4×CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.25 (с, 3H, CH₃O), 3.22 (дд, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, CH), 2.32 (дд, ²J_{H,H} = 4.6 Гц, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, CH₂), 2.28 (дд, ²J_{H,H} = 4.6 Гц, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, CH₂).

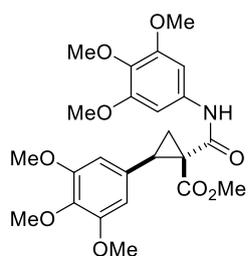
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.8$ (CO₂Me), 166.0 (CONH), 153.2 (2×C), 148.5 (C), 148.4 (C), 134.5 (C), 134.2 (C), 127.3 (C), 121.4 (CH), 112.3 (CH), 110.7 (CH), 97.4 (2×CH), 60.8 (CH₃O), 56.0 (CH₃O), 55.9 (2×CH₃O), 55.8 (CH₃O), 51.7 (CH₃O), 38.7 (CH), 35.7 (C), 19.4 (CH₂).

ИК (KBr): $\nu = 3340, 2939, 2837, 1716, 1660, 1604, 1512, 1450, 1414, 1267, 1232, 1123, 1014$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ вычислено C₂₃H₂₈NO₈⁺ 446.1809; Найдено 446.1807.

Элементный анализ: С, 61.67; Н, 6.09; N, 3.29. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₈): С, 62.01; Н, 6.11; N, 3.14.

Метил (1RS,2RS)-2-(3,4,5-триметоксифенил)-1-[(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]циклопропанкарбоксилат (3b) синтезирован из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (616 мг, 1.90 ммоль) и 3,4,5-триметоксианилина (400 мг, 2.18 ммоль), используя **общую методику А** (2 ч для стадии гидролиза). Выход: 677 мг (75%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.80$ (EtOAc); т.пл. 154–156 °С.



¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 10.54$ (с, 1H, NH), 6.90 (с, 2H, Ar), 6.42 (с, 2H, Ar), 3.81 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.78 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.76 (уш. с, 6H, 2×CH₃O), 3.25 (с, 3H, CH₃O), 3.19 (дд, ³J_{H,H} = 9.5 Гц, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, 1H, CH), 2.27 (дд, ²J_{H,H} = 4.6 Гц, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, 1H, CH₂), 2.24 (дд, ²J_{H,H} = 4.6 Гц, ³J_{H,H} = 9.5 Гц, 1H, CH₂).

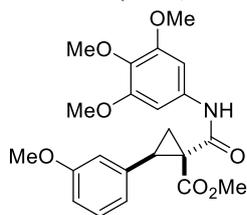
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.6$ (CO₂Me), 165.9 (CONH), 153.2 (2×C), 153.0 (2×C), 137.4 (C), 134.5 (C), 134.0 (C), 130.7 (C), 106.1 (2×CH), 97.2 (2×CH), 60.9 (CH₃O), 60.8 (CH₃O), 56.2 (2×CH₃O), 56.0 (2×CH₃O), 51.9 (CH₃O), 38.9 (CH), 35.5 (C), 19.8 (CH₂).

ИК (KBr): $\nu = 3271, 3224, 3145, 3086, 3006, 2981, 2941, 2885, 2837, 2827, 1703, 1657, 1606, 1589, 1550, 1508, 1448, 1412, 1375, 1342, 1309, 1236, 1122, 1007$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+Na]⁺ вычислено C₂₄H₂₉NNaO₉⁺ 498.1735; Найдено 498.1740.

Элементный анализ: С, 60.88; Н, 6.09; N, 2.89. Вычислено (C₂₄H₂₉NO₉): С, 60.62; Н, 6.15; N, 2.95.

Метил (1*RS*,2*RS*)-2-(3-метоксифенил)-1-[(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]циклопропан-



карбоксилат (3c) синтезирован из диметил 2-(3-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 3.78 ммоль) и 3,4,5-триметоксианилина (875 мг, 4.78 ммоль), используя **общую методику А** (2 ч для стадии гидролиза). Выход: 1.35 г (86%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.32$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 90–92 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 10.59$ (с, 1H, NH), 7.17 (дд, ³ $J_{H,H} = 8.2$ Гц, ³ $J_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.92 (с, 2H, Ar), 6.81 (д, ³ $J_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.77 (уш. с, 1H, Ar), 6.75 (д, ³ $J_{H,H} = 8.2$ Гц, ⁴ $J_{H,H} = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 3.84 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.25 (дд, ³ $J_{H,H} = 9.4$ Гц, ³ $J_{H,H} = 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.22 (с, 3H, CH₃O), 2.32 (дд, ³ $J_{H,H} = 4.7$ Гц, ³ $J_{H,H} = 8.3$ Гц, 1H, CH₂), 2.28 (дд, ² $J_{H,H} = 4.7$ Гц, ³ $J_{H,H} = 9.4$ Гц, 1H, CH₂).

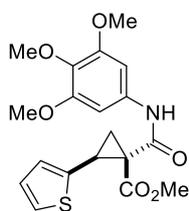
¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.7$ (CO₂Me), 165.9 (CONH), 159.2 (C), 153.1 (C), 152.8 (C), 136.4 (C), 134.3 (C), 134.1 (C), 128.9 (CH), 121.2 (CH), 114.6 (CH), 112.8 (CH), 97.2 (2×CH), 60.7 (2×CH₃O), 55.8 (CH₃O), 55.0 (CH₃O), 51.6 (CH₃O), 38.5 (CH), 35.3 (C), 19.2 (CH₂).

ИК (KBr): $\nu = 3323, 2999, 2954, 2951, 2838, 1706, 1667, 1608, 1454, 1336, 1237, 1130, 1007$ см⁻¹

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ вычислено C₂₂H₂₆NO₇⁺ 416.1704; Найдено 416.1701.

Элементный анализ: С, 63.58; Н, 6.03; N 3.34. Вычислено (C₂₂H₂₅NO₇): С, 63.60; Н, 6.07; N, 3.37.

Метил (1*RS*,2*SR*)-2-(тиофен-2-ил)-1-[(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]циклопропанкар-



боксилат (3d) синтезирован из диметил 2-(2-тиенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 4.16 ммоль) и 3,4,5-триметоксианилина (876 мг, 4.78 ммоль), используя **общую методику А** (4 ч для стадии гидролиза). Выход: 961 мг (59%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.14$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1);

т.пл. 87–89 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 10.51$ (с, 1H, NH), 7.16 (дд, ³ $J_{H,H} = 4.7$ Гц, ⁴ $J_{H,H} = 1.9$ Гц, 1H, Th), 6.91 (с, 2H, Ar), 6.89–6.87 (м, 2H, Th), 3.83 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.36 (с, 3H, CH₃O), 3.25 (дд, ³ $J_{H,H} = 9.2$ Гц, ³ $J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, CH), 2.38 (дд, ² $J_{H,H} = 4.7$ Гц, ³ $J_{H,H} = 9.2$ Гц, 1H, CH₂), 2.33 (дд, ² $J_{H,H} = 4.7$ Гц, ³ $J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, CH₂).

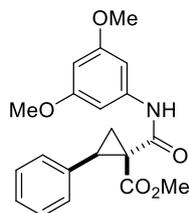
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.1$ (CO₂Me), 165.2 (CONH), 153.1 (2×C), 138.2 (C), 134.5 (C), 133.9 (C), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 97.4 (2×CH), 60.7 (CH₃O), 55.9 (2×CH₃O), 51.9 (CH₃O), 36.3 (C), 32.7 (CH), 20.7 (CH₂).

ИК (KBr): $\nu = 3324, 3106, 2953, 2839, 1729, 1607, 1508, 1413, 1274, 1233, 1128, 1005$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ вычислено C₁₉H₂₂NO₆S⁺ 392.1162; Найдено 392.1171.

Элементный анализ: С, 58.55; Н, 5.58; N, 3.35. Вычислено (C₁₉H₂₁NO₆S): С, 58.30; Н, 5.41; N, 3.58.

Метил (1RS,2RS)-1-(3,5-диметоксифенил)карбамоил-2-фенилциклопропанкарбоксилат (3e)



синтезирован из диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 4.27 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (749 мг, 4.89 ммоль), используя **общую методику А** (4 ч для стадии гидролиза). Выход: 971 мг (64%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.44$ (петролейный эфир:этилацетат; 2:1); т.пл. 106–108 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 10.63$ (с, 1H, NH), 7.31–7.25 (м, 5H, Ph), 6.89 (д, $^4J_{H,H} = 2.3$ Гц, 2H, Ar), 6.27 (т, $^4J_{H,H} = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 3.80 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.29 (дд, $^3J_{H,H} = 9.3$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.20 (с, 3H, CH₃O), 2.38 (дд, $^2J_{H,H} = 4.6$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.3$ Гц, 1H, CH₂), 2.33 (дд, $^2J_{H,H} = 4.6$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.3$ Гц, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.7$ (CO₂Me), 166.1 (CONH), 161.0 (2×C), 139.7 (C), 135.0 (C), 129.1 (2×CH), 128.0 (2×CH), 127.4 (CH), 98.0 (2×CH), 97.0 (CH), 55.3 (2×CH₃O), 51.5 (CH₃O), 38.8 (CH), 35.6 (C), 19.2 (CH₂).

ИК (KBr): $\nu = 3330, 3010, 2838, 1711, 1655, 1609, 1525, 1451, 1422, 1339, 1267, 1153, 1064, 951, 833$ см⁻¹.

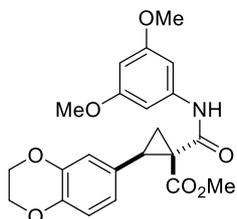
HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ вычислено C₂₀H₂₂NO₅⁺ 356.1492; Найдено 356.1499.

Элементный анализ: С, 67.23; Н, 5.88; N, 3.98. Вычислено (C₂₀H₂₁NO₅): С, 67.59; Н, 5.96; N, 3.94.

Метил (1R,2R)-1-(3,5-диметоксифенил)карбамоил-2-фенилциклопропанкарбоксилат ((1R,2R)-3e)

получен по той же методике из оптически чистого диметил (2R)-2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (487 мг, 2.08 ммоль). Выход: 576 мг (78%). Чистый (1R,2R)-3e выделили в виде бесцветных кристаллов. Спектральные данные и физические свойства аналогичны характеристикам (1RS,2RS)-3e; $[\alpha]_D^{20} = 85.4$ (с=1 в этаноле).

Метил (1RS,2RS)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1-[(3,5-диметоксифенил)карбамоил]циклопропанкарбоксилат (3f)



синтезирован из диметил 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (800 мг, 2.74 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (482 мг, 3.15 ммоль), используя **общую методику А** (8 ч для стадии гидролиза). Выход: 792 мг (70%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.57$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 140–141 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 10.60$ (с, 1H, NH), 6.88 (дд, $^4J_{H,H} = 2.3$ Гц, 2H, Ar), 6.79 (д, $^4J_{H,H} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, $^3J_{H,H} = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (дд, $^3J_{H,H} = 8.3$ Гц, $^4J_{H,H} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.23 (т, $^4J_{H,H} = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 4.23 (с, 4H, 2×CH₂O), 3.80 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.33 (с, 3H, CH₃O), 3.17 (дд, $^3J_{H,H} = 9.9$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, CH), 2.31 (дд, $^2J_{H,H} = 4.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, CH₂), 2.29 (дд, $^2J_{H,H} = 4.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.9$ Гц, 1H, CH₂).

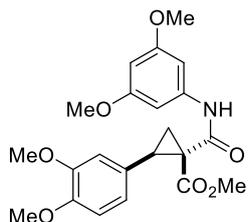
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) $\delta = 171.6$ (CO_2Me), 166.1 (CONH), 161.0 ($2\times\text{C}$), 143.1 (C), 142.9 (C), 139.8 (C), 128.0 (C), 122.1 (CH), 118.0 (CH), 116.7 (CH), 98.0 ($2\times\text{CH}$), 97.0 (CH), 64.3 (CH_2O), 64.2 (CH_2O), 55.3 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 51.7 (CH_3O), 38.4 (CH), 35.8 (C), 19.3 (CH_2).

ИК (KBr): $\nu = 3308, 3250, 3027, 2993, 2952, 2845, 1703, 1667, 1606, 1566, 1511, 1470, 1439, 1422, 1372, 1333, 1308, 1281, 1210, 1159, 1067, 1055$ cm^{-1} .

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_7^+$ 414.1547; Найдено 414.1548.

Элементный анализ: С, 63.78; Н, 5.59; N, 3.36. Вычислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7$): С, 63.92; Н, 5.61; N, 3.39.

Метил (1RS,2RS)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-[(3,5-диметоксифенил)карбамоил]циклопропанкарбоксилат (3g) был синтезирован из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)-



циклопропан-1,1-дикарбоксилата (560 мг, 1.90 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (334 мг, 2.18 ммоль), используя **общую методику А** (1 ч для стадии гидролиза). Выход: 576 мг (73%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.43$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 141–143 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 10.58$ (с, 1H, NH), 6.85 (д, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Гц, 2H, Ar), 6.79 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 6.76 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^5J_{\text{H,H}} = 1.2$ Гц, 1H, Ar), 6.74 (уш. с, 1H, Ar), 6.22 (дд, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Гц, $^5J_{\text{H,H}} = 1.2$ Гц, 1H, Ar), 3.84 (с, 3H, CH_3O), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.23 (с, 3H, CH_3O), 3.21 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, CH), 2.27 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, CH_2), 2.24 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$ Гц, 1H, CH_2).

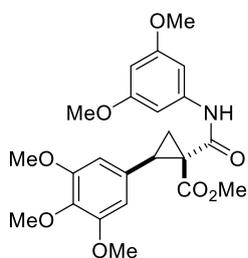
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (CO_2Me), 166.1 (CONH), 160.9 ($2\times\text{C}$), 148.4 (C), 148.3 (C), 139.7 (C), 127.3 (C), 121.4 (CH), 112.2 (CH), 110.6 (CH), 97.9 ($2\times\text{CH}$), 96.9 (CH), 55.94 (CH_3O), 55.85 (CH_3O), 55.3 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 51.8 (CH_3O), 38.8 (CH), 35.8 (C), 19.5 (CH_2).

ИК (KBr): $\nu = 3290, 3240, 3016, 2937, 2839, 1703, 1664, 1610, 1460, 1207, 1153, 1026, 1007$ cm^{-1} .

HRMS ESI-TOF m/z $[M+\text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_7^+$ 438.1523; Найдено 438.1529.

Элементный анализ: С, 63.61; Н, 6.27; N, 3.31. Вычислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7$): С, 63.61; Н, 6.07; N, 3.37.

Метил (1RS,2RS)-1-(3,5-диметоксифенил)карбамоил-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропанкарбоксилат (3h) синтезирован из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)-



циклопропан-1,1-дикарбоксилата (616 мг, 1.90 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (334 мг, 2.18 ммоль), используя **общую методику А** (2 ч для стадии гидролиза). Выход: 618 мг (73%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.25$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 97–98 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 10.57$ (с, 1H, NH), 6.86 (д, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Гц, 2H, Ar), 6.44 (с, 2H, Ar), 6.22 (т, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 3.81 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 3.75 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.27 (с, 3H, CH_3O), 3.21 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, 1H, CH), 2.33 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, 1H, CH_2), 2.26 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Гц, 1H, CH_2).

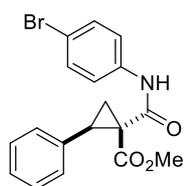
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (CO_2Me), 166.0 (CONH), 161.0 ($2\times\text{C}$), 152.8 ($2\times\text{C}$), 139.7 (C), 137.4 (C), 130.7 (C), 106.1 ($2\times\text{CH}$), 97.9 ($2\times\text{CH}$), 96.9 (CH), 60.8 (CH_3O), 56.1 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 55.3 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 51.9 (CH_3O), 38.9 (CH), 35.6 (C), 19.7 (CH_2).

ИК (KBr): $\nu = 3305, 3005, 2964, 2937, 2839, 1707, 1676, 1618, 1560, 1510, 1456, 1419, 1373, 1342, 1313, 1242, 1192, 1128, 1066, 1009 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H$] $^+$ вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_8^+$ 446.1808; Найдено 446.1815.

Элементный анализ: C, 61.72; H, 5.97; N, 3.00. Вычислено ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_8$): C, 62.01; H, 6.11; N, 3.14.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-(4-бромфенил)карбамоил-2-фенилциклопропанкарбоксилат (3i) синте-



зирован из диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 4.27 ммоль) и 4-броманилина (850 мг, 4.94 ммоль), используя **общую методику А** (4 ч для стадии гидролиза). Выход: 1.05 г (66%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.67$ (петролейный эфир : этилацетат; 5:1); т.пл. 120–122 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 10.71$ (с, 1H, NH), 7.54 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.45 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.31–7.26 (с, 5H, Ph), 3.30 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.20 (с, 3H, CH_3O), 2.39 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.34 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Гц, 1H, CH_2).

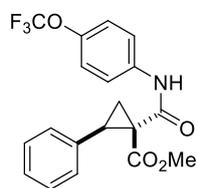
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (CO_2Me), 166.2 (CONH), 137.2 (C), 134.9 (C), 131.8 ($2\times\text{CH}$), 129.2 ($2\times\text{CH}$), 128.1 ($2\times\text{CH}$), 127.5 (CH), 121.5 ($2\times\text{CH}$), 116.6 (C), 51.6 (CH_3O), 39.0 (CH), 35.5 (C), 19.5 (CH_2).

ИК (KBr): $\nu = 3309, 3282, 3234, 3111, 3062, 3028, 2950, 1964, 1887, 1703, 1665, 1591, 1540, 1489, 1438, 1398, 136, 1337, 1306, 1247, 1214, 1197, 1142, 1073, 1005, 990, 936 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H$] $^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3^+$ 374.0386; Найдено 374.0374.

Элементный анализ: C, 57.74; H, 4.36; N, 3.60. Вычислено ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$): C, 57.77; H, 4.31; N, 3.74.

Метил (1*RS*,2*RS*)-2-фенил-1-[4-(трифторметокси)фенил]карбамоил}циклопропанкарбок-



силат (3j) синтезирован из диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 4.27 ммоль) и 4-(трифторметокси)анилина (908 мг, 5.13 ммоль), используя **общую методику А** (4 ч для стадии гидролиза). Выход: 1.52 г (94%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.61$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1); т.пл. 82–84 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 10.77$ (с, 1H, NH), 7.67 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.31–7.24 (м, 5H, Ph), 7.20 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 3.31 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.20 (с, 3H, CH_3O), 2.40 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.35 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Гц, 1H, CH_2).

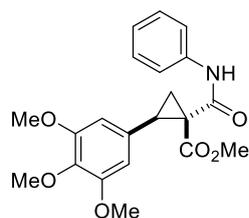
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (CO_2Me), 166.4 (CONH), 145.1 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 2$ Гц, C), 136.8 (C), 134.9 (C), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 ($2 \times \text{CH}$), 127.5 (CH), 121.6 ($2 \times \text{CH}$), 121.1 ($2 \times \text{CH}$), 120.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 257$ Гц, CF_3), 51.6 (CH_3O), 39.0 (CH), 35.5 (C), 19.5 (CH_2).

ИК (KBr): $\nu = 3289, 3248, 3088, 3030, 2957, 1899, 1712, 1667, 1607, 1553, 1509, 1443, 1412, 1370, 1337, 1260, 1219, 1198, 11139, 1101, 993, 973, 931, 848, 812, 781, 745, 694, 579 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H$] $^+$ вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4^+$ 380.1104; Найдено 380.1104.

Элементный анализ: C, 59.98; H, 4.09; N, 3.65. Вычислено ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$): C, 60.16; H, 4.25; N, 3.69.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-фенилкарбамоил-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропанкарбоксилат



(3к) синтезирован из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (560 мг, 1.73 ммоль) и анилина (0.23 мл, 232 мг, 2.19 ммоль), используя **общую методику А** (2 ч для стадии гидролиза). Выход: 566 мг (85%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.50$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1); т.пл. 137–139 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 10.59$ (с, 1H, NH), 7.64–7.60 (м, 2H, Ar), 7.35–7.30 (м, 2H, Ar), 7.12–7.07 (м, 1H, Ar), 6.47 (с, 2H, Ar), 3.83 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.29 (с, 3H, CH_3O), 3.24 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, 1H, CH), 2.31 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, 1H, CH_2), 2.29 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.9$ Гц, 1H, CH_2).

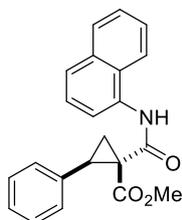
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (CO_2Me), 165.9 (CONH), 152.7 ($2 \times \text{C}$), 137.9 (C), 137.2 (C), 130.7 (C), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 124.0 (CH), 119.7 ($2 \times \text{CH}$), 106.0 ($2 \times \text{CH}$), 60.7 (CH_3O), 56.0 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 51.7 (CH_3O), 38.7 (C), 35.4 (CH), 19.6 (CH_2).

ИК (KBr): $\nu = 3309, 3282, 3236, 3005, 2935, 2848, 1730, 1693, 1664, 1595, 1547, 1504, 1439, 1411, 1342, 1307, 1236, 1201, 1124, 1080 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H$] $^+$ вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$ 386.1598; Найдено 386.1596.

Элементный анализ: C, 65.53; H, 5.96; N, 3.71. Вычислено ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$): C, 65.44; H, 6.02; N, 3.63.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-(нафтален-1-ил)карбамоил-2-фенилциклопропанкарбоксилат (3l)



синтезирован из диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.00 г, 4.27 ммоль) и 1-нафтиламина (733 мг, 5.12 ммоль), используя **общую методику А** (4 ч для стадии гидролиза). Выход: 899 мг (61%); фиолетовые хлопья; $R_f = 0.72$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1); т.пл. 149–151 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 11.26$ (с, 1H, NH), 8.27 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 8.11 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.84 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.62 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (ддд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Гц, 1H, Ar), 7.48 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9$ Гц, 1H,

Ar), 7.46 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.28–7.21 (м, 5H, Ar), 3.47–3.43 (м, 1H, CH), 3.22 (с, 3H, CH₃O), 2.42–2.38 (м, 2H, CH₂) м.д.

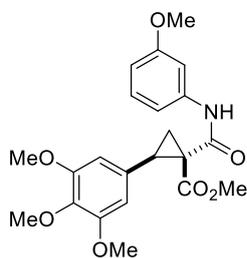
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 172.2$ (CO₂Me), 166.5 (CONH), 135.2 (C), 134.1 (C), 133.1 (C), 129.2 (2×CH), 128.7 (CH), 128.1 (2×CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (C), 125.8 (2×CH), 124.7 (CH), 120.7 (CH), 118.6 (CH), 51.7 (CH₃O), 39.0 (CH), 35.8 (C), 19.6 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3321, 3026, 3009, 2954, 1700, 1628, 1598, 1560, 1503, 1439, 1407, 1368, 1335, 1264, 1202, 1145, 978, 912$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+K]⁺ Вычислено C₂₂H₁₉KNO₃⁺ 384.1002; Найдено 384.0997.

Элементный анализ: С, 76.53; Н, 5.36; N, 4.12. Вычислено (C₂₂H₁₉NO₃): С, 76.50; Н, 5.54; N, 4.06.

Метил (1RS,2RS)-1-(3-метоксифенил)карбамоил-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-



карбоксилат (3m) был синтезирован из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилата (778 мг, 2.40 ммоль) и *m*-анизидина (0.335 мл, 369 мг, 3.0 ммоль), используя **общую методику А** (2 ч для стадии гидролиза). Выход: 478 мг (48%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.52$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 82–83 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 10.63$ (с, 1H; NH), 7.42 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, C_(5')H), 7.24 (дд, $^4J_{\text{H,H}} = 3.4$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Гц, 1H, C_(2')H), 7.12 (ддд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Гц, 1H, C_(6')H), 6.69 (ддд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 3.4$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Гц, 1H, C_(4')H), 6.50 (с, 2H, Ar), 3.86 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.83 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.32 (с, 3H, CH₃O), 3.26 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, CH), 2.33 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, CH₂), 2.32 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

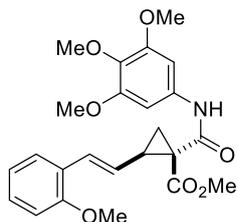
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.7$ (CO₂Me), 166.0 (CONH), 160.1 (C), 152.9 (2×C), 139.2 (C), 137.4 (C), 130.8 (C), 129.6 (CH), 112.1 (CH), 110.3 (CH), 106.2 (2×CH), 105.3 (CH), 60.8 (CH₃O), 56.1 (2×CH₃O), 55.2 (CH₃O), 51.9 (CH₃O), 38.9 (CH), 35.6 (C), 19.8 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3289, 3248, 3105, 3085, 2995, 2952, 2838, 1707, 1660, 1560, 1551, 1510, 1455, 1380, 1322, 1250, 1198, 1159, 1125, 1047, 1021$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ вычислено C₂₂H₂₆NO₇⁺ 416.1704; Найдено 416.1708.

Элементный анализ: С, 63.62; Н, 6.13; N, 3.30. Вычислено (C₂₂H₂₅NO₇): С, 63.61; Н, 6.07; N, 3.37.

Метил (1RS,2RS)-2-[(E)-2-метоксистирил]-1-[(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]цикло-



пропанкарбоксилат (3n) был синтезирован из диметил (*E*)-2-(2-метоксистирил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (510 мг, 1.76 ммоль) и 3,4,5-триметоксианилина (370 мг, 2.02 ммоль), используя **общую методику А** (8 ч для стадии гидролиза). Выход: 310 мг (40%); бесцветное масло, $R_f = 0.75$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 10.61 (с, 1H, NH), 7.33 (дд, ³J_{H,H} = 7.6 Гц, ⁴J_{H,H} = 1.6 Гц, 1H, Ar), 7.26–7.22 (м, 1H, Ar), 7.02 (д, ³J_{H,H} = 16.1 Гц, 1H, CH=), 6.94–6.91 (м, 1H, Ar), 6.93 (с, 2H, Ar), 6.88 (уш. д, ³J_{H,H} = 8.1 Гц, 1Ч. Ar), 6.11 (дд, ³J_{H,H} = 16.1 Гц, ³J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, CH=), 3.88 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 2.85 (ддд, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, ³J_{H,H} = 9.0 Гц, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, CH), 2.32 (дд, ²J_{H,H} = 4.6 Гц, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, CH₂), 2.14 (дд, ²J_{H,H} = 4.6 Гц, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, CH₂) м.д.

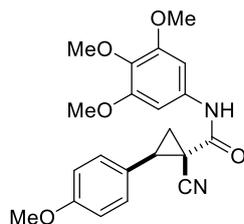
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 172.4 (CO₂Me), 165.8 (CONH), 156.5 (C), 153.2 (2×C), 134.4 (C), 134.2 (C), 130.3 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (C), 124.9 (CH), 120.6 (CH), 110.8 (CH), 97.5 (2×CH), 60.9 (CH₃O), 56.0 (2×CH₃O), 55.3 (CH₃O), 52.3 (CH₃O), 39.4 (CH), 35.4 (C), 22.2 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3000, 2938, 2838, 2590, 2483, 2250, 2134, 2015, 1779, 1705, 1666, 1605, 1548, 1508, 1454, 1414, 1337, 1243, 1129, 1008 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₄H₂₈NO₇⁺ 442.1860; Найдено 442.1859.

Элементный анализ: С, 65.28; Н, 6.31; N, 3.06. Вычислено (C₂₄H₂₇NO₇): С, 65.29; Н, 6.16; N, 3.17.

(1*RS*,2*SR*)-2-(4-метоксифенил)-N-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1-циано-1-карбок-



амид (30) был синтезирован из метил 2-(4-метоксифенил)-1-цианоциклопропанкарбоксилата (439 мг, 1.90 ммоль) и 3,4,5-триметоксианилина (417 мг, 2.28 ммоль), используя **общую методику А** (8 ч для стадии гидролиза).

Выход: 617 мг (85%); желтое твердое вещество, *R_f* = 0.59 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1); т.пл. 101–103 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8.08 (с, 1H, NH), 7.23 (уш. д, ³J_{H,H} = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.91 (уш. д, ³J_{H,H} = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.84 (с, 2H, Ar), 3.84 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.24 (дд, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, ³J_{H,H} = 8.4 Гц, 1H, CH), 2.26 (дд, ²J_{H,H} = 5.2 Гц, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, CH₂), 2.06 (дд, ²J_{H,H} = 5.2 Гц, ³J_{H,H} = 8.4 Гц, 1H, CH₂) м.д.

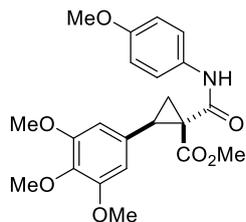
¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 162.8 (CONH), 159.6 (CN), 153.2 (2×C), 135.3 (C), 132.9 (C), 129.3 (2×CH), 125.1 (C), 118.0 (C), 114.2 (2×CH), 98.0 (2×CH), 60.1 (CH₃O), 56.0 (2×CH₃O), 55.2 (CH₃O), 34.5 (CH), 24.2 (C), 22.0 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3001, 2838, 2236, 1735, 1685, 1610, 1509, 1452, 1413, 1305, 1252, 1128, 1006 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+Na]⁺ Вычислено C₂₁H₂₂N₂NaO₅⁺ 405.1426; Найдено 405.1429.

Элементный анализ: С, 65.97; Н, 5.78; N, 7.28. Вычислено (C₂₁H₂₂N₂O₅): С, 65.96; Н, 5.80; N, 7.33.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[(4-метоксифенил)карбамоил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-



карбоксилат (3p) был синтезирован из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (450 мг, 1.44 ммоль) и 4-(трифторометокси)анилина (222 мг, 1.80 ммоль), используя **общую методику А**. Выход чистого продукта 377 мг (63%); бесцветное твердое вещество.

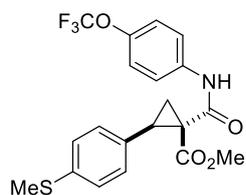
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 10.43 (уш.с., 1H, NH), 7.54 (д, ⁴J = 8.9 Гц, 2H, CH, Ar), 6.88 (уш.д, ³J = 8.9, 2H, 2×CH, Ar), 6.48 (с, 2H, 2×CH, Ar), 3.85 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.30 (с, 3H, CH₃O), 3.27–3.22 (м, 1H, CH), 2.31–2.27 (м, 2H, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ = 171.8 (CO₂Me), 165.8 (CON), 156.3 (C, Ar), 152.9 (2×C, Ar), 131.3 (2×C, Ar), 131.0 (C), 121.5 (2×CH, Ar), 114.1 (2×CH, Ar), 106.3 (2×CH, Ar), 60.9 (CH₃O), 56.2 (2×CH₃O), 55.5 (CH₃O), 51.9 (CH₃O), 38.6 (CH), 35.5 (C), 19.7 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): 3434, 3323, 3242, 3183, 3045, 3018, 3000, 2974, 2944, 2918, 2860, 2727, 1903, 1795, 1670, 1579, 1540, 1512, 1470, 1450, 1433, 1382, 1327, 1313, 1297, 1258, 1232, 1206, 191, 1169, 1109, 1072, 1035, 997, 967 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z = 417.1704 [M+H]⁺ (416.1704 вычислено C₂₂H₂₆NO₇).

Метил (1*RS*,2*RS*)-2-[4-(метилтио)фенил]-1-{[4-(трифторметокси)фенил]карбамоил}цикло-



пропанкарбоксилат (3q) был синтезирован из диметил 2-[4-(метилтио)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (443 мг, 1.58 ммоль) и 4-(трифторметокси)анилина (223 мг, 1.65 ммоль), используя **общую методику А**. Выход чистого продукта 358 мг (53%); белое твердое вещество, R_f = 0.55 (петрольный эфир : этилацетат; 3:1); т.пл. 90–91 °С.

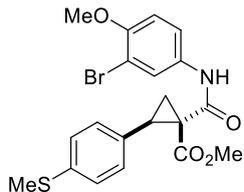
¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц): δ = 10.7 (уш.с., 1H, NH), 7.67–7.64 (м, 2H, 2×CH, Ar), 7.21–7.17 (м, 6H, 6×CH, Ar), 3.26 (с, 3H, CH₃O), 3.25 (дд, ³J = 9.3, ³J = 8.3 Гц, 1H, CH), 2.47 (с, 3H, CH₃S), 2.37 (дд, ²J = 4.7, ³J = 8.2 Гц, 1H, CH₂), 2.33 (дд, ²J = 4.7, ³J = 9.3 Гц, 1H, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 151 МГц): δ = 171.7 (CO₂Me), 166.2 (CON), 145.1 (C), 138.0 (C), 136.7 (C), 131.5 (C), 129.6 (2×CH, Ar), 126.0 (2×CH, Ar), 121.7 (2×CH, Ar), 121.1 (2×CH, Ar), 120.5 (д, J_{CF} = 257 Гц, CF₃), 51.8 (CH₃O), 38.7 (CH), 35.6 (C), 19.5 (CH₂), 15.6 (CH₃S) м.д.

ИК (KBr): 3434, 3324, 3299, 3245, 3153, 3118, 3079, 340, 3024, 2959, 2927, 2853, 2409, 2352, 2315, 2067, 1905, 1702, 1664, 1609, 1557, 1508, 1462, 1441, 1414, 1369, 1337, 1307, 1249, 1219, 1200, 1168, 1150, 1137, 1108, 1013 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z = 426.0974 [M+H]⁺ (426.0981 вычислено C₂₀H₁₉F₃NO₄S⁺).

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[(3-бromo-4-метоксифенил)карбамоил]-2-[4-(метилтио)фенил]циклопропанкарбоксилат (3*r*) был синтезирован из диметил 2-[4-(метилтио)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (221 мг, 0.79 ммоль) и 4-бromo-3-метоксианилин (189 мг, 0.94 ммоль), используя **общую методику А**. Выход чистого продукта 214 мг (60%); белое твердое вещество, $R_f = 0.49$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1), т.пл. 130–131 °С.



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 10.7$ (уш.с., 1H, NH), 7.56 (д, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, CH, Ar), 7.46 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, CH, Ar), 7.22–7.14 (м, 4H, 4×CH, Ar), 6.93 (дд, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, CH, Ar), 3.91 (с, 3H, CH_3O), 3.26 (с, 3H, CH_3O), 3.24 (дд, $^3J = 9.3$, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, CH), 2.47 (с, 3H, CH_3S), 2.37 (дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.33 (дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 9.3$ Гц, 1H, CH_2) м.д.

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): $\delta = 171.7$ (CO_2Me), 166.2 (CON), 156.0 (C), 138.6 (C), 138.0 (C), 133.0 (CH, Ar), 131.4 (C), 129.6 (2×CH, Ar), 126.0 (2×CH, Ar), 112.8 (CH, Ar), 105.7 (C), 104.1 (CH, Ar), 56.2 (CH_3O), 51.9 (CH_3O), 38.7 (CH), 35.7 (C), 19.4 (CH_2), 15.6 (CH_3S) м.д.

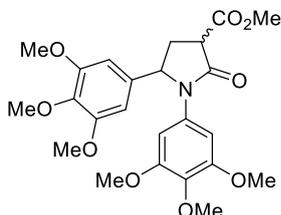
ИК (KBr): 3457, 3311, 3276, 3233, 3118, 3067, 3024, 3009, 2975, 2950, 2921, 2871, 2838, 2594, 1901, 1877, 1702, 1667, 1593, 1546, 1496, 1463, 1443, 1405, 1374, 1335, 1310, 1277, 1260, 1229, 1195, 1163, 1140, 1089, 1043, 1017 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): $m/z = 450.0382$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (450.0369 вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4\text{S}^+$).

Общая методика В для синтеза пирролидонов 4 и бенз[*b*]азепинонов 7

К 0.06 М раствору циклопропана **3**, **6** в дихлорметане добавляли молекулярные сита (4Å) и кислоту Льюиса (1 М CH_2Cl_2 раствор TiCl_4 (1.2 экв.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.2 экв.) или $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 мол%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под током аргона. Затем смесь промывали водным раствором NaHCO_3 и ЭДТА, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией.

Метил (3*RS*,5*RS*)- и (3*RS*,5*SR*)-2-оксо-1,5-бис(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-3-карбоксилат (4*a*) был получен из **3b** (300 мг, 0.63 ммоль), используя **общую методику В**, в виде смеси диастереоизомеров в соотношении 62:38 (**A**:**B**). Выход 267 мг (89%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т. пл. 114–115 °С.



^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 6.70$ (с, 2H; 2×CH, Ar, **A**), 6.57 (с, 2H; 2×CH, Ar, **B**), 6.52 (с, 2H; 2×CH, Ar, **B**), 6.42 (с, 2H; 2×CH, Ar, **A**), 5.23 (дд, $^3J = 8.2$ Гц, $^3J = 4.3$ Гц, 1H; CH, **A**), 5.03–5.01 (м, 1H, CH, **B**), 3.84 (с, 3H+3H; $\text{CH}_3\text{O}+\text{CH}_3\text{O}$, **A**, **B**), 3.81 (с, 3H+3H; $\text{CH}_3\text{O}+\text{CH}_3\text{O}$, **A**, **B**), 3.80–3.77 (м, 1H+1H; CH, **A**, **B**), 3.80 (с, 6H; 2× CH_3O , **A**), 3.79 (с, 6H; 2× CH_3O , **B**), 3.78 (с, 3H; CH_3O , **A**), 3.77 (с, 3H; CH_3O , **B**), 3.72 (с, 6H; 2× CH_3O , **A**), 3.71 (с, 6H; 2× CH_3O , **B**), 3.71 (с, 6H; 2× CH_3O , **B**), 3.71

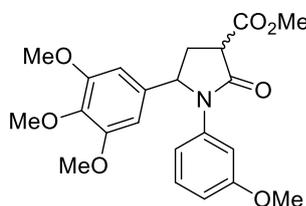
(с, 6H; 2×CH₃O, **B**), 2.86 (ддд, ²J = 13.5, ³J = 9.9, ³J = 7.9 Гц, 1H; CH₂, **B**), 2.48 (ддд, ²J = 13.5 Гц, ³J = 9.0 Гц, ³J = 7.3 Гц, 1H; CH₂, **B**), 2.25 (ддд, ²J = 12.7 Гц, ³J = 8.9 Гц, ³J = 4.3 Гц, 1H; CH₂, **A**).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.6 (CO, **B**), 170.2 (CO, **A**), 169.73 (CO, **A**), 169.66 (CO, **B**), 154.0 (2×C, **A**), 153.8 (2×C, **B**), 153.17 (2×C, **A**), 153.11 (2×C, **B**), 137.96 (C, **B**), 137.93 (C, **A**), 136.5 (C, **A**), 136.4 (C, **B**), 136.2 (C, **B**), 136.0 (C, **A**), 133.8 (C, **A**), 133.3 (C, **B**), 104.0 (2×CH, **B**), 103.0 (2×CH, **A**), 101.7 (2×CH, **B**), 100.7 (2×CH, **A**), 63.4 (CH₃O, **A**), 63.2 (CH₃O, **B**), 60.97 (2×CH₃O, **A**), 60.95 (2×CH₃O, **B**), 56.39 (2×CH₃O, **A**), 56.36 (2×CH₃O, **B**), 56.2 (2×CH₃O+2×CH₃O, **A, B**), 53.0 (CH+CH, **A, B**), 48.7 (CH, **A**), 49.0 (CH, **B**), 33.0 (CH₂, **A**), 32.4 (CH₂, **B**).

ИК (KBr): 2941, 2839, 2595, 2428, 2008, 1741, 1698, 1594, 1510, 1463, 1356, 1238, 1126, 1008 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 498.1741 [M + H]⁺ (498.1735 вычислено C₂₄H₂₉NO₉Na⁺).

Метил (3*RS*,5*RS*)- и (3*RS*,5*SR*)-5-(3-метоксифенил)-2-оксо-1-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-3-карбоксилат (4b) был получен из **3c** (300 мг, 0.72 ммоль),



используя **общую методику В**, в виде смеси диастереоизомеров в соотношении 57:43 (**A**:**B**). Выход 237 мг (79%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.31 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

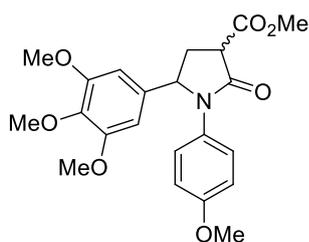
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.11–7.03 (м, 2H+1H; CH, Ar, **A, B**), 6.92–6.87 (м, 1H+1H; CH, Ar, **A, B**), 6.80 (дд, ³J = 8.1 Гц, ⁴J = 1.8 Гц, 1H; CH, Ar, **B**), 6.59 (дд, ³J = 8.1 Гц, ⁴J = 2.3 Гц, 1H; CH, Ar, **A**), 6.56 (дд, ³J = 8.3 Гц, ⁴J = 2.8 Гц, 1H; CH, **B**), 6.43 (с, 2H; Ar, **B**), 6.35 (с, 2H; Ar, **A**), 5.24 (дд, ³J = 8.0 Гц, ³J = 4.1 Гц, 1H; CH, **A**), 5.07 (дд, ³J = 9.5 Гц, ³J = 7.3 Гц, 1H; CH, **B**), 3.73 (с, 3H; CH₃, **A**), 3.72 (с, 3H; CH₃, **B**), 3.71 (с, 6H; 2×CH₃, **A**), 3.70 (с, 6H; 2×CH₃, **B**), 3.65 (с, 3H; CH₃, **B**), 3.63 (с, 6H; 2×CH₃, **A**), 3.62 (с, 3H; CH₃, **B**), 2.91 (ддд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 8.0 Гц, ³J = 5.5 Гц, 1H; CH₂, **A**), 2.79 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 9.5 Гц, ³J = 7.8 Гц, 1H; CH₂, **B**), 2.34 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 9.2 Гц, ³J = 7.3 Гц, 1H; CH₂, **B**), 2.17 (ддд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 8.8 Гц, ³J = 4.1 Гц, 1H; CH₂, **A**).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.1 (C, **B**), 169.8 (C, **A**), 169.42 (CO, **A**), 169.36 (CO, **B**), 159.5 (C, **A**), 159.4 (C, **B**), 153.5 (2×C, **A**), 153.2 (2×C, **B**), 138.7 (C, **A**), 138.2 (C, **B**), 137.1 (2×C, **B**), 136.0 (2×C, **A**), 129.2 (CH, **B**), 129.0 (CH, **A**), 115.3 (CH, **B**), 114.1 (CH, **A**), 111.2 (CH, **B**), 110.8 (CH, **A**), 109.3 (CH, **B**), 108.0 (CH, **A**), 103.3 (2×CH, **B**), 102.4 (2×CH, **A**), 62.4 (CH₃O, **A**), 62.1 (CH₃O, **B**), 60.4 (CH₃O+CH₃O, **A, B**), 55.9 (2×CH₃O+2×CH₃O, **A, B**), 55.0 (CH₃O+CH₃O, **A, B**), 52.5 (CH, **A**), 48.6 (CH, **B**), 48.3 (CH, **A**), 43.4 (CH, **B**), 32.8 (CH₂, **A**), 32.3 (CH₂, **B**).

ИК (KBr): 3000, 2839, 1742, 1701, 1594, 1464, 1425, 1354, 1239, 1170, 1126, 1041, 1008, см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 416.1705 [M + H]⁺ (416.1704 вычислено C₂₂H₂₆NO₇).

Метил (3*RS*,5*RS*)- и (3*RS*,5*SR*)-5-(4-метоксифенил)-2-оксо-1-(3,4,5-триметоксифенил)пирро-



лидин-3-карбоксилат (4с) был получен из **3р** (300 мг, 0.72 ммоль), используя **Общую методику В**. Выход 222 мг (74%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.31$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); смесь диастереоизомеров **А:В** в соотношении 53:47.

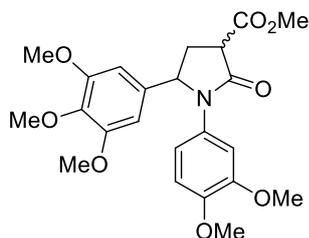
¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.31$ (д.д., $^3J = 9.0$, $^4J = 2.2$, 2 H, Ar, **А**), 7.20 (д.д., $^3J = 9.1$, $^4J = 2.2$, 2 H, Ar, **В**), 6.82 (д.д., $^3J = 9.0$, $^4J = 2.2$, 2 H, Ar, **А**), 6.79 (д.д., $^3J = 9.1$, $^4J = 2.2$, 2 H, Ar, **В**), 6.49 (с, 2 H, Ar, **В**), 6.41 (с, 2 H, Ar, **А**), 5.24 (д.д., $^3J = 8.0$, $^3J = 4.8$, 1 H, CH, **А**), 5.06 (т, $^3J = 7.8$, 1 H, CH, **В**), 3.84 (с, 6 H, 2×CH₃O, **А**), 3.82 (с, 3 H, CH₃O, **В**), 3.81–3.79 (м, 17 H, CH+CH+2×CH₃O+3×CH₃O, **А, В**), 3.76 (с, 3 H, CH₃O, **В**), 3.75 (с, 3 H, CH₃O, **А**), 2.99 (ддд, $^2J = 14.3$, $^3J = 8.0$, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, CH, CH₂, **А**), 2.87 (ддд, $^2J = 13.4$, $^3J = 9.9$, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, CH, CH₂, **В**), 2.47 (ддд, $^2J = 13.4$, $^3J = 8.9$, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, CH, CH₂, **В**), 2.24 (ддд, $^2J = 14.3$, $^3J = 8.9$, $^3J = 4.8$ Гц, 1H, CH, CH₂, **А**).

¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 170.7$ (C=O, **А**), 170.4 (C=O, **В**), 169.6 (CO, **А**), 169.5 (CO, **В**), 157.6 (C, **В**), 157.4 (C, **А**), 153.9 (2×C, **А**), 153.6 (2×C, **В**), 137.7 (C+C, **А, В**), 136.4 (C, **В**), 136.2 (C, **А**), 130.9 (C, **А**), 130.4 (C, **В**), 125.2 (2×CH, **В**), 124.3 (2×CH, **А**), 114.19 (2×CH, **А**), 114.15 (2×CH, **В**), 104.0 (2×CH, **В**), 103.1 (2×CH, **А**), 63.3 (CH, **А**), 62.9 (CH, **В**), 60.92 (CH₃O, **А**), 60.89 (CH₃O, **В**), 56.28 (2×CH₃O, **А**), 56.25 (2×CH₃O, **В**), 55.47 (CH₃O, **А**), 55.43 (CH₃O, **В**), 52.92 (CH₃O, **А**), 52.89 (CH₃O, **В**), 48.8 (CH, **А**), 48.5 (CH, **В**), 33.3 (CH₂, **А**), 32.6 (CH₂, **В**).

ИК (KBr): 3561, 3540, 3520, 3435, 3272, 3141, 3117, 2997, 2953, 2853, 2390, 2354, 1742, 1697, 1594, 1513, 1463, 1426, 1389, 1354, 1330, 1293, 1248, 1168, 1125, 1033, 1006, 952, 916, см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): $m/z = 416.1689$ [M + H]⁺ (416.1704 вычислено C₂₂H₂₅NO₇).

Метил (3*RS*,5*RS*)- и (3*RS*,5*SR*)-5-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-1-(3,4,5-триметоксифенил)-



пирролидин-3-карбоксилат (4d) был получен из **3а** (100 мг, 0.22 ммоль), используя **Общую методику В**. Выход 76 мг (76%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.27$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); смесь диастереоизомеров **А:В** в соотношении 56:44.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.83$ –6.80 м.д (м, 2H; CH, Ar, **А**), 6.79–6.76 (м, 2H; CH, Ar, **В**), 6.70 (с, 2H; 2×CH, Ar, **В**), 6.68 (с, 2H; 2×CH, Ar, **А**), 6.54 (с, 1H; CH, Ar, **А**), 6.45 (с, 1H; CH, Ar, **В**), 5.25 (дд, $^3J = 7.9$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, 1H; CH, **А**), 5.08–5.05 (м, 1H; CH, **В**), 3.86 (с, 3H; CH₃O, **В**), 3.84 (с, 6H; 2×CH₃O, **А**), 3.83 (с, 6H; 2×CH₃O, **А**), 3.82 (с, 6H; 2×CH₃O, **В**), 3.79–3.78 (м, 1H; CH, **В**), 3.77 (с, 3H; CH₃O, **В**), 3.76 (с, 3H; CH₃O, **А**), 3.73–3.72 (м, 1H; CH, **А**), 3.71 (с, 6H; 2×CH₃O, **В**), 3.71 (с, 3H; CH₃O, **А**), 2.97 (ддд, $^2J = 15.6$ Гц, $^3J = 12.8$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, 1H;

CH₂, **A**), 2.85 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 9.6 Гц, ³J = 7.8 Гц, 1H; CH₂, **B**), 2.48 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 9.2 Гц, ³J = 7.9 Гц, 1H; CH₂, **B**), 2.24 (ддд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 8.8 Гц, ³J = 4.4 Гц, 1H; CH₂, **A**).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.5 м.д (CO, **B**), 170.1 (CO, **A**), 169.6 (CO₂Me, **A**), 169.5 (CO₂Me, **B**), 153.0 (2×C, **A**), 152.9 (2×C, **B**), 149.7 (C, **A**), 149.6 (C, **B**), 148.9 (C, **A**), 148.8 (C, **B**), 136.0 (C, **B**), 135.7 (C, **B**), 133.6 (C, **A**), 132.9 (C, **B**), 132.8 (C, **A**), 119.5 (CH, **B**), 118.3 (CH + C, **A**), 111.5 (CH, **A**), 111.1 (CH, **B**), 109.5 (CH, **B**), 108.8 (CH, **A**), 101.7 (2×CH, **B**), 100.5 (2×CH, **A**), 62.9 (CH, **A**), 62.7 (CH, **B**), 60.8 (CH₃O, **A** + CH₃O, **B**), 56.0 (2×CH₃O, **A** + 2×CH₃O, **B**), 55.9 (CH₃O, **A**), 55.8 (CH₃O, **A** + 2×CH₃O, **B**), 52.9 (CH₃O, **A** + CH₃O, **B**), 48.9 (CH, **B**), 48.6 (CH, **A**), 33.0 (CH₂, **A**), 32.5 (CH₂, **B**).

ИК (KBr): 2939, 2837, 1741, 1699, 1594, 1509, 1459, 1424, 1261, 1237, 1165, 1126, 1024, 669 см⁻¹.

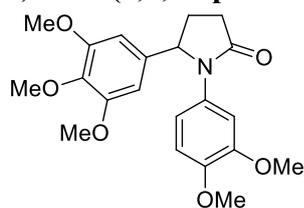
HRMS ESI-TOF: m/z вычислено C₂₃H₂₇NO₈+H⁺: 446.1737 [M+H]⁺; Найдено: 4461807.

Элементный анализ: С, 61.59; Н, 5.88; N, 3.06. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₈): С, 62.01; Н, 6.11; N, 3.14.

Общая методика С для синтеза пирролидонов 5

TiCl₄ (1 М раствор в CH₂Cl₂) медленно прикапали к раствору амида **3** в сухом ДХЭ (11 мл) с молекулярными ситами 4 Å. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 2 часов. Затем обрабатывали реакционную смесь водным раствором NaHCO₃ (11 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (11 мл). Объединенные органические фракции промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl и сушили безводным сульфатом натрия. Растворители упарили и остаток (~0.55 ммоль) растворили в CH₃OH (2.5 мл). К полученному раствору добавили 0.2 М водный раствор KOH (0.83 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем к смеси добавляли H₂O (2 мл), перемешивали и упаривали CH₃OH при пониженном давлении. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Полученный водный раствор подкисляли 1 М HCl до pH 2 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×3 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток карбоновой кислоты (0.53 ммоль) суспендировали в смеси толуола и α,α,α-трифтортолуола и нагревали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 5 час. После реакции растворители упаривали при пониженном давлении. Чистый продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

1,5-Бис(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (5a) был получен из **3b** (300 мг, 0.63 ммоль),



используя *Общую методику С*. Выход 220 мг (84%); бесцветное твердое вещество; т. пл. 178–181 °С, R_f = 0.37 (этилацетат).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.67 (с, 2H; CH, Ar), 6.44 (с, 2H; CH, Ar), 5.09 (дд, ³J = 4.6 Гц, ³J = 7.9 Гц, 1H; CH), 3.82 (с, 3H; 2×CH₃O), 3.80 (с,

6H; 2×CH₃O), 3.78 (с, 3H; CH₃O), 3.73 (с, 6H; 2×CH₃O), 2.83–2.73 (м; 1H; CH₂), 2.67–2.58 (м, 2H; CH₂), 2.07–1.99 (м, 1H; CH₂).

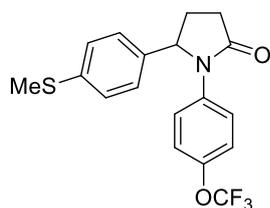
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 174.8 (CO), 153.8 (2×C), 153.0 (2×C), 137.6 (C), 137.2 (C), 135.6 (C), 134.1 (C), 103.0 (2×CH), 100.7 (2×CH), 60.3 (C), 56.2 (3×CH₃O), 56.0 (3×CH₃O), 31.2 (CH₂), 28.8 (CH₂).

ИК (KBr): 3004, 2971, 2942, 2831, 1687, 1592, 1507, 1461, 1449, 1428, 1393, 1329, 1267, 1237, 1128, 1107, 1009, см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 417.1787 [M]⁺ (417.1782 вычислено C₂₂H₂₇NO₇).

Элементный анализ: С, 62.94; Н, 6.64; N, 3.23. Вычислено (C₂₂H₂₇NO₇): С, 63.30; Н, 6.52; N, 3.36.

5-[4-(Метилтио)фенил]-1-[4-(трифторометокси)фенил]пирролидин-2-он (5b) был получен из



3q (268 мг, 0.63 ммоль), используя *Общую методику С*. Выход 119 мг (52%); желтое масло, *R_f* = 0.58 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 7.48–7.43 (м, 2H, 2×CH, Ar), 7.21–7.16 (м, 2H, 2×CH, Ar), 7.14–7.06 (м, 4H, 4×CH, Ar), 5.21–5.16 (м, 1H, CH), 2.79–2.68

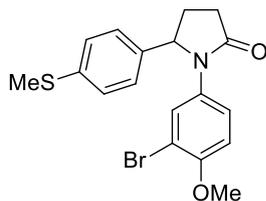
(м, 1H, CH, CH₂), 2.66–2.55 (м, 2H, CH₂), 2.54 (с, 3H, CH₃S), 2.02–1.91 (м, 1H, CH, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ = 174.8 (CO), 145.5 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 137.4 (C), 136.6 (C), 126.8 (2×CH, Ar), 126.2 (2×CH, Ar), 123.0 (2×CH, Ar), 121.2 (2×CH, Ar), 120.3 (д, *J_{CF}* = 257 Гц, CF₃), 63.3 (CH), 31.0 (CH₂), 29.0 (CH₂), 15.4 (CH₃S) м.д.

ИК (тонкий слой): 3501, 3396, 3118, 3078, 3021, 2983, 2474, 2314, 2173, 2016, 1895, 1776, 1700, 1600, 1566, 1510, 1459, 1428, 1409, 1379, 1319, 1254, 1225, 1164, 1120, 1095, 1050, 1016 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 368.0933 [M+H]⁺ (368.0927 вычислено C₁₈H₁₇F₃NO₂S⁺).

1-(4-Бromo-3-метоксифенил)-5-(4-(метилтио)фенил)пирролидин-2-он (5c) был получен из **3r**



(154 мг, 0.34 ммоль), используя *Общую методику С*. Выход 68 мг (51%); желтое масло, *R_f* = 0.69 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.40 (д, ⁴*J* = 2.4 Гц, 1H, CH, Ar), 7.32 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 1H, CH, Ar), 7.20–7.16 (м, 2H, 2×CH, Ar), 7.14–7.08 (м, 2H, 2×CH, Ar), 6.65 (дд, ³*J* = 8.6, ⁴*J* = 2.4 Гц, 1H, CH, Ar), 5.21–5.15 (м, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 2.80–2.69

(м, 1H, CH, CH₂), 2.68–2.55 (м, 2H, CH₂), 2.45 (с, 3H, CH₃S), 2.02–1.93 (м, 1H, CH, CH₂).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 174.8 (CO), 155.7 (C), 138.6 (C), 138.3 (C), 137.5 (C), 132.6 (CH, Ar), 126.8 (2×CH, Ar), 126.2 (2×CH, Ar), 114.6 (CH, Ar), 106.4 (CH, Ar), 107.0 (C), 63.4 (CH), 56.1 (CH₃O), 31.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 15.5 (CH₃S).

ИК (тонкий слой): 3518, 3387, 3124, 3080, 2973, 2942, 2921, 2874, 2840, 2701, 2592, 2246, 1896, 1781, 1711, 1694, 1595, 1499, 1466, 1451, 1412, 1305, 1240, 1183, 1146, 1093, 1053, 1025 см⁻¹.

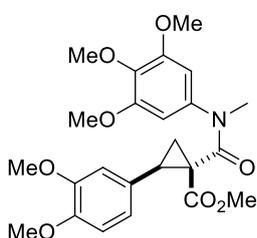
HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 394.0294 [M+H]⁺ (394.0292 вычислено C₁₈H₁₉BrNO₂S⁺).

Общая методика D для синтеза 1-(*N*-алкил-*N*-арилкарбамоил)циклопропанкарбоксилатов

6

К 0.6 М раствору амида **3** (1 экв.) в сухом ДМФА с молекулярными ситами (4Å) добавили NaH (60% суспензия в минеральном масле, 1.1 экв.) при 0 °С под аргоном. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Затем алкилгалогенид (са. 3.3 экв. в случае метилиодида; 1.5 экв. для бензилхлорида и *n*-метоксибензилбромида) добавили одной порцией и оставили перемешиваться на 1–3 часа. Смесь вылили в охлажденный льдом водный раствор NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (5×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-метил-*N*-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]-2-(3,4-диметоксифенил)циклопропанкарбоксилат (6а) был синтезирован из **3а** (500 мг, 1.12



ммоль) и метилиодида (0.230 мл, 524 мг, 3.69 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 1.5 ч. Выход: 433 мг (84%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.29$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 138–140 °С.

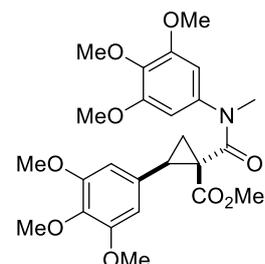
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.65$ (д, ³ $J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 6.64 (с, 1H, Ar), 6.59 (д, ³ $J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 6.40 (с, 2H, Ar), 3.79 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.41 (дд, ³ $J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, ³ $J_{\text{H,H}} = 6.6$ Гц, 1H, CH), 3.31 (с, 3H, CH₃), 3.03 (с, 3H, CH₃), 1.94 (дд, ² $J_{\text{H,H}} = 4.8$ Гц, ³ $J_{\text{H,H}} = 6.6$ Гц, 1H, CH₂), 1.47 (дд, ² $J_{\text{H,H}} = 4.8$ Гц, ³ $J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 168.0$ (CO₂Me), 167.3 (CONH), 153.2 (2×C), 148.2 (C), 147.9 (C), 138.1 (C), 137.5 (C), 127.4 (C), 120.7 (CH), 112.1 (2×CH), 110.4 (CH), 105.3 (CH), 60.7 (CH₃O), 56.1 (2×CH₃O), 55.6 (CH₃O), 55.5 (CH₃O), 51.3 (CH₃O), 38.6 (C), 38.4 (CH₃N), 32.1 (CH), 19.8 (CH₂) м.д.
ИК (KBr): $\nu = 3089, 3013, 2959, 2859, 2839, 1739, 1705, 1646, 1592, 1457, 1340, 1236, 1128, 1024$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966; Найдено 460.1965.

Элементный анализ: С, 62.78; Н, 6.26; N, 2.99. Вычислено (C₂₄H₂₉NO₈): С, 62.73; Н, 6.36; N, 3.05.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-метил-*N*-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропанкарбоксилат (6б) был синтезирован из **3б** (200 мг,



0.42 ммоль) и метилиодида (0.086 мл, 196 мг, 1.38 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 191 мг (93%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.30$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 151–153 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.38$ (с, 2H, Ar), 6.31 (с, 2H, Ar), 3.79 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.73 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.72 (с, 3H, CH₃O), 3.42 (дд, 1H, ³ $J_{\text{H,H}} = 9.3$ Гц,

$^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Гц, 1H, CH), 3.30 (с, 3H, CH₃), 3.04 (с, 3H, CH₃), 1.93 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Гц, 1H, CH₂), 1.47 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

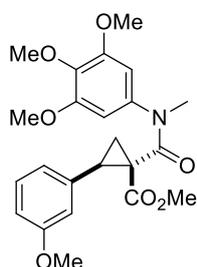
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): $\delta = 167.9$ (CO₂Me), 167.3 (CONH), 153.2 (2×C), 152.5 (2×C), 138.1 (C), 137.5 (C), 130.8 (C), 105.8 (2×CH), 105.3 (2×CH), 136.8 (C), 60.9 (CH₃O), 60.7 (CH₃O), 56.1 (2×CH₃O), 55.9 (2×CH₃O), 51.6 (CH₃O), 38.7 (C), 38.5 (CH₃N), 32.6 (CH), 20.0 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3012, 2962, 2925, 2829, 1738, 1653, 1591, 1502, 1452, 1415, 1315, 1232, 1131, 1065, 1007$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+Na]⁺ Вычислено C₂₅H₃₁NNaO₉⁺ 512.1891; Найдено 512.1897.

Элементный анализ: C, 61.30; H, 6.28; N, 2.82. Вычислено (C₂₅H₃₁NO₉): C, 61.34; H, 6.38; N, 2.86.

Метил (1RS,2RS)-1-[N-метил-N-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]-2-(3-метоксифенил)-



циклопропанкарбоксилат (6c) был синтезирован из **3c** (600 мг, 1.44 ммоль) и метилиодида (0.300 мл, 684 мг, 4.82 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 1ч. Выход: 571 мг (92%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.38$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 135–138 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.12$ – 7.07 (м, 1H, Ar), 6.67–6.62 (м, 3H, Ar), 6.44 (с, 2H, Ar), 3.84 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 3.48 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, CH), 3.37 (с, 3H, CH₃), 3.06 (с, 3H, CH₃), 1.94 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, CH₂), 1.53 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

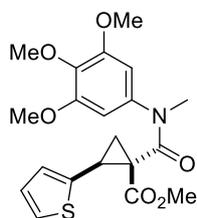
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 168.0$ (CO₂Me), 167.3 (CONH), 159.1 (C), 153.3 (2×C), 138.2 (C), 137.6 (C), 136.6 (C), 128.7 (CH), 121.1 (CH), 114.3 (CH), 112.8 (CH), 105.4 (2×CH), 60.9 (CH₃O), 56.2 (2×CH₃O), 55.0 (CH₃O), 51.4 (CH₃O), 38.7 (C), 38.5 (CH₃N), 32.4 (CH), 19.8 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3292, 3082, 2935, 2821, 1947, 1712, 1655, 1594, 1504, 1416, 1322, 1123, 890$ см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₇⁺ 430.1860; Найдено 430.1864.

Элементный анализ: C, 64.37; H, 6.44; N, 3.14. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₇): C, 64.32; H, 6.34; N, 3.26.

Метил (1RS,2SR)-1-[N-метил-N-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]-2-(тиофен-2-ил)цикло-



пропанкарбоксилат (6d) был синтезирован из **3d** (500 мг, 1.28 ммоль) и метил иодида (0.263 мл, 600 мг, 4.23 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 461 мг (89%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.28$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 104–106 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.04$ (д, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, 1H, Th), 6.79 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Гц, 1H, Th), 6.69 (уш. с, 1H, Th), 6.42 (с, 2H, Ar), 3.81 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.44 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Гц, 1H, CH), 3.32 (с, 3H, CH₃N), 3.13 (с, 3H, CH₃O), 1.99 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Гц, 1H, CH₂), 1.63 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

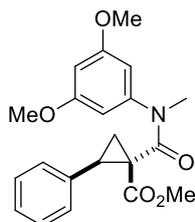
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 167.4$ (CO_2Me), 167.0 (CONH), 153.4 ($2\times\text{C}$), 138.3 (C), 138.1 (C), 137.6 (C), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 105.3 ($2\times\text{CH}$), 60.8 ($3\times\text{CH}_3\text{O}$), 52.1 (CH_3O), 39.2 (C), 38.5 (CH_3N), 27.1 (CH), 21.5 (CH_2) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3099, 2968, 2947, 2826, 1734, 1659, 1591, 1501, 1345, 1227, 1128, 1056, 1008 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}^+$ 406.1319; Найдено 406.1322.

Элементный анализ: С, 59.20; Н, 5.68; N, 3.46. Вычислено ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$): С, 59.25; Н, 5.72; N, 3.45.

Метил (1RS,2RS)-1-[N-(3,5-диметоксифенил)-N-метилкарбамоил]-2-фенилциклопропан-



карбоксилат (6e) был синтезирован из **3e** (500 мг, 1.41 ммоль) и метилиодида (0.263 мл, 600 мг, 4.23 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 457 мг (88%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.52$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 116–118 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.20\text{--}7.14$ (м, 5H, Ph), 6.38 (т, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Гц, 1H, Ar), 6.36 (с, 2H, Ar), 3.76 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.49–3.46 (м, 1H, CH), 3.35 (с, 3H, CH_3), 3.06 (с, 3H, CH_3), 2.05 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H; CH_2), 1.55 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 4.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, CH_2) м.д.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 167.9$ (CO_2Me), 167.3 (CONH), 161.0 ($2\times\text{C}$), 144.3 (C), 135.0 (C), 128.9 ($2\times\text{CH}$), 127.7 ($2\times\text{CH}$), 126.8 (CH), 106.1 ($2\times\text{CH}$), 99.4 (CH), 55.4 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 51.5 (CH_3O), 38.8 (C), 38.2 (CH_3N), 32.4 (CH), 19.6 (CH_2) м.д.

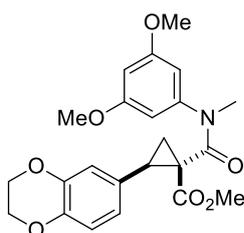
ИК (KBr): $\nu = 3450, 3284, 3097, 3003, 2957, 2925, 2842, 2618, 2098, 1896, 1823, 1734, 1653, 1610, 1590, 1434, 1323, 1196, 1157, 1114, 1060, 962, 920 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ 370.1649; Найдено 370.1646.

Элементный анализ: С, 68.15; Н, 6.31; N, 3.51. Вычислено ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$): С, 68.28; Н, 6.28; N, 3.79.

Метил (1R,2R)-1-[N-(3,5-диметоксифенил)-N-метилкарбамоил]-2-фенилциклопропанкарбоксилат ((1R,2R)-6e) был получен по той же методике из оптически чистого циклопропана (**1R,2R**)-**3e** (620 мг, 1.75 ммоль) и метилиодида (0.358 мл, 816 мг, 5.75 ммоль), используя **Общую методику D**. Выход: 576 мг (89%); бесцветные кристаллы. Спектральные данные и физические свойства аналогичны данным (**1RS,2RS**)-**6e**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 83.4$ (с=1 в этаноле).

Метил (1RS,2RS)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1-[N-(3,5-диметоксифенил)-N-ме-



тилкарбамоил]циклопропанкарбоксилат (6f) был синтезирован из **3f** (563 мг, 1.36 ммоль) и метилиодида (0.280 мл, 638 мг, 4.49 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 518 мг (89%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.50$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 150–154 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.69 (д, ³J = 8.0 Гц, 1H, Ar), 6.65 (уш. с, 1H, Ar), 6.61 (уш. д, ³J = 8.0 Гц, 1H, Ar), 6.39 (т, ⁴J = 2.0 Гц, 1H, Ar), 6.36 (уш. д, ⁴J = 2.0 Гц, 2H, Ar), 4.18 (с, 4H, 2×CH₂O), 3.78 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.37 (дд, ³J_{H,H} = 9.6 Гц, ³J_{H,H} = 7.2 Гц, 1H, CH), 3.35 (с, 3H, CH₃), 3.16 (с, 3H, CH₃), 1.96 (дд, ²J_{H,H} = 4.1 Гц, ³J_{H,H} = 9.6 Гц, 1H, CH₂), 1.51 (дд, ²J_{H,H} = 4.1 Гц, ³J_{H,H} = 7.2 Гц, 1H, CH₂) м.д.

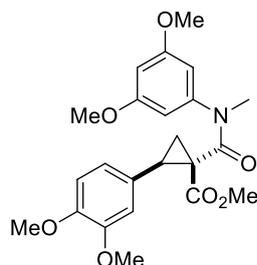
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 168.0 (CO₂Me), 167.3 (CON), 161.0 (2×C), 144.4 (C), 142.9 (C), 142.5 (C), 128.3 (C), 121.9 (CH), 117.8 (CH), 116.5 (CH), 106.1 (2×CH), 99.4 (CH), 64.2 (CH₂O), 64.1 (CH₂O), 55.4 (2×CH₃O), 51.6 (CH₃O), 38.7 (C), 38.3 (CH₃N), 32.0 (CH), 20.0 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3095, 3006, 2945, 2879, 2841, 1730, 1655, 1601, 1504, 1425, 1344, 1308, 1277, 1211, 1156, 1065, 1022 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₆NO₇⁺ 428.1704; Найдено 428.1704.

Элементный анализ: С, 64.23; Н, 5.71; N, 3.24. Вычислено (C₂₃H₂₅NO₇): С, 64.63; Н, 5.90; N, 3.28.

Метил (1RS,2RS)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-[N-(3,5-диметоксифенил)-N-метилкарбамоил]-



циклопропанкарбоксилат (6r) синтезирован из **3r** (600 мг, 1.44 ммоль) и метилиодида (0.296 мл, 674 мг, 4.75 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 596 мг (96%); желтое твердое вещество, R_f = 0.60 (петролейный эфир : этилацетат; 1:3); т.пл. 144–145 °С.

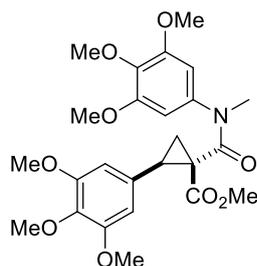
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6.69–6.63 (м, 3H, Ar), 6.36 (т, ⁴J = 2.0 Гц, 1H, Ar), 6.33 (д, ⁴J_{H,H} = 2.0 Гц, 2H, Ar), 3.79 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.75 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.44 (дд, ³J_{H,H} = 9.1 Гц, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 1H, CH), 3.33 (с, 3H, CH₃), 3.08 (уш. с, ν_{1/2} = 6.5 Гц, 3H, CH₃), 1.98 (уш. дд, ²J_{H,H} = 4.8 Гц, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 1H, CH₂), 1.51 (дд, ²J_{H,H} = 4.8 Гц, ³J_{H,H} = 9.1 Гц, 1H, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 168.0 (CO₂Me), 167.3 (CON), 160.9 (2×C), 148.1 (C), 147.8 (C), 144.1 (C), 127.5 (C), 120.9 (CH), 112.0 (CH), 110.2 (CH), 106.0 (2×CH), 99.3 (CH), 55.7 (CH₃O), 55.6 (CH₃O), 55.4 (2×CH₃O), 51.6 (CH₃O), 38.8 (C), 38.3 (CH₃N), 32.2 (CH), 19.9 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2996, 2963, 2841, 1756, 1664, 1608, 1591, 1518, 1463, 1393, 1357, 1291, 1266, 1231, 1200, 1137, 1100, 1048, 1025, 992, 868, 837, 803, 747 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₇⁺ 430.1856; Найдено 430.1860.

Метил (1RS,2RS)-1-[N-(3,5-диметоксифенил)-N-метилкарбамоил]-2-(3,4,5-триметоксифе-



нил)циклопропанкарбоксилат (6h) был синтезирован из **3h** (600 мг, 1.35 ммоль) и метилиодида (0.277 мл, 632 мг, 4.45 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 507 мг (82%); желтое твердое вещество, R_f = 0.52 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 140–141 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6.37–6.33 (м, 5H, Ar-H), 3.76 (с, 15H, 5×CH₃O), 3.44 (дд, ³J_{H,H} = 8.8 Гц, ³J_{H,H} = 8.3 Гц, 1H, CH), 3.33 (уш. с, 3H, CH₃), 3.11 (уш. с, ν_{1/2} = 8

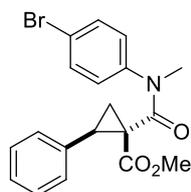
Гц, 3H, CH₃), 1.98 (уш. дд, ²J_{H,H} = 4.8 Гц, ³J_{H,H} = 8.3 Гц, 1H, CH₂), 1.51 (дд, ²J_{H,H} = 4.8 Гц, ³J_{H,H} = 8.8 Гц, 1H, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 168.1 (CO₂Me), 167.5 (CONH), 161.2 (2×C), 152.8 (2×C), 144.4 (2×C), 131.1 (C), 106.4 (2×CH), 106.1 (2×CH), 99.6 (CH), 60.9 (CH₃O), 56.2 (2×CH₃O), 55.6 (2×CH₃O), 51.9 (CH₃O), 39.1 (C), 38.5 (CH₃N), 32.9 (CH), 20.3 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2979, 2943, 2846, 1738, 1657, 1591, 1508, 1456, 1412, 1346, 1321, 1236, 1201, 1122, 1105, 1061, 1007 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966; Найдено 460.1971.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[N-(4-бромофенил)-N-метилкарбамоил]-2-фенилциклопропанкарбокси-



лат (1i) был синтезирован из **3i** (500 мг, 1.34 ммоль) и метилиодида (0.275 мл, 627 мг, 4.42 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2.5ч. Выход: 462 мг (89%); бесцветные кристаллы; R_f = 0.55 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1); т.пл. 113–115 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.50 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.19–7.09 (м, 7H, Ar-H), 3.55–3.47 (м, 1H, CH), 3.34 (с, 3H, CH₃), 3.00 (с, 3H, CH₃), 2.02 (уш. с, ν_{1/2} = 19.4 Гц, 1H, CH₂), 1.54 (уш. с, ν_{1/2} = 19.4 Гц, 1H, CH₂) м.д.

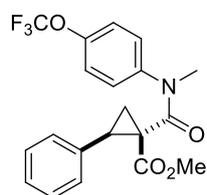
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 167.8 (CO₂Me), 167.1 (CONH), 141.7 (C), 134.7 (C), 132.2 (2×CH), 129.4 (2×CH), 128.8 (2×CH), 127.7 (2×CH), 126.9 (CH), 121.2 (C), 51.5 (CH₃O), 38.7 (C), 38.3 (CH₃N), 32.3 (CH), 19.6 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3297, 3064, 3031, 3009, 2975, 2953, 2882, 1736, 1661, 1588, 1487, 1452, 1436, 1418, 1361, 1379, 1300, 1199, 1158, 1108, 1015, 961 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₁₉H₁₉BrNO₃⁺ 388.0543; Найдено 388.0545.

Элементный анализ: С, 58.90; Н, 4.57; N, 3.65. Вычислено (C₁₉H₁₈BrNO₃): С, 58.78; Н, 4.67; N, 3.61.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-{N-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]карбамоил}-2-фенилциклопро-



панкарбоксилат (6j) был синтезирован из **3j** (500 мг, 1.32 ммоль) и метил иодида (0.271 мл, 618 мг, 4.35 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 472 мг (91%); желтое масло; R_f = 0.27 (петролейный эфир : этилацетат; 3:1).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.30–7.11 (м, 9H, Ar-H), 3.57 (уш. с, ν_{1/2} = 20.2 Гц, 1H, CH), 3.41 (с, 3H, CH₃), 2.98 (с, 3H, CH₃), 2.07 (уш. с, ν_{1/2} = 22.1 Гц, 1H, CH₂), 1.58 (уш. с, ν_{1/2} = 20.2 Гц, 1H, CH₂) м.д.

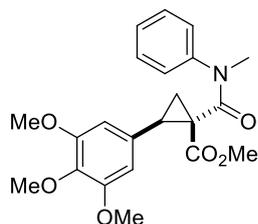
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 168.0 (CO₂Me), 167.3 (CONH), 148.0 (C), 141.3 (C), 134.8 (C), 129.4 (2×CH), 128.9 (2×CH), 127.8 (2×CH), 127.0 (CH), 121.7 (2×CH), 120.2 (q, ¹J_{C,F} = 258 Гц, OCF₃), 51.4 (CH₃O), 38.7 (C), 38.4 (CH₃N), 32.4 (CH), 19.7 (CH₂) м.д.

ИК (тонкий слой): ν = 3063, 3031, 2951, 1737, 1659, 1607, 1508, 1436, 1383, 1363, 1258, 1223, 1156, 1110, 1039, 1017, 966, 922, 858 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₀H₁₉F₃NO₄⁺ 394.1261; Найдено 394.1262.

Элементный анализ: С, 60.87; Н, 4.55; N, 3.49. Вычислено (C₂₀H₁₈F₃NO₄): С, 61.07; Н, 4.61; N, 3.56.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-метил-*N*-фенилкарбамоил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-



карбоксилат (6к) был синтезирован из **3к** (520 мг, 1.35 ммоль) и метил иодида (0.275 мл, 627 мг, 4.42 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 437 мг (81%); бесцветное масло, *R*_f = 0.70 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.33–7.28 (м, 2H, Ar), 7.23–7.19 (м, 1H, Ar), 7.15–7.12 (м, 2H, Ar), 6.29 (с, 2H, Ar), 3.69 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.42 (дд, ³J_{H,H} = 8.9 Гц, ³J_{H,H} = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.29 (с, 3H, CH₃N), 2.96 (с, 3H, CH₃O), 1.89 (дд, ²J_{H,H} = 4.8 Гц, ³J_{H,H} = 7.5 Гц, 1H, CH₂), 1.48 (дд, ²J_{H,H} = 4.8 Гц, ³J_{H,H} = 8.9 Гц, 1H, CH₂) м.д.

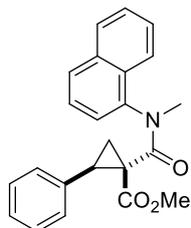
¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 167.8 (CO₂Me), 166.9 (CON), 152.3 (2×C), 142.3 (C), 136.6 (C), 130.7 (C), 129.0 (2×CH), 127.7 (2×CH), 127.6 (CH), 105.6 (2×CH), 60.5 (CH₃O), 55.8 (2×CH₃O), 51.5 (CH₃O), 38.8 (C), 38.3 (CH₃N), 32.4 (CH), 19.9 (CH₂) м.д.

ИК (тонкий слой): ν = 2969, 2950, 2835, 1732, 1649, 1589, 1510, 1452, 1382, 1373, 1313, 1247, 1234, 1120, 1003 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₂H₂₆NO₆⁺ 400.1755; Найдено 400.1755.

Элементный анализ: С, 65.91; Н, 6.20; N, 3.15. Вычислено (C₂₂H₂₅NO₆): С, 66.15; Н, 6.31; N, 3.51.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-метил-*N*-(1-нафтил)карбамоил]-2-фенилциклопропанкарбоксилат



(6l) был синтезирован из **3l** (500 мг, 1.45 ммоль) и метилиодида (0.298 мл, 679 мг, 4.78 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 3ч. Выход: 421 мг (81%); бесцветные кристаллы; *R*_f = 0.42 (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 132–138 °С; смесь ротамеров **A**:**B** = 73:27.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.90–7.70 (м, 3H, **A** + 3H, **B**; Ar), 7.62–7.36 (м, 4H, **A** + 4H, **B**; Ar), 7.17–7.04 (м, 5H, **A** + 5H, **B**; Ar), 3.61 (дд, ³J_{H,H} = 9.2 Гц, ³J_{H,H} = 7.9 Гц, 1H, CH, **A**), 3.50 (с, 3H, CH₃N, **B**), 3.47 (с, 3H, CH₃N, **A**), 3.33 (дд, ³J_{H,H} = 8.9 Гц, ³J_{H,H} = 7.9 Гц, 1H, CH, **B**), 3.12 (с, 3H, CH₃O, **B**), 2.16 (с, 3H, CH₃O, **A**), 2.05 (дд, ²J_{H,H} = 4.9 Гц, ³J_{H,H} = 7.9 Гц, 1H; CH₂, **A**), 1.64 (дд,

$^2J_{\text{H,H}} = 4.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Гц, 1H; CH₂, **A**), 1.33 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, CH₂, **B**), 1.20 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, CH₂, **B**) м.д.

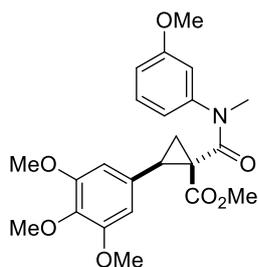
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 169.2$ (CO₂Me, **A**), 168.6 (CO₂Me, **B**), 167.4 (CONH, **B**), 166.2 (CONH, **A**), 138.6 (C, **B**), 138.5 (C, **A**), 135.1 (C, **B**), 135.0 (C, **A**), 134.64 (C, **B**), 134.62 (C, **A**), 130.6 (C, **B**), 129.8 (C, **A**), 129.1 (CH, **B**), 129.0 (CH, **A**), 128.9 (CH, **A**), 128.79 (CH, **B**), 128.76 (2×CH, **A**), 128.5 (2×CH, **B**), 127.7 (2×CH, **B**), 127.6 (2×CH, **A**), 127.1 (CH, **A**), 127.0 (CH, **B**), 126.83 (CH, **B**), 126.75 (CH+CH, **A, B**), 126.7 (CH, **A**), 126.5 (CH, **B**), 126.4 (CH, **A**), 125.4 (CH, **A**), 125.3 (CH, **B**), 123.7 (CH, **A**), 122.5 (CH, **B**), 51.5 (CH₃O, **B**), 50.9 (CH₃O, **A**), 39.3 (C, **B**), 39.2 (C, **A**), 38.6 (CH₃N, **A**), 38.4 (CH₃N, **B**), 32.0 (CH, **A**), 31.1 (CH, **B**), 19.7 (CH₂, **A**), 17.7 (CH₂, **B**) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3062, 2997, 2947, 2841, 1732, 1654, 1596, 1577, 1509, 1434, 1399, 1376, 1357, 1320, 1301, 1196, 1155, 1096, 1077, 965, 928$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₁NKNO₃⁺ 398.1153; Найдено 398.1153.

Элементный анализ: C, 76.84; H, 5.77; N, 3.96. Вычислено (C₂₃H₂₁NO₃): C, 76.86; H, 5.89; N, 3.90.

Метил (1RS,2RS)-1-[N-метил-N-(3-метоксифенил)карбамоил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)-



циклопропанкарбоксилат (6m) был синтезирован из **3m** (1.00 г, 2.41 ммоль) и метилиодида (0.495 мл, 1.13 г, 7.96 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 825 мг (85%); желтое твердое вещество, $R_f = 0.47$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 158–161 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.26$ (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.82 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Гц, 1H, Ar), 6.77 (уш. дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Гц, 1H, Ar), 6.72 (уш. с, 1H, Ar), 6.35 (уш. с, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.46 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, 1H; CH), 3.34 (с, 3H, CH₃), 3.06 (уш. с, 3H, CH₃), 1.96 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, 1H, CH₂), 1.52 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

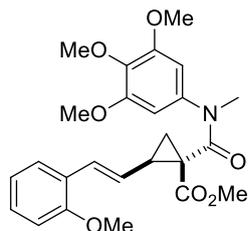
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): $\delta = 167.9$ (CO₂Me), 167.2 (CON), 160.1 (2×C), 152.5 (2×C), 143.6 (C), 130.8 (C), 129.9 (CH), 119.9 (CH), 114.0 (CH), 113.0 (CH), 105.9 (2×CH), 60.7 (CH₃O), 56.0 (2×CH₃O), 55.4 (CH₃O), 51.7 (CH₃O), 39.0 (C), 38.4 (CH₃N), 32.6 (CH), 20.1 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3010, 2951, 2835, 1738, 1647, 1586, 1385, 1306, 1234, 1122, 1041, 1001$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₇⁺ 430.1860; Найдено 430.1861.

Элементный анализ: C, 64.20; H, 6.31; N, 3.26. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₇): C, 64.32; H, 6.34; N, 3.26.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-метил-*N*-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]-2-[(*E*)-2-метоксистирил]циклопропанкарбоксилат (6п) был синтезирован из **3п** (317 мг, 0.72 ммоль) и метилиодида (0.148 мл, 337 мг, 2.37 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 298 мг (91%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.49$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 128–130 °С.



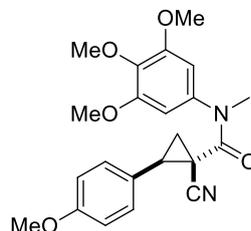
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.24$ (уш. д, $^3J_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.17–7.13 (м, 1H, Ar), 6.84 (д, $^3J_{H,H} = 15.8$ Гц, 1H, CH=), 6.84–6.78 (м, 2H, Ar), 6.46 (с, 2H, Ar), 5.89 (дд, $^3J_{H,H} = 15.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.9$ Гц, 1H, CH=), 3.83 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 3.46 (с, 3H, CH₃), 3.34 (с, 3H, CH₃), 2.78–2.85 (м, 1H, CH), 1.69 (дд, $^2J_{H,H} = 4.9$ Гц, $^3J_{H,H} = 6.3$ Гц, 1H, CH₂), 1.60 (дд, $^2J_{H,H} = 4.9$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.9$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) $\delta = 168.8$ (CO₂Me), 167.7 (CON), 156.3 (C), 153.4 (2×C), 138.4 (C), 137.5 (C), 131.0 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (C), 125.4 (CH), 120.6 (CH), 110.7 (CH), 105.0 (2×CH), 60.7 (CH₃O), 56.2 (2×CH₃O), 55.2 (CH₃O), 51.8 (CH₃O), 38.5 (CH₃N), 37.6 (C), 32.6 (CH), 22.8 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3000, 2938, 2838, 2590, 2483, 2250, 2134, 2015, 1779, 1705, 1666, 1605, 1548, 1508, 1454, 1414, 1337, 1243, 1129, 1008$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H^+$] Вычислено C₂₅H₃₀NO₇⁺: 456.2017; Найдено 456.2013.

(1*RS*,2*SR*)-*N*-метил-2-(4-метоксифенил)-*N*-(3,4,5-триметоксифенил)-1-цианоциклопропанкарбоксамид (6о) был синтезирован из **3о** (600 мг, 1.57 ммоль) и метил иодида (0.323 мл, 735 мг, 5.18 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 597 мг (96%); желтое твердое вещество, $R_f = 0.44$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 113–115 °С.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.07$ –7.01 (м, 2H, Ar), 6.83–6.79 (м, 2H, Ar), 6.48 (с, 2H, Ar), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.74 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.34 (с, 3H, CH₃N), 2.99 (дд, $^3J_{H,H} = 9.4$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.7$ Гц, 1H, CH), 2.26 (дд, $^2J_{H,H} = 5.3$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.4$ Гц, 1H, CH₂), 1.79 (дд, $^2J_{H,H} = 5.3$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.7$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

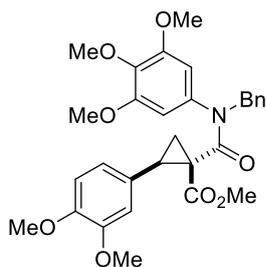
¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): $\delta = 164.7$ (CON), 159.5 (C), 154.0 (2×C), 142.6 (C), 137.8 (C), 129.2 (2×CH), 125.5 (C), 116.9 (CN), 114.0 (2×CH), 105.6 (2×CH), 61.1 (CH₃O), 56.4 (2×CH₃O), 55.3 (CH₃O), 39.7 (CH₃N), 34.3 (C), 23.6 (CH), 22.8 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3007, 2962, 2840, 2240, 1651, 1595, 1518, 1464, 1424, 1387, 1340, 1251, 1184, 1130, 1024$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+NH_4^+$] Вычислено C₂₂H₂₈N₃O₅⁺ 414.2023; Найдено 414.2023.

Элементный анализ: С, 66.64; Н, 6.09; N, 7.00. Вычислено (C₂₂H₂₄N₂O₅): С, 66.65; Н, 6.10; N, 7.07.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-бензил-*N*-(3,4,5-триметоксифенил)карбамоил]-2-(3,4-диметоксифенил)циклопропанкарбоксилат (6р)



был синтезирован из **3а** (500 мг, 1.12 ммоль) и бензилхлорида (0.193 мл, 212 мг, 1.68 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 3ч. Выход: 457 мг (76%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.30$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 50–52 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.33$ – 7.24 (м, 5H, Ar), 6.72 (д, $^4J_{H,H} = 1.6$ Гц, 1H, Ar), 6.70 (уш. д, $^3J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.65 (д, $^3J_{H,H} = 8.1$ Гц, $^4J_{H,H} = 1.6$ Гц, 1H, Ar), 6.20 (с, 2H, Ar), 5.00 (д, $^2J_{H,H} = 14.4$ Гц, 1H, CH₂), 4.85 (д, $^2J_{H,H} = 14.4$ Гц, 1H, CH₂), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.66 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.47 (дд, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, CH), 3.06 (с, 3H, CH₃O), 1.95 (дд, $^2J_{H,H} = 4.9$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, CH₂), 1.47 (дд, $^2J_{H,H} = 4.9$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

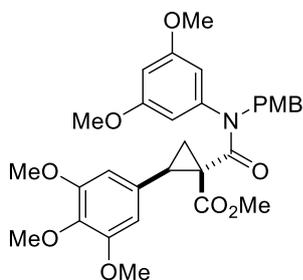
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 168.1$ (CO₂Me), 167.4 (CONH), 152.9 (2×C), 148.2 (C), 147.9 (C), 137.7 (C), 137.4 (C), 136.3 (C), 128.5 (2×CH), 128.3 (2×CH), 127.4 (C), 127.3 (CH), 120.8 (CH), 112.1 (CH), 110.3 (CH), 106.4 (2×CH), 60.9 (CH₃O), 56.0 (2×CH₃O), 55.8 (CH₃O), 55.6 (CH₃O), 54.0 (CH₂), 51.5 (CH₃O), 39.0 (C), 32.2 (CH), 19.9 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3063, 2942, 2836, 1737, 1716, 1653, 1592, 1455, 1325, 1234, 1126, 1028, 703$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₃₀H₃₄NO₈⁺ 536.2279; Найдено 536.2288.

Элементный анализ: С, 67.19; Н, 6.08; N, 2.57. Вычислено (C₃₀H₃₃NO₈): С, 67.28; Н, 6.21; N, 2.62.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[*N*-(3,5-диметоксифенил)-*N*-(4-метоксибензил)карбамоил]-2-(3,4,5-три-



метоксифенил)циклопропанкарбоксилат (6q) был синтезирован из **3h** (830 мг, 1.86 ммоль) и *n*-метоксибензилбромид (0.40 мл, 561 мг, 2.79 ммоль), используя **Общую методику D**. Время реакции 2ч. Выход: 900 мг (86%); бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.40$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 131–133 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.18$ (уш. д, $^3J_{H,H} = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (уш. д, $^3J_{H,H} = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.38 (с, 2H, Ar), 6.35 (т, $^4J_{H,H} = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 6.15 (д, $^4J_{H,H} = 2.0$ Гц, 2H, Ar), 4.90 (д, $^2J_{H,H} = 14.5$ Гц, 1H, CH₂), 4.85 (д, $^2J_{H,H} = 14.5$ Гц, 1H, CH₂), 3.78 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.771 (с, 3H, CH₃O), 3.769 (с, 3H, CH₃O), 3.68 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.46 (дд, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, CH), 3.14 (с, 3H, CH₃O), 1.95 (дд, $^2J_{H,H} = 5.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, CH₂), 1.48 (дд, $^2J_{H,H} = 5.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, 1H, CH₂) м.д.

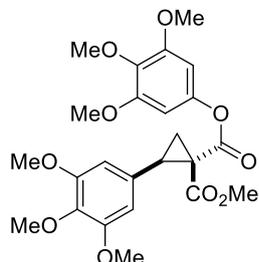
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 167.7$ (CO₂Me), 167.2 (CON), 160.7 (2×C), 158.8 (C), 152.5 (2×C), 142.4 (C), 136.9 (C), 130.8 (C), 129.7 (2×CH), 129.4 (CH), 113.6 (2×CH), 107.3 (2×CH), 105.9 (2×CH), 99.6 (CH), 60.6 (CH₃O), 55.9 (2×CH₃O), 55.1 (CH₃O), 55.0 (2×CH₃O), 53.4 (CH₂Ar), 51.6 (CH₃O), 39.2 (C), 32.6 (CH), 20.1 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3003, 2914, 2839, 1734, 1643, 1606, 1591, 1510, 1431, 1402, 1331, 1302, 1240, 1156, 1124, 1063, 1026, 1001 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: $m/z [M+H]^+$ Вычислено $C_{31}H_{36}NO_9^+$ 566.2385; Найдено 566.2379.

Элементный анализ: С, 65.92; Н, 6.18; N, 2.45. Вычислено ($C_{31}H_{35}NO_9$): С, 65.83; Н, 6.24; N, 2.48.

Метил 3,4,5-триметоксифенил (1*RS*,2*SR*)-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-ди-



карбоксилат (6r). К 0.1 М раствору монометилового эфира 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (1.00 г, 3.22 ммоль) в дихлорметане (799 мг, 3.9 ммоль) добавили ДМАП (118 мг, 1.0 ммоль), и 3,4,5-триметоксифенол (712 мг, 3.9 ммоль) при перемешивании в инертной атмосфере. На следующий день реакционную смесь отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением целевого продукта. Выход: 1.00 г (65%); бесцветное твердое вещество; т.пл. 103–105 °С; $R_f = 0.77$ (петролейный эфир: этилацетат; 2:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 6.46\text{--}6.44$ (м, 2H, Ar), 6.39–6.37 (м, 2H, Ar), 3.83 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.82 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.80 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.49 (с, 3H, CH_3O), 3.31–3.26 (м, 1H, CH), 2.29–2.25 (м, 1H, CH_2), 1.89–1.85 (м, 1H, CH_2) м.д.

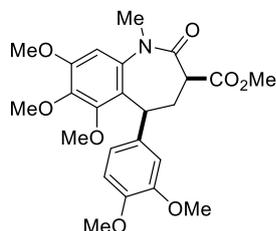
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 168.4$ (CO_2Me), 166.6 (CO), 153.4 ($2 \times \text{C}$), 152.9 ($2 \times \text{C}$), 146.5 (C), 137.4 (C), 135.9 (C), 129.8 (C), 105.5 ($2 \times \text{CH}$), 98.9 ($2 \times \text{CH}$), 60.8 (CH_3O), 60.7 (CH_3O), 56.1 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 56.0 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 52.5 (CH_3O), 37.2 (C), 33.2 (CH), 20.2 (CH_2) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 2987, 2945, 2842, 1731, 1614, 1589, 1503, 1453, 1416, 1377, 1270, 1245, 1216, 1127, 1001, 958, 910, 858, 843, 802 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: $m/z [M+H]^+$ Вычислено $C_{24}H_{29}O_{10}^+$ 477.1755; Найдено 477.1751.

Элементный анализ: С, 60.62; Н, 6.15. Вычислено ($C_{24}H_{28}O_{10}$): С, 60.50; Н, 5.92.

Метил (3*RS*,5*RS*)-5-(3,4-диметоксифенил)-6,7,8-триметокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетра-



гидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7а) был получен из циклопропана **6а** (100 мг, 0.22 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl_4 в качестве кислоты Льюиса. Выход: 74 мг (74%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.39$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 125–127 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 6.78$ (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 6.71 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.69 (уш. с, 1H, Ar), 6.45 (уш. с, 1H, Ar), 4.83 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, 1H, C_5H), 3.98 (с, 3H, CH_3O), 3.95 (с, 3H, CH_3O), 3.86 (с, 3H, CH_3O), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.54 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 11.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, C_3H), 3.38 (уш. дд, $^2J_{\text{H,H}} = 15.1$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 11.9$ Гц, 1H, C_4H_2), 2.55 (с, 3H, CH_3N), 2.47 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 15.1$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, C_4H_2) м.д.

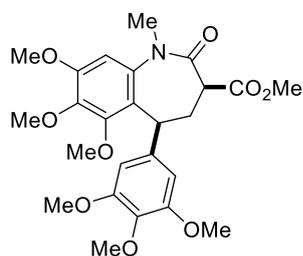
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 169.1 (CO₂Me), 167.8 (C₍₂₎O), 151.5 (C), 150.2 (C), 147.5 (C), 146.1 (C), 139.6 (C), 137.0 (C), 134.1 (C), 125.4 (C), 117.7 (CH), 110.0 (CH), 109.4 (CH), 103.7 (CH), 60.8 (CH₃O), 60.0 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 54.9 (CH₃O), 54.8 (CH₃O), 51.3 (CH₃O), 46.9 (C₍₃₎H), 33.9 (CH₃N), 33.4 (C₍₅₎H), 31.3 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3469, 3097, 2997, 2949, 2841, 1744, 1655, 1590, 1519, 1458, 1413, 1352, 1268, 1230, 1115, 1031, 1005, 917, 882 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966; Найдено 460.1975.

Элементный анализ: С, 62.77; Н, 6.44; N, 3.18. Вычислено (C₂₄H₂₉NO₈): С, 62.73; Н, 6.36; N, 3.05.

Метил (3*RS*,5*RS*)-1-метил-6,7,8-триметокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетра-



гидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7b) был получен из циклопропана **6b** (100 мг, 0.2 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Время реакции: 2ч. Выход: 85 мг (85%). Бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.58 (петролейный эфир : этилацетат; 1:3); т.пл. 162–164 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.45 (с, 1H, C₍₉₎H, Ar), 6.39 (с, 2H, Ar), 4.81 (дд, ³*J*_{H,H} = 7.9 Гц, ³*J*_{H,H} = 2.5 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.99 (с, 3H, CH₃O), 3.94 (с, 3H, CH₃O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.53 (дд, ³*J*_{H,H} = 12.1 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.33 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.9 Гц, ³*J*_{H,H} = 12.1 Гц, ³*J*_{H,H} = 2.5 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.58 (с, 3H, CH₃N), 2.47 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.9 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.9 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

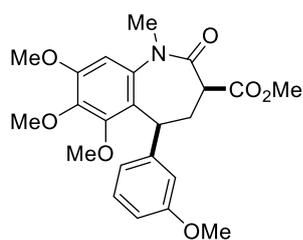
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.0 (CO₂Me), 168.8 (C₍₂₎O), 152.8 (C_{(3'}), C_(5')), 152.6 (C₍₈₎), 151.1 (C₍₆₎), 140.6 (C₍₇₎), 138.2 (C_(1')), 137.9 (C_(9a)), 136.2 (C_(4')), 126.2 (C_(5a)), 104.7 (C₍₉₎H), 104.2 (C_(2')H + C_(6')H), 61.8 (CH₃O), 60.9 (CH₃O), 60.8 (CH₃O), 56.2 (2×CH₃O), 56.1 (CH₃O), 52.3 (CH₃O), 47.9 (C₍₃₎H), 34.9 (CH₃N + C₍₅₎H), 32.4 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2991, 2951, 2931, 2839, 1749, 1653, 1591, 1510, 1446, 1325, 1255, 1194, 1153, 1132, 1119, 1009 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₅H₃₂NO₉⁺ 490.2072; Найдено 490.2077.

Элементный анализ: С, 60.96; Н, 6.44; N, 2.94. Вычислено (C₂₅H₃₁NO₉): С, 61.34; Н, 6.38; N, 2.86.

Метил (3*RS*,5*RS*)-1-метил-6,7,8-триметокси-5-(3-метоксифенил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-



1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7c) был получен из циклопропана **6c** (100 мг, 0.23 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Выход: 92 мг (92%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.27 (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 184–185 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.15 (дд, ³*J*_{H,H} = 8.1 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.2 Гц, 1H, Ar-H), 6.73 (д, ³*J*_{H,H} = 8.1 Гц, 1H, Ar), 6.68 (уш. с, 1H, Ar), 6.67 (дд, ³*J*_{H,H} = 7.2 Гц, ⁴*J*_{H,H} = 2.0 Гц,

1H, Ar), 6.43 (с, 1H, Ar), 4.81 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, C_{(5)H}), 3.95 (с, 3H, CH₃O), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.74 (с, 3H, CH₃O), 3.50 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 11.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, 1H, C_{(3)H}), 3.39 (уш. дд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 11.9$ Гц, 1H, C_{(4)H₂}), 2.50 (с, 3H, CH₃N), 2.44 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, C_{(4)H₂}) м.д.

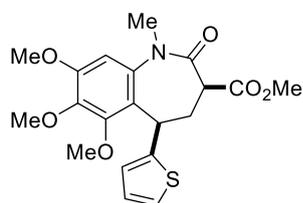
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 170.0$ (CO₂Me), 168.6 (C_{(2)O}), 159.4 (C), 152.6 (C), 151.3 (C), 144.2 (C), 140.6 (C), 137.9 (C), 129.0 (C), 126.2 (CH), 118.9 (CH), 112.6 (CH), 111.2 (CH), 104.6 (CH), 61.7 (CH₃O), 60.9 (CH₃O), 56.1 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 47.8 (C_{(3)H}), 34.8 (CH₃N), 34.6 (C_{(5)H}), 32.1 (C_{(4)H₂}) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3003, 2952, 2836, 1732, 1661, 1599, 1493, 1247, 1110, 1059, 1000, 749$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₇⁺ 430.1860; Найдено 430.1864.

Элементный анализ: C, 64.35; H, 6.40; N, 3.23. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₇): C, 64.32; H, 6.34; N, 3.26.

Метил (3RS,5SR)-1-метил-6,7,8-триметокси-2-оксо-5-(тиофен-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-



бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7d) был получен из циклопропана **6d** (100 мг, 0.25 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Выход: 76 мг (76%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.46$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 213–215 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.02$ (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Гц, 1H, Th), 6.88 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Гц, 1H, Th), 6.86 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Гц, 1H, Th), 6.47 (с, 1H, Ar), 4.83 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, C_{(5)H}), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 3.90 (с, 3H, CH₃O), 3.85 (с, 3H, CH₃O), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 3.50 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 12.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, 1H, C_{(3)H}), 3.27 (уш. дд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 12.2$ Гц, 1H, C_{(4)H₂}), 2.66 (с, 3H, CH₃N), 2.47 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, 1H, C_{(4)H₂}) м.д.

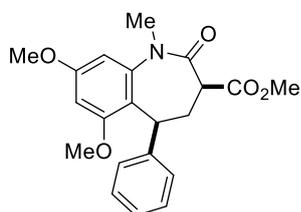
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 169.7$ (CO₂Me), 168.4 (C_{(2)O}), 152.8 (C), 150.8 (C), 148.2 (C), 140.4 (C), 138.2 (C), 126.6 (CH), 125.0 (C), 123.1 (CH), 122.8 (CH), 104.6 (CH), 61.9 (CH₃O), 60.8 (CH₃O), 56.0 (CH₃O), 52.1 (CH₃O), 47.6 (C_{(3)H}), 34.7 (C_{(5)H}) + CH₃N), 32.0 (C_{(4)H₂}) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3055, 3010, 2983, 2938, 2840, 1745, 1659, 1597, 1492, 1454, 1412, 1353, 1210, 1112, 1000, 912, 803$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₀H₂₄NO₆S⁺ 406.1319; Найдено 406.1319.

Элементный анализ: C, 59.39; H, 5.62; N, 3.55. Вычислено (C₂₀H₂₃NO₆S): C, 59.24; H, 5.72; N, 3.45.

Метил (3RS,5RS)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7e) был получен из циклопропана **6e** (100 мг, 0.27



ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Выход: 70 мг (70%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.75$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 164–166 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.24–7.21 (м, 2H, Ph), 7.13–7.09 (м, 3H, Ph), 6.40 (д, ⁴J_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 6.24 (д, ⁴J_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 4.95 (уш. д, ³J_{H,H} = 7.9 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.89 (с, 3H, CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 3.54 (дд, ³J_{H,H} = 11.9 Гц, ³J_{H,H} = 8.1 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.41 (дд, ²J_{H,H} = 14.8 Гц, ³J_{H,H} = 11.9 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.48 (с, 3H, CH₃N), 2.47 (ддд, ²J_{H,H} = 14.8 Гц, ³J_{H,H} = 8.1 Гц, ³J = 7.9 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

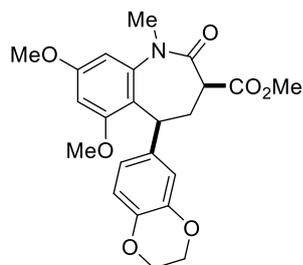
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.1 (CO₂Me), 168.8 (C₍₂₎O), 159.6 (C), 157.8 (C), 143.9 (C), 142.9 (C), 128.0 (2×CH), 126.3 (2×CH), 125.6 (CH), 121.2 (C), 101.6 (CH), 96.4 (CH), 56.0 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 48.0 (C₍₃₎H), 34.4 (CH₃N), 33.4 (C₍₅₎H), 31.4 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3296, 3089, 3052, 3017, 2979, 2947, 2845, 1754, 1737, 1657, 1606, 1588, 1455, 1387, 1361, 1344, 1280, 1242, 1172, 1136, 1098, 1045, 874 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₁H₂₄NO₅⁺ 370.1649; Найдено 370.1653.

Элементный анализ: С, 68.20; Н, 6.05; N, 3.66. Вычислено (C₂₁H₂₃NO₅): С, 68.28; Н, 6.28; N, 3.79.

Метил (3RS,5RS)-5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-



2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[b]азепин-3-карбоксилат (7f) был синтезирован из циклопропана **6f** (200 мг, 0.47 ммоль) по **Общей методике В**, используя Sc(OTf)₃ (23 мг, 47 μмол) в качестве кислоты Льюиса. Время реакции: 2ч. Выход: 176 мг (88%); бесцветное твердое вещество; R_f = 0.55 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 103–104 °С.

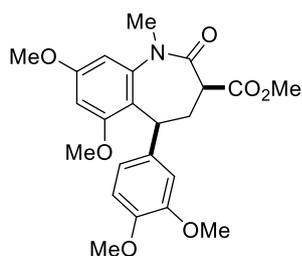
¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ = 6.72 (д, ³J_{H,H} = 8.4 Гц, 1H, Ar), 6.63 (дд, ³J_{H,H} = 8.4 Гц, ⁴J = 1.8 Гц, 1H, Ar), 6.56 (д, ⁴J_{H,H} = 1.8 Гц, 1H, Ar), 6.42 (д, ⁴J_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 6.26 (д, ⁴J_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 4.83 (дд, ³J_{H,H} = 8.7 Гц, ³J_{H,H} = 2.7 Гц, 1H, C₍₅₎H), 4.17 (с, 4H, 2×CH₂O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.74 (с, 3H, CH₃O), 3.50 (дд, ³J_{H,H} = 11.3 Гц, ³J_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.26 (ддд, ²J_{H,H} = 14.8 Гц, ³J_{H,H} = 11.3 Гц, ³J_{H,H} = 2.7 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.62 (с, 3H, CH₃N), 2.43 (ддд, ²J_{H,H} = 14.8 Гц, ³J_{H,H} = 8.7 Гц, ³J_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ = 170.0 (CO₂Me), 168.7 (CO), 159.6 (C), 157.7 (C), 143.9 (C), 142.9 (C), 141.3 (C), 136.3 (C), 120.7 (C), 119.0 (CH), 116.4 (CH), 115.5 (CH), 101.6 (CH), 96.4 (CH), 64.22 (CH₂O), 64.18 (CH₂O), 55.9 (CH₃O), 55.3 (CH₃O), 52.1 (CH₃O), 47.9 (CH), 34.6 (CH₃N), 32.7 (CH), 31.9 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2945, 2877, 2843, 1743, 1662, 1604, 1587, 1506, 1458, 1425, 1387, 1311, 1284, 1254, 1200, 1097, 1047, 1018 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₆NO₇⁺ 428.1704; Найдено 428.1701.

Метил (3*RS*,5*RS*)-5-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-



1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7*g*) был синтезирован из циклопропана **6g** (200 мг, 0.47 ммоль) по **Общей методике В**, используя Sc(OTf)₃ (23 мг, 47 μмол) в качестве кислоты Льюиса. Время реакции: 2ч. Выход: 172 мг (86%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.56 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 153–154 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.73–6.70 (м, 1H, Ar), 6.66–6.62 (м, 2H, Ar), 6.42 (д, ⁴*J* = 2.3 Гц, 1H, C₍₇₎H), 6.23 (д, ⁴*J*_{H,H} = 2.3 Гц, 1H, C₍₉₎H), 4.91 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.1 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.87 (с, 3H, CH₃O), 3.784 (с, 3H, CH₃O), 3.781 (с, 3H, CH₃O), 3.775 (с, 3H, CH₃O), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 3.54 (дд, ³*J*_{H,H} = 11.8 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.28 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.7 Гц, ³*J*_{H,H} = 11.8 Гц, ³*J*_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.52 (с, 3H, CH₃N), 2.43 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.7 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.5 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

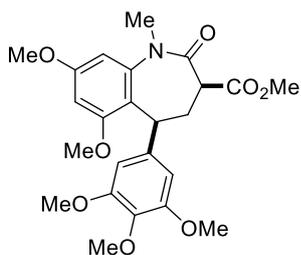
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.1 (CO₂Me), 168.8 (C₍₂₎O), 159.5 (C), 157.6 (C), 148.3 (C), 146.8 (C), 143.9 (C), 135.5 (C), 121.1 (C), 118.5 (CH), 110.8 (CH), 110.1 (CH), 101.6 (CH), 96.4 (CH), 56.0 (CH₃O), 55.8 (CH₃O), 55.7 (CH₃O), 55.3 (CH₃O), 52.1 (CH₃O), 47.9 (C₍₃₎H), 34.6 (CH₃N), 32.8 (C₍₅₎H), 31.8 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3007, 2955, 2837, 1739, 1649, 1595, 1518, 1469, 1440, 1411, 1387, 1336, 1311, 1268, 1227, 1197, 1163, 1135, 1101, 1062, 1043, 1026, 969, 939, 848, 818, 762, 710 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₇⁺ 430.1860; Найдено 430.1854.

Элементный анализ: С, 64.63; Н, 6.27; N, 3.33. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₇): С, 64.32; Н, 6.34; N, 3.26.

Метил (3*RS*,5*RS*)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетра-



гидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7*h*) был получен из циклопропана **6h** (600 мг, 1.31 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Выход: 432 мг (72%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.63 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 168–169 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.45 (д, ⁴*J*_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 6.33 (уш.д, ⁴*J*_{H,H} = 0.8 Гц, 2H, Ar), 6.27 (д, ⁴*J*_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 4.91 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.0 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.92 (с, 3H, CH₃O), 3.83 (с, 3H, CH₃O), 3.801 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.796 (с, 3H, CH₃O), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 3.54 (дд, ³*J*_{H,H} = 11.9 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.28 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.7 Гц, ³*J*_{H,H} = 11.9 Гц, ³*J*_{H,H} = 0.8 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.61 (с, 3H, CH₃N), 2.45 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.7 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.0 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

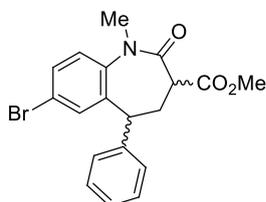
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.0 (CO₂Me), 168.9 (C₍₂₎O), 159.6 (C), 157.7 (C), 152.8 (2×C), 143.9 (C), 138.8 (C), 136.2 (C), 121.1 (C), 104.2 (2×CH), 101.9 (CH), 96.7 (CH), 60.8 (CH₃O), 56.2

(2×CH₃O), 56.1 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 48.0 (C₍₃₎H), 34.7 (CH₃N), 33.6 (C₍₅₎H), 32.1 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3001, 2939, 2838, 1744, 1657, 1590, 1462, 1357, 1242, 1197, 1131, 1095, 1005 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: $m/z [M+H]^+$ Вычислено C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966; Найдено 460.1959.

Метил 7-бromo-1-метил-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[b]азепин-3-карбокси-



лат был получен из циклопропана **6i** (200 мг, 0.52 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Продукт выделен в виде смеси (**3RS,5RS**)-**7i** и (**3RS,5SR**)-**8i** в соотношении 72:28 (**А:В**). Выход: 166 мг (83%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.67$ (петролейный эфир :

этилацетат; 1:1), т.пл. 136–138 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 303 К): $\delta = 7.80$ (уш. с, $\nu_{1/2} = 28$ Гц, 1H, Ar, **В**), 7.59–7.15 (м, 7H, Ar, **А + 5H**, Ar, **В**), 7.04 (уш.с, $\nu_{1/2} = 29$ Гц, 1H, Ar, **В**), 6.71 (уш.с, $\nu_{1/2} = 26$ Гц, 1H, Ar, **А**), 6.56 (уш.с, $\nu_{1/2} = 26$ Гц, 1H, Ar, **В**), 4.35 (уш.с, $\nu_{1/2} = 18$ Гц, 1H, CH, **В**), 4.26 (дд, $^3J_{H,H} = 12.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 1H, CH, **А**), 3.60 (с, 3H, CH₃O, **А + 3H**, CH₃O, **В**), 3.48–3.43 (м, 1H, CH, **В**), 3.45 (дд, $^3J_{H,H} = 12.6$ Гц, $^3J_{H,H} = 7.6$ Гц, 1H, CH, **А**), 3.31 (с, 3H, CH₃N, **А + 3H**, CH₃N, **В**), 2.76–2.67 (м, 1H, CH₂, **А**), 2.66–2.54 (м, 1H, CH₂, **А + 1H**, CH₂, **В**), 2.48–2.37 (м, 1H, CH₂, **В**) м.д.

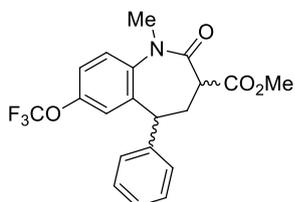
¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆, 298 К) of **2i**: $\delta = 169.0$ (CO₂Me), 168.3 (CO), 141.2 (C), 140.2 (C), 139.4 (C), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (2×CH), 128.7 (2×CH), 127.4 (CH), 125.5 (CH), 118.8 (C), 51.8 (CH₃O), 48.1 (CH), 42.5 (CH), 35.7 (CH₂), 35.0 (CH₃N) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3060, 3029, 2958, 1746, 1667, 1588, 1480, 1454, 1435, 1407, 1376, 1301, 1250, 1204, 1156, 1108, 1056, 884, 822 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: $m/z [M+H]^+$ Вычислено C₁₉H₁₉BrNO₃⁺ 388.0543; Найдено 388.0541.

Элементный анализ: С, 58.79; Н, 4.49; N, 3.52. Вычислено (C₁₉H₁₈BrNO₃): С, 58.78; Н, 4.67; N, 3.61.

Метил 1-метил-2-оксо-5-фенил-7-трифторметокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[b]азепин-3-



карбоксилат был получен из циклопропана **6j** (200 мг, 0.51 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Продукт выделен в виде смеси (**3RS,5RS**)-**7j** и (**3RS,5SR**)-**8j** в соотношении 75:25 (**А:В**). Выход: 148 мг (74%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.47$

(петролейный эфир : этилацетат; 2:1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 363 К): $\delta = 7.54$ (уш. д, $^3J = 8.7$ Гц, 1H, Ar, **А**), 7.44–7.32 (м, 4H, Ar, **А + 6H**, Ar, **В**), 7.30–7.23 (м, 2H, Ar, **А + 2H**, Ar, **В**), 6.58 (уш. с, 1H, Ar, **А**), 4.43–4.39 (м, 1H, CH, **В**), 4.34–4.30 (м, 1H, CH, **А**), 3.61 (с, 3H, CH₃O, **А**), 3.49–3.45 (м, 1H, CH, **А + 1H**, CH, **В**), 3.43 (с,

3H, CH₃O, **B**), 3.33 (с, 3H, CH₃N, **A**), 3.16–3.05 (м, 1H, CH₂, **B**), 3.06 (с, 3H, CH₃N, **B**), 2.75–2.70 (м, 2H, CH₂, **A**), 2.66–2.59 (м, 1H; CH₂, **B**) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆, 363 К): δ = 168.7 (CO₂Me, **B**), 168.5 (CO₂Me, **A**), 167.9 (CO, **A**), 167.5 (CO, **B**), 145.8 (C, **A** + C, **B**), 140.51 (C, **A**), 140.47 (C, **B**), 140.3 (C, **B**), 140.2 (C, **B**), 140.0 (C, **A**), 130.1 (C, **A**), 128.24 (2×CH, **A**), 128.17 (2×CH, **A**), 128.0 (2×CH, **B**), 127.43 (CH, **B**), 127.37 (CH, **B**), 126.9 (CH, **A**), 126.4 (CH, **B**), 125.5 (CH, **B**), 124.7 (CH, **A**), 119.7 (q, ¹J = 253 Гц, CF₃, **B**), 119.6 (q, ¹J = 253 Гц, CF₃, **A**), 119.5 (2×CH, **B**), 119.3 (CH, **A**), 119.2 (CH, **A**), 51.2 (CH₃O, **A** + CH₃O, **B**), 48.9 (CH, **B**), 48.0 (CH, **A**), 42.7 (CH, **B**), 42.5 (CH, **A**), 35.3 (CH₂, **A**), 34.5 (CH₃N, **A**), 34.3 (CH₂, **B**), 33.6 (CH₃N, **B**) м.д.

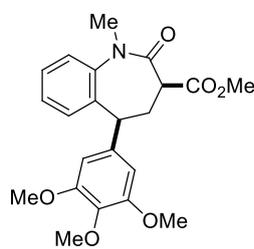
ИК (KBr): ν = 3064, 3031, 2952, 2894, 1747, 1667, 1496, 1381, 1256, 1221, 1155, 994, 885, 829 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₀H₁₉F₃NO₄⁺ 394.1261; Найдено 394.1246.

Элементный анализ: С, 61.18; Н, 4.59; N, 3.43. Вычислено (C₂₀H₁₈F₃NO₄): С, 61.07; Н, 4.61; N, 3.56.

Метил 1-метил-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[б]азепин-3-карбоксилат был получен из циклопропана **6к** (570 мг, 1.42 ммоль) по **Общей методике В**, используя ВF₃·Et₂O в качестве кислоты Льюиса. Продукт выделен в виде смеси (**3RS,5RS**)-**7к** и (**3RS,5SR**)-**8к** в соотношении 57:43. Выход: 332 мг (58%).

Метил (3RS,5RS)-1-метил-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[б]-азепин-3-карбоксилат (7к) был выделен в чистом виде как бесцветное



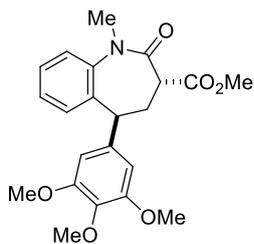
твердое вещество; R_f = 0.57 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1), т.пл. 89–90 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 90 °С): δ = 7.51–7.30 (м, 2H, Ar), 7.27–7.23 (м, 1H, Ar), 7.21–7.12 (м, 1H, Ar), 6.53 (с, 2H, Ar), 4.26 (дд, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, ³J_{H,H} = 7.0 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.75 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.53 (дд, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, ³J_{H,H} = 6.4 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.43 (уш. с, ν_{1/2} = 14.9 Гц, 3H, CH₃N), 3.05–2.99 (м, 1H, C₍₄₎H₂), 2.57 (ддд, ²J_{H,H} = 14.3 Гц, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, ³J_{H,H} = 7.0 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆, 90 °С): δ = 168.8 (CO₂Me), 167.8 (C₍₂₎O), 152.51 (C), 152.46 (2×C), 141.1 (C), 137.7 (C), 136.8 (C), 127.4 (2×CH, Ar), 126.0 (CH), 123.6 (CH), 106.1 (2×CH), 59.7 (CH₃O), 55.9 (2×CH₃O), 51.2 (CH₃O), 48.1 (C₍₃₎H), 43.1 (C₍₅₎H), 34.4 (C₍₄₎H₂ + CH₃N) м.д.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₂H₂₆NO₆⁺ 400.1755; Найдено 400.1759.

Метил (3RS,5SR)-1-метил-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[b]-



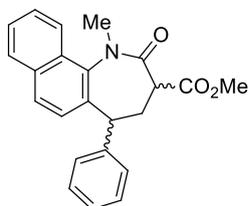
азепин-3-карбоксилат (8k) был выделен в смеси с **7k** в соотношении 60:40.

$R_f = 0.57$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , 90 °C): $\delta = 7.40\text{--}7.37$ (м, 1H, Ar), 7.35–7.30 (м, 1H, Ar), 7.27–7.23 (м, 1H, Ar), 7.21–7.12 (м, 1H, Ar), 6.69 (с, 2H, Ar), 4.23–4.18 (м, 1H, C₍₅₎H), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.74 (с, 3H, CH₃O), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.61 (с, 3H, CH₃O), 3.40 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 10.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.34 (с, 3H, CH₃N), 2.69–2.64 (м, 2H, C₍₄₎H₂) м.д.

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6 , 90 °C): $\delta = 168.7$ (CO₂Me), 168.1 (C₍₂₎O), 152.7 (2×C), 141.5 (C), 137.2 (C), 137.1 (C), 135.3 (C), 127.1 (2×CH), 126.9 (CH), 122.7 (CH), 107.0 (2×CH), 59.7 (CH₃O), 56.0 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 51.2 (CH₃O), 48.8 (C₍₃₎H), 43.1 (C₍₅₎H), 36.1 (C₍₄₎H₂), 34.5 (CH₃N) м.д.

Метил 1-метил-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-нафто[1,2-*b*]азепин-3-карбоксилат



был получен из циклопропана **7l** (200 мг, 0.56 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса, в виде смеси **(3RS,5RS)-7l** и **(3RS,5SR)-8l** в соотношении 84:16. Выход: 156 мг (78%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.33$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1). ЯМР данные для

(3RS,5RS)-7l приведены ниже.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.94$ (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.67 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.64–7.61 (м, 1H, Ar), 7.56–7.53 (м, 1H, Ar), 7.46 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.39–7.34 (м, 3H, Ar), 6.88 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 4.45 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 13.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Гц, 1H; C₍₅₎H), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.53 (с, 3H, CH₃N), 3.50 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 11.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.09 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 11.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.63 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 13.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 171.4$ (CO₂Me), 169.6 (C₍₂₎O), 139.5 (C), 136.9 (C), 136.3 (C), 133.6 (C), 128.9 (2×CH), 128.7 (2×CH), 128.6 (CH), 128.3 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.5 (CH), 123.2 (CH), 52.3 (CH₃O), 48.3 (C₍₃₎H), 43.5 (CH₃N), 37.1 (C₍₅₎H), 36.2 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 2988, 2950, 2681, 2494, 2053, 1750, 1665, 1509, 1449, 1347, 1250, 1199, 1161, 1088, 1033, 983, 914, 823$ см⁻¹.

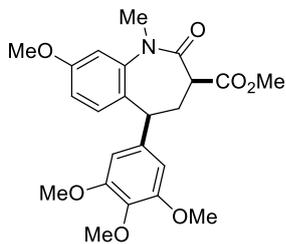
HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₂NO₃⁺ 360.1594; Найдено 360.1589.

Элементный анализ: С, 76.90; Н, 5.69; N, 3.61. Вычислено (C₂₃H₂₁NO₃): С, 76.86; Н, 5.89; N 3.90.

Метил (3RS,5RS)-1-метил-8-метокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[b]азепин-3-карбоксилат (7m) и метил **(3RS,5RS)-1-метил-6-метокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бенз[b]азепин-3-карбоксилат (7m')** были получены

из циклопропана **6m** (200 мг, 0.46 ммоль) по **Общей методике В**, используя $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в качестве кислоты Льюиса. Время реакции: 2 ч.

Метил (3RS,5RS)-1-метил-8-метокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-



1H-бенз[b]азепин-3-карбоксилат (7m). Выход: 80 мг (40%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.48$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 162–164 °С.

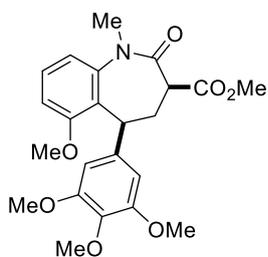
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 6.80$ (д, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Гц, 1H, Ar), 6.76 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 6.67 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Гц, 1H, Ar), 6.49 (с, 2H, Ar), 4.15 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 12.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Гц, 1H, C_5H), 3.89 (с, 3H, CH_3O), 3.86 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 3.50 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 11.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, 1H, C_3H), 3.46 (уш. с, 3H, CH_3N), 2.95 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 11.8$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Гц, 1H, C_4H_2), 2.52 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 12.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, 1H, C_4H_2) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 169.7$ (CO), 169.5 (CO), 159.0 (C), 153.3 ($2 \times \text{C}$), 142.7 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 130.1 (C), 128.5 (CH), 111.7 (CH), 109.1 (CH), 106.1 ($2 \times \text{CH}$), 60.9 (CH_3O), 56.2 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 55.5 (CH_3O), 52.4 (CH_3O), 48.8 (C_3H), 43.0 (C_5H), 37.0 (C_4H_2), 35.4 (CH_3N) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 2995, 2939, 2839, 1747, 1665, 1608, 1590, 1508, 1462, 1422, 1378, 1330, 1251, 1199, 1126, 1101, 1041, 1005 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_7^+$ 430.1860; Найдено 430.1865.

Метил (3RS,5RS)-1-метил-6-метокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-



1H-бенз[b]азепин-3-карбоксилат (7m'). Выход: 62 мг (31%); бесцветное масло; $R_f = 0.40$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

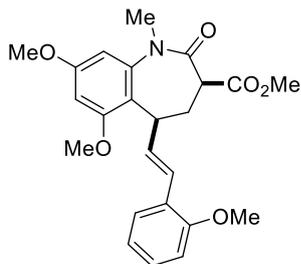
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.75 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.38 (с, 2H, Ar), 5.01 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7$ Гц, 1H, C_5H), 3.94 (с, 3H, CH_3O), 3.792 (с, 3H, CH_3O), 3.787 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.53 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Гц, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, C_3H), 3.32 (уш.дд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Гц, 1H, C_4H_2), 2.60 (с, 3H, CH_3N), 2.49 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, C_4H_2) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 170.1$ (CO_2Me), 168.7 (C_2O), 156.9 (C), 152.8 ($2 \times \text{C}$), 143.5 (C), 138.3 (C), 136.2 (C), 128.5 (C), 128.2 (CH), 117.2 (CH), 108.9 (CH), 104.2 ($2 \times \text{CH}$), 60.8 (CH_3O), 56.2 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 56.1 (CH_3O), 52.2 (CH_3O), 47.9 (C_3H), 34.8 (CH_3N), 31.8 (C_5H), 30.9 (C_4H_2) м.д.

ИК (тонкий слой): $\nu = 2947, 2839, 1747, 1665, 1590, 1509, 1464, 1380, 1330, 1253, 1199, 1126, 1046, 1005 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_7^+$: 430.1860; Найдено 430.1865.

Метил (3*RS*,5*RS*)-6,8-диметокси-5-[(*E*)-2-метоксистирил]-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7*n*) был получен из циклопропана



6*n* (100 мг, 0.22 ммоль) по **Общей методике В**, используя Sc(OTf)₃ (11 мг, 22 μмоль) в качестве кислоты Льюиса. Время реакции: 2ч. Выход: 76 мг (76%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.70 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 172–174 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.28 (дд, ³*J*_{H,H} = 7.7 Гц, ⁴*J*_{H,H} = 1.3 Гц, 1H, Ar), 7.18–7.15 (м, 1H, Ar), 6.89–6.86 (м, 1H, Ar), 6.81 (д, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, Ar), 6.57 (с, 1H, Ar), 6.34 (дд, ³*J*_{H,H} = 16.2 Гц, ⁴*J*_{H,H} = 1.7 Гц, 1H, CH=), 6.34 (дд, ³*J*_{H,H} = 16.2 Гц, ³*J*_{H,H} = 5.4 Гц, 1H, CH=), 4.43–4.39 (м, 1H, C₍₅₎H), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 3.90 (с, 3H, CH₃O), 3.89 (с, 3H, CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.53 (дд, ³*J*_{H,H} = 12.5 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.3 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.19 (с, 3H, CH₃N), 2.90–2.83 (м, 1H, C₍₄₎H₂), 2.54–2.48 (м, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

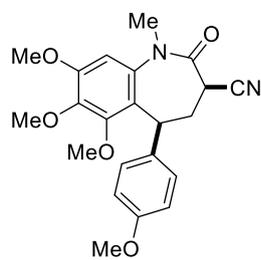
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 169.0 (CO₂Me), 169.1 (C₍₂₎O), 156.4 (2×C), 152.4 (C), 151.3 (C), 140.8 (C), 137.9 (C), 134.1 (CH=), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 125.0 (CH=), 124.9 (C), 120.6 (CH), 110.6 (CH), 104.5 (C(9)H), 61.8 (CH₃O), 60.9 (CH₃O), 56.1 (CH₃O), 55.3 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 47.8 (C₍₃₎H), 36.7 (C₍₄₎H₂), 35.6 (CH₃N), 33.8 (C₍₅₎H) м.д.

ИК (KBr): ν = 3005, 2838, 1748, 1656, 1598, 1488, 1455, 1434, 1387, 1350, 1324, 1246, 1205, 1162, 1112, 1048, 1025, 1005 см⁻¹.

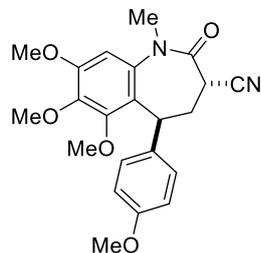
HRMS ESI-TOF: *m/z* [*M*+*H*]⁺ Вычислено C₂₅H₃₀NO₇⁺ 456.2017; Найдено 456.2013.

Элементный анализ: С, 65.57; Н, 6.69; N, 2.81. Вычислено (C₂₅H₂₉NO₇): С, 65.92; Н, 6.42; N, 3.08.

1-Метил-6,7,8-триметокси-5-(4-метоксифенил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбонитрил (7*o*) был получен из циклопропана **1*o*** (200 мг, 0.50 ммоль) по **Общей методике В**, используя BF₃·Et₂O в качестве кислоты Льюиса, при кипячении в 1,2-дихлорэтане в течение 2 ч в виде смеси (**3*RS*,5*SR***)-**7*o*** и (**3*RS*,5*RS***)-**8*o*** в соотношении 62:38 (**A**:**B**). Выход: 152 мг (76 %); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.46 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 213–215 °С.



¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) для (**3*RS*,5*SR***)-**7*o***: δ = 7.03 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.83 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.46 (с, 1H, Ar), 4.89 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, CH), 4.01 (с, 3H, CH₃O), 3.98 (с, 3H, CH₃O), 3.89 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.69 (дд, ³*J*_{H,H} = 12.0 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, CH), 3.30 (уш. дд, ³*J*_{H,H} = 14.1 Гц, ³*J*_{H,H} = 12.0 Гц, 1H, CH₂), 2.76 (ддд, ³*J*_{H,H} = 14.1 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.2 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, CH₂), 2.56 (с, 3H, CH₃N) м.д.



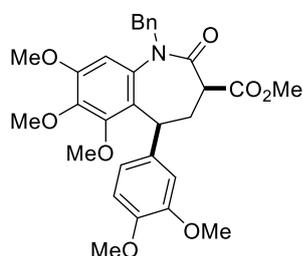
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) для (**3*RS*,5*RS***)-**8*o***: δ = 7.04 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.83 (уш. д, ³*J*_{H,H} = 8.7 Гц, 2H, Ar-H), 6.51 (с, 1H, Ar), 4.76 (уш. с, ν_{1/2} = 13 Гц, 1H, CH), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 3.88 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (уш. с,

$\nu_{1/2} = 9$ Гц, 1H, CH + 3H, CH₃O), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.55–3.43 (м, 1H, CH₂), 3.36–3.19 (м, 1H, CH₂), 2.76 (с, 3H, CH₃N) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) для смеси диастереоизомеров: $\delta = 164.5$ (CO₂Me, А), 164.2 (CO₂Me, В), 157.9 (С, А + С, В), 153.6 (С, В), 153.1 (С, А), 151.7 (С, В), 151.4 (С, А), 141.7 (С, В), 141.0 (С, А), 137.3 (С, В), 137.1 (С, А), 133.3 (С, В), 133.2 (С, А), 127.4 (2×CH, В), 127.2 (2×CH, А), 124.7 (С, А), 124.2 (С, В), 117.0 (CN, А), 116.5 (CN, В), 113.7 (2×CH, А), 113.6 (2×CH, В), 104.6 (CH, А), 104.3 (CH, В), 61.8 (CH₃O, А), 61.3 (CH₃O, В), 61.0 (CH₃O, В), 60.9 (CH₃O, А), 56.1 (CH₃O, А + CH₃O, В), 55.2 (CH₃O, А + CH₃O, В), 35.7 (CH, В), 35.6 (CH, В), 35.22 (CH, А + CH₂, В), 35.15 (CH₃N, А + CH₃N, В), 34.8 (CH, А), 34.5 (CH₂, А) м.д.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₂H₂₅N₂O₅⁺ 397.1758; Найдено 397.1754.

Метил (3RS,5RS)-1-бензил-5-(3,4-диметоксифенил)-6,7,8-триметокси-2-оксо-2,3,4,5-тетра-



гидро-1H-бенз[б]азепин-3-карбоксилат (7p) был получен из циклопропана **бр** (100 мг, 0.19 ммоль) по **Общей методике В**, используя TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Выход: 78 мг (78%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.52$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 55–57 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.29$ – 7.22 (м, 3H, Ph), 7.15 (уш. д, ³J_{H,H} = 7.4 Гц, 2H, Ph), 6.80 (д, ³J = 8.8 Гц, 1H, Ar), 6.76 (уш. с, 1H, Ar), 6.75 (дд, ³J_{H,H} = 8.8 Гц, ⁴J_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 6.12 (с, 1H, Ar), 4.86 (уш. д, ³J_{H,H} = 7.9 Гц, 1H; C₍₅₎H), 4.80 (д, ²J_{H,H} = 15.2 Гц, 1H, CH₂N), 3.97 (с, 3H, CH₃O), 3.90 (с, 3H, CH₃O), 3.85 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.61 (дд, ³J_{H,H} = 12.1 Гц, ³J_{H,H} = 8.1 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.46 (с, 3H, CH₃O), 3.42 (уш. дд, ³J_{H,H} = 14.6 Гц, ³J_{H,H} = 12.1 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.83 (д, ²J_{H,H} = 15.2 Гц, 1H, CH₂N), 2.49 (ддд, ²J_{H,H} = 14.6 Гц, ³J_{H,H} = 8.1 Гц, ³J_{H,H} = 7.9 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

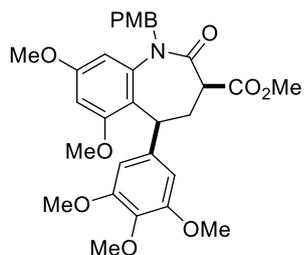
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 170.1$ (CO₂Me), 169.3 (C₍₂₎O), 152.0 (С), 151.1 (С), 148.6 (С), 147.2 (С), 140.7 (С), 138.4 (С), 137.7 (С), 135.1 (С, Ar), 128.5 (2×CH), 127.9 (2×CH), 127.2 (CH), 125.9 (С), 118.8 (CH), 111.0 (CH), 110.5 (CH), 104.9 (CH), 61.8 (CH₃O), 60.9 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 55.8 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 51.6 (CH₂Ph), 48.2 (C₍₃₎H), 34.4 (C₍₅₎H), 32.1 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3063, 2992, 2937, 2936, 1747, 1666, 1596, 1517, 1455, 1254, 1108, 1027, 800$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₃₀H₃₄NO₈⁺ 536.2279; Найдено 536.2287.

Элементный анализ: С, 66.93; Н, 6.25; N, 2.62. Вычислено (C₃₀H₃₃NO₈): С, 66.28; Н, 6.21; N, 2.62.

Метил (3*RS*,5*RS*)-6,8-диметокси-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-



2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (7q) был получен из циклопропана **6q** (300 мг, 0.53 ммоль) по **Общей методике В**, используя Sc(OTf)₃ (26 мг, 53 μмоль) в качестве кислоты Льюиса. Время реакции: 2 ч. Выход: 255 мг (85%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.70 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 172–174 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.02–7.05 (м, 2H; Ar-H), 6.80–6.76 (м, 2H, Ar), 6.43 (с, 2H, Ar), 6.42 (уш. с, 1H, Ar), 6.04 (д, ⁴*J*_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, Ar), 4.94 (дд, ³*J*_{H,H} = 7.9 Гц, ³*J*_{H,H} = 1.7 Гц, 1H, C₍₅₎H), 4.70 (д, ²*J*_{H,H} = 15.1 Гц, 1H, CH₂N), 3.89 (с, 3H, CH₃O), 3.81 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 3.60 (дд, ³*J*_{H,H} = 12.0 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.55 (с, 3H, CH₃O), 3.32 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.8 Гц, ³*J*_{H,H} = 12.0 Гц, ³*J*_{H,H} = 1.7 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 3.14 (д, ²*J*_{H,H} = 15.1 Гц, 1H, CH₂N), 2.47 (ддд, ²*J*_{H,H} = 14.8 Гц, ³*J*_{H,H} = 8.6 Гц, ³*J*_{H,H} = 7.9 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

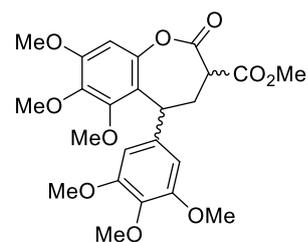
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.1 (CO₂Me), 169.3 (C₍₂₎O), 159.2 (C), 158.6 (C), 157.5 (C), 152.7 (2×C), 143.7 (C), 138.7 (C), 136.1 (C), 130.1 (C), 129.0 (2×CH), 120.6 (C), 113.8 (2×CH), 104.2 (2×CH), 101.6 (CH), 97.0 (CH), 65.7 (CH₃O), 56.1 (2×CH₃O), 56.0 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 55.0 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 51.0 (CH₂Ar), 48.3 (C₍₃₎H), 33.5 (C₍₅₎H), 31.8 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2995, 2952, 2837, 1747, 1734, 1660, 1589, 1510, 1458, 1427, 1330, 1246, 1200, 1124, 1061, 1032, 1014, 1007 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₃₁H₃₆NO₉⁺ 566.2385; Найдено 566.2384.

Элементный анализ: С, 65.81; Н, 6.15; N, 2.51. Вычислено (C₃₁H₃₅NO₉): С, 65.83; Н, 6.24; N, 2.48.

Метил 6,7,8-триметокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидробенз[*b*]оксе-



пин-3-карбоксилат (7r) был получен из циклопропана **6r** (200 мг, 0.42 ммоль) по **Общей методике В**, используя Sc(OTf)₃ (21 мг, 42 μмоль) в качестве кислоты Льюиса. Выход: 60 мг (30%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.56 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1), *dr* 59:41.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.51 (уш.с, 2H, Ar, **В**), 6.44 (уш.с, 1H, Ar, **В**), 6.41 (уш.с, 1H, Ar, **А**), 6.40 (уш.с, 2H, Ar, **А**), 4.81 (дд, ³*J* = 8.8 Гц, ³*J* = 2.0 Гц, 1H, C₍₅₎H, **А**), 4.76 (дд, ³*J* = 8.9 Гц, ³*J* = 4.1 Гц, 1H, C₍₅₎H, **В**), 3.89 (с, 3H, CH₃O, **А**), 3.88 (с, 3H, CH₃O, **В**), 3.85 (с, 6H, 2×CH₃O, **А**), 3.82 (с, 3H, CH₃O, **В**), 3.80 (с, 3H, CH₃O, **В**), 3.794 (с, 3H, CH₃O, **В**), 3.789 (с, 6H, 2×CH₃O, **А**), 3.78 (с, 6H, 2×CH₃O, **В**), 3.77 (с, 6H, 2×CH₃O, **А**), 3.70–3.68 (м, 1H+1H, C₍₃₎H, **А+В**), 3.47 (с, 3H, CH₃O, **В**), 3.19–3.11 (м, 1H+1H, C₍₄₎H, **А, В**), 2.88–2.83 (м, 1H, C₍₄₎H, **В**), 2.66 (ддд, ³*J* = 14.7 Гц, ³*J* = 8.8 Гц, ³*J* = 7.8 Гц, 1H, C₍₄₎H, **А**) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 168.5 (CO, **А**), 167.8 м.д (CO, **В**), 167.7 (CO₂Me, **В**), 167.9 (CO₂Me, **А**), 153.02 (2×C, **В**), 152.99 (2×C, **А**), 152.94 (C, **В**), 152.93 (C, **В**), 151.6 (C, **А**), 151.5 (C, **В**), 146.4

(C, A), 146.0 (C, B), 140.7 (C, B), 140.2 (C, A), 137.6 (C, B), 137.0 (C, A), 136.61 (C, A), 136.56 (C, B), 119.8 (C, B), 119.2 (C, A), 104.4 (CH, B), 104.2 (CH, A), 100.98 (2×CH, B), 100.96 (2×CH, A), 61.7 (CH₃O, A), 61.1 (CH₃O, B), 61.0 (CH₃O, B), 60.9 (CH₃O, A), 60.8 (2×CH₃O+2×CH₃O, A, B), 56.1 (2×CH₃O, B), 56.0 (2×CH₃O, A), 52.7 (CH₃O, A), 52.4 (CH₃O, B), 48.9 (CH, A), 46.8 (CH, B), 35.7 (CH, B), 35.0 (CH, A), 32.5 (CH₂, A), 32.2 (CH₂, B) м.д.

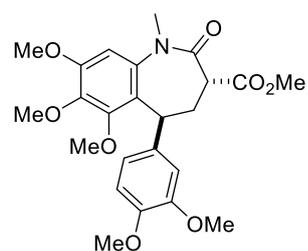
ИК (KBr): $\nu = 3362, 3319, 3087, 2988, 2946, 2842, 2255, 1996, 1731, 1615, 1589, 1503, 1453, 1416, 1377, 1322, 1270, 1207, 1127, 1001, 958, 910, 858 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: $m/z [M+H]^+$ Вычислено C₂₄H₃₀NO₁₀⁺ 477.1755; Найдено 477.1751.

Общая методика E для синтеза *транс*-бенз[*b*]азепин-2-онов 8

К 0.06 М раствору циклопропана **6** в дихлорметане добавили молекулярные сита (4Å), а затем порциями VF₃·Et₂O (1.1 экв.). Реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 1 дня в инертной атмосфере. После этого смесь промывали водным раствором NaHCO₃, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией.

Метил (3*RS*,5*SR*)-5-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6,7,8-триметокси-2-оксо-2,3,4,5-тетра-



гидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (**8a**) был получен из циклопропана **6a** (150 мг, 0.33 ммоль) согласно **Общей методике E**. Выход: 117 мг (78%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 55–57 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.79$ (уш. д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (ддд, $^3J_{H,H} = 8.5$ Гц, $^4J_{H,H} = 2.1$ Гц, $^4J_{H,H} = 0.9$ Гц, 1H, Ar), 6.65 (д, $^4J_{H,H} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.34 (уш. с, 1H, Ar), 4.80 (уш. с, $\nu_{1/2} = 17.0$ Гц, 1H, CH), 3.93 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.85 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.57 (дд, $^3J_{H,H} = 6.0$ Гц, $^3J_{H,H} = 3.1$ Гц, 1H, CH), 3.82 (с, 3H; CH₃O), 3.40 (с, 3H, CH₃O), 3.09–3.05 (м, 2H, CH₂), 2.67 (уш. с, 3H, CH₃N) м.д.

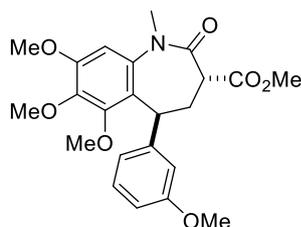
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 169.7$ (CO₂Me), 169.2 (CO), 152.7 (C), 151.3 (C), 148.7 (C), 147.2 (C), 141.2 (C), 137.3 (C), 135.5 (C), 127.0 (C), 118.6 (CH), 110.9 (CH), 110.6 (CH), 104.5 (CH), 61.2 (CH₃O), 61.0 (CH₃O), 56.2 (CH₃O), 56.0 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 52.0 (CH₃O), 50.4 (CH), 35.1 (CH + CH₃N), 31.9 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 2985, 2954, 2921, 2832, 1745, 1659, 1586, 1523, 1457, 1345, 1268, 1196, 1138, 1109, 988 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: $m/z [M+H]^+$ Вычислено C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966; Найдено 460.1970.

Элементный анализ: С, 62.68; Н, 6.45; N, 3.08. Вычислено (C₂₄H₂₉NO₈): С, 62.73; Н, 6.36; N, 3.05.

Метил (3*RS*,5*SR*)-1-метил-6,7,8-триметокси-5-(3-метоксифенил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-



1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (8с) был получен из циклопропана **6с** (100 мг, 0.23 ммоль) согласно **Общей методике Е**. Выход: 89 мг (89%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.60$ (петролейный эфир : этилацетат; 2:1); т.пл. 175–177 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.18\text{--}7.15$ (м, 1H, Ar), 6.73 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.67–6.60 (м, 2H, Ar), 6.31 (уш. с, 1H, Ar), 4.76 (уш. с, $\nu_{1/2} = 15.4$ Гц, 1H, CH), 3.89 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 3.52 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Гц, 1H, CH), 3.37 (с, 3H, CH₃O), 3.10–3.01 (м, 2H, CH₂), 2.62 (с, 3H, CH₃N) м.д.

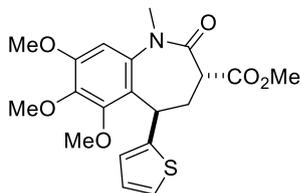
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 169.6$ (CO₂Me), 168.9 (CO), 159.4 (C), 152.7 (C), 151.3 (C), 144.5 (C), 141.1 (C), 137.1 (C), 128.9 (C), 126.6 (CH), 118.9 (CH), 112.8 (CH), 110.9 (CH), 104.4 (CH), 61.1 (CH₃O), 60.9 (CH₃O), 56.1 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 51.9 (CH₃O), 50.2 (CH), 35.5 (CH₃N), 34.8 (CH), 31.6 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3063, 2942, 2836, 1737, 1716, 1653, 1592, 1455, 1325, 1234, 1126, 1028, 703$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₇⁺ 430.1860; Найдено 430.1866.

Элементный анализ: С, 64.20; Н, 6.39; N, 3.24. Вычислено (C₂₃H₂₇NO₇): С, 64.32; Н, 6.34; N, 3.26.

Метил (3*RS*,5*RS*)-1-метил-6,7,8-триметокси-2-оксо-5-(тиофен-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-



бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (8d) был получен из циклопропана **6d** (135 мг, 0.29 ммоль) согласно **Общей методике Е**. Время реакции: 2 д. Выход: 111 мг (82%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.38$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 146–148 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.04$ (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Гц, 1H, C_{(5)H}), 6.90 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Гц, 1H, C_{(4)H}), 6.84 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Гц, 1H, C_{(3)H}), 6.36 (с, 1H; C_{(9)H}), 4.96 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, 1H, C_{(5)H}), 3.94 (с, 3H, CH₃O), 3.91 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.55 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 1.3$ Гц, 1H, C_{(3)H}), 3.36 (с, 3H, CH₃O), 3.16 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 15.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 1.3$ Гц, 1H, C_{(4)H₂}), 3.03 (уш. дд, $^2J_{\text{H,H}} = 15.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Гц, 1H, C_{(4)H₂}), 2.74 (с, 3H, CH₃N) м.д.

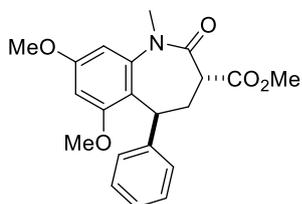
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 169.5$ (CO₂Me), 168.6 (C_{(2)O}), 153.1 (C₍₇₎), 151.0 (C₍₆₎), 148.6 (C_(2')), 141.0 (C₍₈₎), 137.5 (C_(5a)), 126.6 (C_{(4)H}), 125.9 (C_(9a)), 122.9 (C_{(5)H}), 122.8 (C_{(3)H}), 104.6 (C_{(9)H}), 61.5 (CH₃O), 61.0 (CH₃O), 56.1 (CH₃O), 52.0 (CH₃O), 50.2 (C_{(3)H}), 35.0 (CH₃N), 34.3 (C_{(4)H₂}), 32.5 (C_{(5)H}) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3868, 3800, 3711, 3652, 3545, 3097, 2946, 1742, 1651, 1597, 1493, 1358, 1222, 1109, 996$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₀H₂₄NO₆S⁺ 406.1319; Найдено 406.1323.

Элементный анализ: С, 59.21; Н, 5.85; N, 3.40. Вычислено (C₂₀H₂₃NO₆S): С, 59.24; Н, 5.72; N, 3.45.

Метил (3*RS*,5*SR*)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (8e) был получен из циклопропана 6e (100 мг, 0.27



ммоль) согласно **Общей методике Е**. Выход: 73 мг (73%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.40$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 158–160 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.18\text{--}7.15$ (м, 2H, ArH), 7.06–7.03 (м, 3H, Ar), 6.33 (д, ⁴ $J_{H,H} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.07 (д, ⁴ $J_{H,H} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 4.83 (уш. д, ³ $J_{H,H} = 7.2$ Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.71 (с, 3H, CH₃O), 3.49 (дд, ³ $J_{H,H} = 6.9$ Гц, ³ $J_{H,H} = 2.5$ Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.31 (с, 3H, CH₃O), 3.09 (ддд, ² $J_{H,H} = 14.9$ Гц, ³ $J_{H,H} = 6.9$ Гц, ³ $J_{H,H} = 2.3$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 3.04 (ддд, ² $J_{H,H} = 14.9$ Гц, ³ $J_{H,H} = 7.2$ Гц, ³ $J_{H,H} = 2.5$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.50 (с, 3H, CH₃N) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 169.9$ (CO₂Me), 169.1 (CO), 159.8 (C), 158.1 (C), 143.3 (C), 143.2 (C), 128.0 (2×CH), 126.3 (2×CH), 125.6 (CH), 121.6 (C), 101.4 (CH), 96.8 (CH), 56.1 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 52.0 (CH₃O), 50.4 (C₍₃₎H), 34.7 (CH₃N), 34.2 (C₍₅₎H), 30.9 (CH₂) м.д.

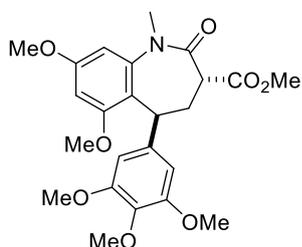
ИК (KBr): $\nu = 3001, 2944, 2843, 1737, 1610, 1661, 1591, 1495, 1454, 1430, 1360, 1253, 1219, 1188, 1121, 1016, 935$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₁H₂₄NO₅⁺ 370.1649; Найдено 370.1646.

Элементный анализ: С, 67.88; Н, 6.38; N, 3.83. Вычислено (C₂₁H₂₃NO₅): С, 68.28; Н, 6.28; N, 3.79.

Метил (3*R*,5*S*)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат ((3*R*,5*S*)-8e) был получен по той же методике из оптически чистого циклопропана (1*R*,2*R*)-6e (125 мг, 0.34 ммоль), синтезированного по описанной методике [137]. Выход: 91 мг (73%); бесцветные кристаллы. Спектрыльные данные и физические свойства аналогичны (3*RS*,5*SR*)-8e; $[\alpha]_D^{20} = -263.8$ (с=1 в C₂H₅OH).

Метил (3*RS*,5*SR*)-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (8h) был получен из циклопропана 6h (150 мг, 0.33 ммоль) согласно **Общей методике Е**. Время реакции: 2 д. Выход: 123 мг (82%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.32$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 145–147 °С.



пана 6h (150 мг, 0.33 ммоль) согласно **Общей методике Е**. Время реакции: 2 д. Выход: 123 мг (82%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.32$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 145–147 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.41$ (д, ⁴ $J_{H,H} = 2.3$ Гц, 1H; C₍₉₎H), 6.33 (уш. с, 2H, C₍₂₎H + C₍₆₎H), 6.16 (д, ⁴ $J_{H,H} = 2.3$ Гц, 1H, C₍₇₎H), 4.88 (дд, ³ $J_{H,H} = 7.9$ Гц, ³ $J_{H,H} = 1.7$ Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.89 (с, 3H, CH₃O), 3.814 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.807 (с, 3H, CH₃O), 3.806 (с, 3H, CH₃O), 3.56 (дд, ³ $J_{H,H} = 7.3$ Гц, ³ $J_{H,H} = 2.0$ Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.36 (с, 3H, CH₃O), 3.09 (ддд, ² $J_{H,H} = 14.8$ Гц, ³ $J_{H,H} = 7.9$ Гц, ³ $J_{H,H} = 2.0$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.99 (ддд, ² $J_{H,H} = 14.8$ Гц, ³ $J_{H,H} = 7.3$ Гц, ³ $J_{H,H} = 1.7$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂),

2.72 (с, 3H, CH₃N) м.д.

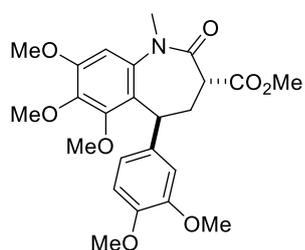
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 170.0 (CO₂Me), 169.1 (C₍₂₎O), 159.7 (C₍₈₎), 158.0 (C₍₆₎), 152.8 (2×C, C_(3') + C_(5')), 143.2 (C_(9a)), 139.2 (C_(1')), 136.3 (C_(4')), 121.4 (C_(5a)), 104.2 (2×CH, C_(2')H + C_(6')H), 101.6 (C₍₇₎H), 97.0 (C₍₉₎H), 60.9 (CH₃O), 56.3 (3×CH₃O), 55.4 (CH₃O), 52.0 (CH₃O), 50.5 (C₍₃₎H), 34.9 (CH₃N), 34.3 (C₍₅₎H), 31.6 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3620, 3567, 3107, 2996, 2944, 2838, 1742, 1660, 1643, 1589, 1508, 1463, 1446, 1427, 1357, 1332, 1247, 1232, 1214, 1127, 1052, 994, 933 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966; Найдено 460.1958.

Элементный анализ: С, 62.48; Н, 6.31; N, 2.99. Вычислено (C₂₄H₂₉NO₈): С, 62.73; Н, 6.36; N, 3.05.

Метил (3*RS*,5*SR*)-1-бензил-5-(3,4-диметоксифенил)-6,7,8-триметокси-2-оксо-2,3,4,5-тетра-



гидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (8*p*) был получен из циклопропана **6*p*** (100 мг, 0.19 ммоль) согласно **Общей методике Е**. Время реакции: 2 д. Выход: 76 мг (76%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.36 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1), т.пл. 144–146 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 363 К): δ = 7.31–7.28 (м, 2H, Ar), 7.26–7.21 (м, 3H, Ar), 6.85 (д, ³J_{H,H} = 8.4 Гц, 1H, Ar), 6.59 (уш. с, 1H, Ar), 6.58 (д, ³J_{H,H} = 8.4 Гц, 1H, Ar), 6.42 (уш. с, 1H, Ar), 4.94 (уш. д, ²J_{H,H} = 15.6 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.47–4.41 (уш. с, ν_{1/2} = 21 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.84–3.79 (м, 1H, CH₂Ph), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 3.74 (с, 3H, CH₃O), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.70–3.69 (м, 1H, C₍₃₎H), 3.60 (уш. с, 3H, CH₃O), 3.56 (с, 3H, CH₃O), 3.43 (с, 3H, CH₃O), 2.92 (ддд, ²J_{H,H} = 14.3 Гц, ³J_{H,H} = 7.3 Гц, ³J_{H,H} = 6.6 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.85 (ддд, ²J_{H,H} = 14.3 Гц, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, ³J_{H,H} = 4.8 Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

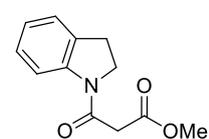
¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆, 363 К): δ = 168.8 (CO₂Me), 168.4 (CO), 151.6 (C), 150.6 (C), 148.5 (C), 147.2 (C), 140.8 (C), 137.5 (C), 135.9 (C), 135.1 (C), 127.8 (2×CH), 127.2 (2×CH), 126.6 (CH), 125.1 (C), 118.7 (CH), 112.4 (CH), 111.9 (CH), 104.5 (CH), 60.1 (CH₃O), 60.0 (CH₃O), 55.7 (CH₃O + C₍₃₎H), 55.5 (CH₃O), 51.1 (CH₃O), 50.5 (CH₂N), 49.3 (CH₃O), 35.8 (C₍₅₎H), 32.3 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2996, 2951, 2937, 2833, 1747, 1665, 1591, 1519, 1489, 1458, 1338, 1270, 1195, 1141, 1107, 1046, 916, 726 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₃₀H₃₄NO₈⁺ 536.2279; Найдено 536.2286.

Элементный анализ: С, 67.22; Н, 6.31; N, 2.76. Вычислено (C₃₀H₃₃NO₈): С, 67.28; Н, 6.21; N, 2.62.

Метил 3-(2,3-дигидроиндол-1-ил)-3-оксопропионат. Смесь карбоната калия (11.6 г, 83.9



ммоль), индолина **9a** (5.0 мл, 4.98 г, 41.8 ммоль), метил 3-хлоро-3-оксопропионата (5.0 мл, 6.37 г, 46.6 ммоль) в ацетонитриле (112 мл) кипятили в течение 2ч. Затем реакционную смесь охладили, отфильтровали и сушили в вакууме. Оста-

ток растворяли в смеси этилацетата и петролейного эфира в соотношении 1:2.5, добавляли воду

(30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт бы выделен колоночной хроматографией в виде бесцветных кристаллов. Выход: 7.89 г (86%); $R_f=0.44$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 158–159 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.22–7.16 (м, 2H, Ar), 7.05–7.02 (м, 1H, Ar), 4.04 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 2H, CH_2), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 3.53 (с, 2H, CH_2), 3.18 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 2H, CH_2) м.д.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 167.4$ (CO_2Me), 163.6 (CON), 142.4 (C), 131.2 (C), 127.4 (CH), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 117.1 (CH), 52.4 (CH_3O), 48.4 (CH_2), 43.5 (CH_2), 27.8 (CH_2) м.д.

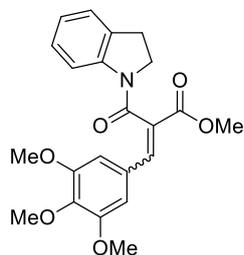
ИК (KBr): $\nu = 2999, 2954, 2932, 1743, 1656, 1597, 1482, 1421, 1403, 1348, 1323, 1241, 1184, 1163, 1116, 1091, 1013, 935$ cm^{-1} .

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3^+$ 242.0788; Найдено 242.0790.

Элементный анализ: C, 65.77; H, 5.89; N, 6.42. Вычислено ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$): C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39.

Метил 3-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-3-оксопропионат получали аналогичным образом из 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **9b**. Спектральные данные полученного соединения совпадают с опубликованными ранее [113].

Метил 2-[(2,3-дигидроиндол-1-ил)карбонил]-3-(3,4,5-триметоксифенил)акрилат.



Раствор метил-3-(2,3-дигидроиндол-1-ил)-3-оксопропионата (5.0 г, 20.7 ммоль) в бензоле, 3,4,5-триметоксибензальдегид (5.3 г, 27.0 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0.594 мл, 10.4 ммоль) и пиперидин (0.207 мл, 2.10 ммоль) нагревали с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обраба-

тывали водой. Органический слой отделяли; водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 М HCl и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой колоночной хроматографией на силикагеле получен целевой продукт в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 89:11. Выход: 7.3 г (89%); бесцветные кристаллы; $R_f=0.46$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 160–162 °С; **A:B**=89:11.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.38$ (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, Ar, **A** + 1H, Ar, **B**), 7.79 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, **B**), 7.65 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, **A**), 7.24–7.21 (м, 1H, Ar, **A**), 7.16 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, 1H, Ar, **A** + 1H, Ar, **B**), 7.07–7.03 (м, 1H, Ar, **A** + 1H, Ar, **B**), 6.96–6.94 (м, 1H, Ar, **B**), 6.81 (с, 2H, Ar, **A**), 6.75 (с, 2H, Ar, **B**), 4.41–4.34 (м, 1H, CH_2 , **B**), 4.22–4.15 (м, 1H, CH_2 , **B**), 4.00–3.93 (м, 1H, CH_2 , **A**), 3.85 (с, 3H, CH_3O , **A**), 3.821 (с, 3H, CH_3O , **A**), 3.817 (с, 3H, CH_3O , **B**), 3.76 (с, 3H, CH_3O , **B**), 3.75 (с, 3H, CH_3O ,

B), 3.64 (с, 6H, 2×CH₃O, **A** + 3H, CH₃O, **B**), 3.69–3.58 (м, 1H, CH₂, **A**), 3.13–3.10 (м, 1H, CH₂, **A** + 1H, CH₂, **B**), 3.01–2.97 (м, 1H, CH₂, **A** + 1H, CH₂, **B**) м.д.

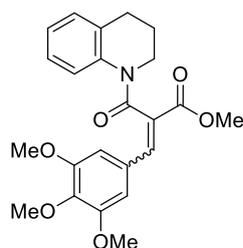
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 165.0 (CO₂Me, **A**), 164.9 (CO₂Me, **B**), 164.7 (CON, **A** + CON, **B**), 153.2 (2×C, **A**), 153.0 (2×C, **B**), 142.4 (C, **B**), 142.1 (CH=, **B**), 140.6 (CH=, **A**), 140.1 (C, **A**), 133.0 (2×C, **B**), 131.7 (2×C, **A**), 127.9 (C, **A** + C, **B**), 127.4 (CH, **A** + CH, **B**), 126.9 (C, **A** + C, **B**), 125.6 (CH, **B**), 124.7 (CH, **A**), 124.5 (CH, **A**), 123.8 (CH, **B**), 117.0 (CH, **A**), 113.4 (CH, **B**), 106.8 (2×CH, **B**), 106.7 (2×CH, **A**), 60.7 (CH₃O, **A** + CH₃O, **B**), 55.9 (2×CH₃O, **B**), 55.8 (2×CH₃O, **A**), 52.6 (CH₃O, **B**), 52.5 (CH₃O, **A**), 48.1 (CH₂, **A**), 47.8 (CH₂, **B**), 27.7 (CH₂, **A**), 26.4 (CH₂, **B**) м.д.

ИК (KBr): ν = 3001, 2949, 2838, 1722, 1645, 1580, 1509, 1485, 1462, 1415, 1331, 1255, 1189, 1156, 1126, 1058, 1011, 939 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₂H₂₄NO₆⁺ 398.1598; Найдено 398.1592.

Элементный анализ: С, 66.47; Н, 5.83; N, 3.48. Вычислено (C₂₂H₂₃NO₆): С, 66.49; Н, 5.83; N, 3.52.

Метил 2-[(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)карбонил]-3-(2,3,4-триметоксифенил)акрилат.



Раствор метил-3-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-3-оксопропионата (5.0 г, 19.6 ммоль) в бензоле, 3,4,5-триметоксибензальдегид (5.0 г, 25.5 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0.560 мл, 9.8 ммоль), и пиперидин (0.198 мл, 2.0 ммоль) нагревали с насадкой Дина-Старка в течение 14ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали водой. Органи-

ческий слой отделяли; водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 М HCl и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очисткой колоночной хроматографией на силикагеле получен целевой продукт в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 62:38 (**A**:**B**). Выход: 5.9 г (73%); бесцветные кристаллы; *R*_f=0.41 (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 8.32 (д, ³J_{H,H} = 8.3 Гц, 1H, Ar, **B**), 7.60 (с, 1H, CH=, **B**), 7.47 (с, 1H, CH=, **A**), 7.20–7.15 (м, 1H, Ar, **B**), 7.09 (м, 1H, Ar, **B**), 7.05 (м, 1H, Ar, **B**), 7.00–6.95 (м, 2H, CH, **A**), 6.95–6.92 (м, 1H, CH, **A**), 6.90–6.86 (м, 1H, Ar, **A**), 6.81 (с, 2H, Ar, **B**), 6.57 (с, 2H, Ar, **A**), 4.08–4.01 (м, 1H, CH₂, **A**), 3.83 (с, 6H, 2×CH₃O, **B**), 3.82 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.81 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.76 (с, 6H, 2×CH₃O, **A**), 3.70–3.68 (м, 1H, CH₂, **B**), 3.66 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.65 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.50–3.44 (м, 1H, CH₂, **B**), 2.82–2.74 (м, 1H, CH₂, **B**), 2.72–2.64 (м, 1H, CH₂, **B**), 2.69 (дд, ²J_{H,H} = 15.6 Гц, ³J_{H,H} = 7.0 Гц, 1H; CH₂, **A**), 2.51 (ддд, ²J_{H,H} = 15.6 Гц, ³J_{H,H} = 6.3 Гц, ³J_{H,H} = 6.2, Гц, 1H, CH₂, **A**), 2.27–2.17 (м, 1H, CH₂, **A**), 1.94–1.86 (м, 1H, CH₂, **A** + 1H, CH₂, **B**), 1.86–1.78 (м, 1H, CH₂, **A**), 1.77–1.68 (м, 1H, CH₂, **B**) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 166.5 (CO₂Me, **A**), 166.1 (CO₂Me, **B**), 165.3 (CON, **B**), 165.1 (CON, **A**), 153.3 (2×C, **B**), 153.1 (2×C, **A**), 142.3 (CH, **A**), 140.3 (CH, **B**), 140.1 (C, **B**), 139.8 (C, **A**), 137.9

(C, A), 137.3 (C, B), 133.5 (C, A), 129.5 (C, B), 129.1 (CH, B), 128.9 (C, A), 128.6 (C, A), 128.4 (C, B), 127.8 (CH, A), 127.2 (C, B), 126.0 (CH, B), 125.9 (CH, A), 125.6 (CH, A), 124.9 (CH, B), 124.0 (CH, B), 123.8 (CH, A), 107.1 (2×CH, B), 106.6 (2×CH, A), 60.88 (CH₃O, B), 60.86 (CH₃O, A), 56.10 (2×CH₃O, A), 56.05 (2×CH₃O, B), 52.6 (CH₃O, B), 52.2 (CH₃O, A), 46.8 (CH₂, B), 42.9 (CH₂, A), 26.9 (CH₂, B), 26.4 (CH₂, A), 23.1 (CH₂, A + CH₂, B) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3423, 2994, 2944, 2884, 1721, 1648, 1579, 1508, 1488, 1456, 1404, 1331, 1252, 1155, 1124, 1007, 927 \text{ см}^{-1}$.

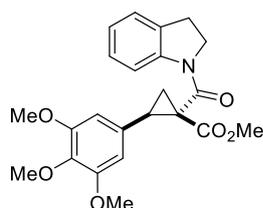
HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено C₂₃H₂₆NO₆⁺ 412.1755; Найдено 412.1750.

Элементный анализ: C, 67.28; H, 6.25; N, 3.41. Вычислено (C₂₃H₂₅NO₆): C, 67.14; H, 6.12; N, 3.40.

Общая методика F для синтеза циклопропанов 10.

К перемешиваемой суспензии NaH (1.2 экв.) в сухом ДМФА (0.5 М) добавляли иодид триметилсульфония (1.2 экв.) под током аргона при комнатной температуре. Бурное выделение водорода продолжалось около 10 мин, после чего реакционную смесь перемешивали еще 25 мин. Полученный раствор илида по каплям добавляли к 0.5 М раствору алкилиденмалоната (1 экв.) в сухом ДМФА. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение заданного времени, выливали в смесь лед–вода и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (3×15 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Циклопропаны **10** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[(2,3-дигидроиндол-1-ил)карбонил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропанкарбоксилат (10a) был получен из метил-2-[(2,3-дигидроиндол-1-ил)карбонил]-3-(3,4,5-триметоксифенил)акрилата (0.5 г, 1.26 ммоль), следуя **Общей методике F**. Время реакции 2.5 ч. Выход: 316 мг (61%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.43$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл.



186–188 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 8.20$ (уш. д, ³J_{H,H} = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.21–7.20 (м, 1H, Ar), 7.19 (д, ³J_{H,H} = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.04 (м, 1H, Ar), 6.54 (с, 2H, Ar), 4.23–4.21 (м, 1H, CH₂), 3.91–3.88 (м, 1H, CH₂), 3.83 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.48 (с, 3H, CH₃O), 3.42–3.40 (м, 1H, CH), 3.22–3.14 (м, 2H, CH₂), 2.25–2.23 (м, 1H, CH₂), 1.61–1.59 (м, 1H, CH₂) м.д.

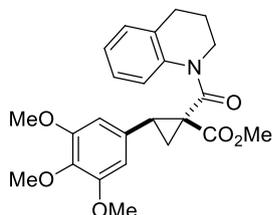
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 167.9$ (CO₂Me), 165.4 (CON), 152.7 (2×C_{(3''),5''}), 142.8 (C_(7'a)), 137.1 (C_(4'')), 131.2 (C_(3'a)), 130.6 (C_(1'')), 127.4 (C_(6'H)), 124.5 (C_(4'H)), 124.1 (C_(5'H)), 117.2 (C_(7'H)), 106.1 (2×C_(2'',6'')H), 60.7 (CH₃O), 56.0 (2×CH₃O), 52.4 (CH₃O), 47.5 (C_{(2')H₂}), 39.8 (C₍₁₎), 31.3 (C_{(2)H}), 28.4 (C_{(3')H₂}), 18.1 (C_{(3)H₂}) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3441, 3017, 2949, 2997, 2961, 2892, 2840, 2820, 1728, 1644, 1588, 1513, 1484, 1464, 1405, 1338, 1308, 1248, 1196, 1131, 1105, 1083, 1006, 961, 883, 844, 760, 738 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z $[M+H]^+$ Вычислено $C_{23}H_{26}NO_6^+$ 412.1755; Найдено 412.1748.

Элементный анализ: С, 67.22; Н, 5.92; N, 3.29. Вычислено ($C_{23}H_{25}NO_6$): С, 67.14; Н, 6.12; N, 3.40.

Метил 1-[(1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ил)карбонил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропанкарбоксилат (10b) был получен из метил-1-[(1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ил)карбонил]-3-(2,3,4-триметоксифенил)акрилата (500 мг, 1.22 ммоль), следуя **Общей методике F**. Время реакции: 1.5ч. Соединение **10b** было получено в виде смеси двух неразделимых диастереомеров, оба в виде смеси двух ротамеров; в общем соотношении 41:31:25:3. Выход: 295 мг (59%); бесцветные кристаллы; $R_f = 0.24$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:3).



1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 7.91$ (д, $^3J_{H,H} = 8.6$ Гц, 0.4Н, Ar), 7.41–7.24 (м, 0.2Н, Ar), 7.17–6.97 (м, 3.4Н, Ar), 6.43, 6.38, 6.35 (уш. с, 2Н, Ar-H), 4.48–4.34 (м, 0.3Н, CH_2), 4.03–3.94 (м, 0.5Н, CH_2), 3.85, 3.82, 3.81, 3.79, 3.78, 3.76 (с, 8Н, CH_3O), 3.71 (с, 3.1Н, CH_3O), 3.52–3.46 (м, 0.5Н, CH_2), 3.44 (с, 0.9Н, CH_3O), 3.39–3.28 (м, 0.5Н, CH_2), 3.19–3.13 (м, 0.6Н, CH), 3.07–3.02 (м, 0.4Н, CH), 2.98–2.83 (м, 0.6Н, CH_2), 2.79–2.71 (м, 0.3Н, CH_2), 2.70–2.62 (м, 0.3Н, CH_2), 2.59–2.44 (м, 1Н, CH_2), 2.26–2.18 (м, 1Н, CH_2), 2.14–2.09 (м, 0.3Н, CH_2), 1.89 (дд, $^2J_{H,H} = 5.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 8.2$ Гц, 0.5Н, CH_2), 1.84–1.74 (м, 0.4Н, CH_2), 1.74 (дд, $^2J_{H,H} = 5.2$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, 0.4Н, CH_2), 1.71–1.61 (м, 1Н, CH_2), 1.15–1.08 (м, 0.4Н, CH_2) м.д.

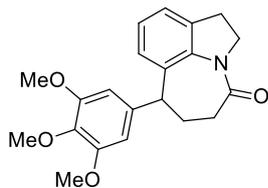
^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 171.0$ (CO), 167.9 (CO), 167.3 (CO), 165.1 (CO), 164.6 (CO), 152.9 (C), 152.6 (C), 138.6 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 137.0 (C), 133.4 (C), 131.0 (C), 130.8 (C), 129.9 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 123.0 (CH), 106.1 (CH), 104.8 (CH), 104.3 (CH), 104.0 (CH), 60.8 (CH_3O), 60.7 (CH_3O), 56.1 (CH_3O), 56.0 (CH_3O), 52.8 (CH_3O), 52.2 (CH_3O), 51.5 (CH_3O), 44.9 (CH_2N), 44.0 (CH_2N), 39.8 (C), 39.5 (C), 39.0 (C), 34.4 (CH), 34.2 (CH), 33.2 (CH), 26.72 (CH_2), 26.65 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 20.9 (CH_2), 20.8 (CH_2) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 2947, 2842, 1726, 1650, 1589, 1512, 1492, 1462, 1386, 1267, 1204, 1127, 1007, 949, 836, 760 \text{ см}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z Вычислено $C_{24}H_{27}NO_6+H^+$: 426.1911 $[M+H]^+$; Найдено: 426.1907.

Элементный анализ: С 67.73, Н 6.48, N 3.26. Вычислено ($C_{24}H_{27}NO_6$): С 67.75, Н 6.40, N 3.29.

7-(3,4,5-Триметоксифенил)-1,2,6,7-тетрагидроазепино[3,2,1-*hi*]индол-4(5*H*)-он (11a).



К 0.06 М раствору циклопропана **10a** (300 мг, 0.85 ммоль) в дихлорметане добавляли молекулярные сита (4Å), а затем по каплям $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.1 экв.). Полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 1 ч. Смесь промывали NaHCO_3 и насыщенным раствором NaCl , сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Продукт растворяли в ДМСО с получением ~0.5 М раствора, добавляли LiCl (3 экв.) и H_2O (1 экв.); полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь промывали насыщенным водным раствором NaCl и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением целевого продукта в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 129 мг (43%); $R_f = 0.47$ (этилацетат); т.пл. 46–48 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.12$ (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 6.91 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 6.86 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.24 (с, 2H, Ar), 4.32 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Гц, 1H, CH), 4.27–4.22 (м, 1H; CH_2), 4.18–4.12 (м, 1H, CH_2), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.77 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.15–3.10 (м, 2H, CH_2), 2.72–2.68 (м, 2H, CH_2), 2.33–2.28 (м, 1H, CH_2), 2.24–2.19 (м, 1H, CH_2) м.д.

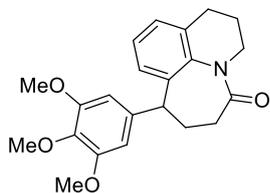
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 172.2$ (CO), 153.2 ($2 \times \text{C}$), 140.7 (C), 139.4 (C), 136.7 (C), 134.2 (C), 130.9 (C), 128.5 (CH), 124.0 (CH), 123.4 (CH), 105.6 ($2 \times \text{CH}$), 60.8 (CH_3O), 56.1 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 49.1 (CH), 47.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.7 (CH_2) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 2934, 2836, 1734, 1653, 1588, 1507, 1456, 1436, 1388, 1328, 1233, 1125, 1006, 830, 753 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H$] $^+$ Вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ 354.1700; Найдено 354.1696.

Элементный анализ: С, 71.57; Н, 6.48; N, 3.69. Вычислено ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): С, 71.37; Н, 6.56; N, 3.96.

8-(3,4,5-Триметоксифенил)-2,3,7,8-тетрагидро-1*H*-азепино[3,2,1-*ij*]хинолин-5(6*H*)-он (11b)



был получен по аналогичной методике из циклопропана **10b** (300 мг, 0.82 ммоль). Выход: 135 мг (45%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.32$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 164–166 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.03$ (д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.98 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 6.75 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 6.50 (с, 2H, Ar), 4.44–4.25 (м, 1H, CH_2), 4.18 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 11.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Гц, 1H, CH), 3.87 (с, 3H, CH_3O), 3.85 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.39–3.33 (м, 1H, CH_2), 2.82–2.75 (м, 1H, CH_2), 2.69 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 15.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Гц, 1H, CH_2), 2.63–2.56 (м, 1H, CH_2), 2.54–2.43 (м, 3H, CH_2), 2.13–2.06 (м, 1H, CH_2), 1.88–1.79 (м, 1H, CH_2) м.д.

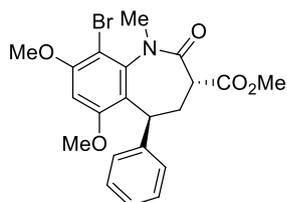
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 172.7 (CO), 153.1 (2×C), 138.3 (C), 137.0 (C), 136.7 (C), 136.5 (C), 131.9 (C), 126.5 (CH), 125.8 (CH), 124.7 (CH), 106.1 (2×CH), 60.8 (CH₃O), 56.1 (2×CH₃O), 45.1 (CH), 42.1 (CH₂), 34.7 (CH₂), 34.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.8 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 2988, 2935, 2836, 1657, 1587, 1505, 1464, 1420, 1383, 1324, 1235, 1125, 1010, 928, 874 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₂H₂₆NO₄⁺ 368.1856; Найдено 368.1812.

Элементный анализ: C, 71.83; H, 6.94; N, 3.80. Вычислено (C₂₂H₂₅NO₄): C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81.

Метил (3*RS*,5*SR*)-9-бromo-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (12).



N-Бромосукцинимид (58 мг, 0.2 ммоль) добавили к 0.06 М раствору **8e** (120 мг, 0.32 ммоль) в ацетонитриле при 0 °С. Через 10 мин реакцию смесь нагрели до комнатной температуры и оставили перемешиваться в течение

2.5 ч. Реакционную смесь проэкстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой промыли водой, сушили безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир : этилацетат от 10:1 до 1:1) с получением бесцветного твердого вещества. Выход: 47% (68 мг). *R_f* = 0.50 (петролейный эфир : этилацетат; 1:2); т.пл. 149–151 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7.29–7.25 (м, 2H, Ar), 7.16–7.13 (м, 3H, Ar), 6.57 (уш. с, 1H, Ar-H), 5.04 (уш. д, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, C₍₅₎H), 3.97 (с, 3H, CH₃O), 3.96 (с, 3H, CH₃O), 3.59 (уш. д, ³J_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.41 (с, 3H, CH₃O), 3.10 (уш. дд, ²J_{H,H} = 15.1 Гц, ³J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.94 (уш. дд, ²J_{H,H} = 15.1 Гц, ³J_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.24 (с, 3H, CH₃N) м.д.

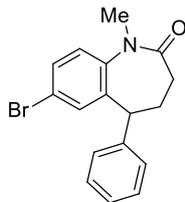
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 169.6 CO₂Me, 169.1 (C₍₂₎O), 157.2 (C₍₈₎), 156.4 (C₍₆₎), 142.4 (C_(1')), 141.7 (C_(9a)), 128.3 (2×CH, C_(2')H + C₍₆₎H), 126.2 (2×CH, C_(3')H + C₍₅₎H), 125.9 (C₍₄₎H), 124.6 (C_(5a)), 102.0 (C₍₉₎), 95.6 (C₍₇₎H), 56.6 (CH₃O), 56.5 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 49.9 (C₍₃₎H), 35.9 (CH₃N), 34.5 (C₍₅₎H), 29.3 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): ν = 3087, 2947, 2845, 1743, 1661, 1588, 1437, 1374, 1343, 1250, 1215, 1117, 1052, 1015, 918, 863, 769, 734 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+H]⁺ Вычислено C₂₁H₂₃BrNO₅⁺ 448.0754; Найдено 448.0747.

Метил (3*R*,5*S*)-9-бromo-1-метил-6,8-диметокси-2-оксо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат ((3*R*,5*S*)-12) был получен по той же методике из оптически чистого циклопропана (3*R*,5*S*)-**8e** (77 мг, 0.20 ммоль). Чистый (3*R*,5*S*)-**12** выделен в виде бесцветных кристаллов. Выход: 46 мг (49%). Спектральные данные и физические свойства аналогичны таковым для (3*RS*,5*R*)-**12**. [α]_D²⁰ = -237.5 (с=1 в C₂H₅OH).

7-Бromo-1-метил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-бенз[b]азепин-2(3H)-он (13). К раствору **2i** (200 мг,



0.52 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли 1 М водный раствор NaOH (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем упаривали EtOH в вакууме; остаток нейтрализовали 1 М HCl и экстрагировали CHCl₃ (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили безводным

Na₂SO₄ и концентрировали. Твердый остаток растворяли в кипящем толуоле (8 мл), раствор кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир : этилацетат от 10:1 до 1:1) с получением продукта **13**. Выход: 116 мг (67%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.48$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1); т.пл. 125–127 °С.

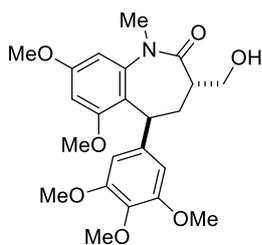
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.42\text{--}7.39$ (м, 3H, Ar), 7.35–7.31 (м, 1H, Ar), 7.28 (уш. д, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.08 (д, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, 1H, Ar), 6.94 (уш. с, 1H, Ar), 4.24 (дд, ³J_{H,H} = 11.5 Гц, ³J_{H,H} = 6.8 Гц, 1H, CH), 3.32 (с, 3H, CH₃), 2.60–2.36 (м, 4H, 2×CH₂) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 172.7$ (CO), 142.2 (C), 140.3 (C), 139.7 (C), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 128.7 (2×CH), 128.6 (2×CH), 127.3 (CH), 124.0 (CH), 119.5 (C), 44.5 (CH), 35.1 (CH₃), 33.4 (CH₂), 33.0 (CH₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3304, 3075, 2974, 2934, 2865, 1957, 1665, 1586, 1479, 1452, 1369, 1354, 1300, 1206, 1110, 919, 883, 841, 782$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₁₇H₁₇BrNO⁺ 330.0488; Найдено 330.0482.

(3RS,5RS)-3-Гидроксиметил-1-метил-6,8-диметокси-5-(3,4,5-триметоксифенил)-4,5-дигидро-



ро-1H-бенз[b]азепин-2(3H)-он (14). Оксихлорид фосфора (0.421 мл, 4.52 ммоль) добавляли к бенз[b]азепину **8h** (117 мг, 0.25 ммоль); смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 1 ч. Избыток хлорокси фосфора удаляли в глубоком вакууме; остаток растворяли в 0.841 мл диметоксиэтана и охлаждали до 0 °С. Добавляли боргидрид натрия (28 мг, 0.75 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч (контроль ТСХ). К реакционной смеси добавляли воду (1 мл), 1 М HCl (1 мл); нейтрализовали до pH 7-10% водным раствором гидроксида аммония. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×5 мл/мл). Органический слой сушили безводным

Na₂SO₄. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент варьировался от смеси петролейный эфир : этилацетат 10:1 до этилацетата) с получением продукта **14** в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 53 мг (49%); $R_f = 0.25$ (этилацетат); т.пл. 160–162 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.45$ (д, ³J_{H,H} = 1.3 Гц, 1H, Ar), 6.34 (с, 2H, Ar), 6.23 (д, ³J_{H,H} = 1.3 Гц, 1H, Ar), 4.88 (уш. д, ³J_{H,H} = 7.8 Гц, 1H, C_{(5)H}), 3.93 (ддд, ²J_{H,H} = 11.5 Гц, ³J_{H,H} = 4.3 Гц, ³J_{H,H} = 2.4 Гц, 1H, CH₂), 3.91 (с, 3H, CH₃O), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 3.78 (с, 9H, 3×CH₃O), 3.64 (дд,

$^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Гц, 1H, CH₂), 2.97 (уш. дд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 12.3$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.59 (с, 3H, CH₃N), 2.59–2.53 (м, 1H, C₍₃₎H), 2.30 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂) м.д.

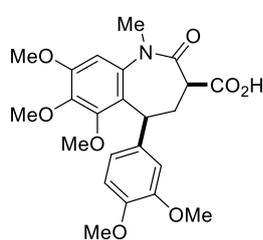
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 174.7$ (CO), 159.5 (C), 157.6 (C), 152.6 (2×C), 144.0 (C), 139.1 (C), 136.0 (C), 121.2 (C), 104.0 (2×CH), 101.6 (CH), 96.5 (CH), 62.8 (CH₂OH), 60.8 (CH₃O), 56.1 (2×CH₃O), 56.0 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 41.6 (C₍₃₎H), 34.5 (CH₃N), 34.1 (C₍₅₎H), 32.6 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3496, 2937, 2844, 2825, 1643, 1607, 1592, 1510, 1464, 1419, 1360, 1331, 1311, 1231, 1199, 1172, 1128, 1081, 1065, 1015, 909, 826, 730$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₃₀NO₇⁺ 432.2017; Найдено 432.2009.

Элементный анализ: C, 64.04; H, 6.78; N, 3.18. Вычислено (C₂₃H₂₉NO₇): C, 64.02; H, 6.77; N, 3.25.

(3*RS*,5*RS*)-5-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6,7,8-триметокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-



бенз[*b*]азепин-3-карбоновая кислота (15). К раствору бенз[*b*]азепину **7g**

(128 мг, 0.28 ммоль) в EtOH (1.5 мл) добавляли 1 М водного раствора NaOH (0.54 мл, 0.56 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 минут. После полной конверсии **7g** (ТСХ контроль) реакцию смесь упаривали в вакууме. К остатку добавляли 1 М HCl и экстрагировали CHCl₃

(4×10 мл). Объединенные органические слои сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент варьировался от смеси петролейный эфир : этилацетат 10:1 до этилацетата) с получением продукта **15** в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 78 мг (63%); $R_f = 0.75$ (CH₃OH); т.пл. 164–166 °С.

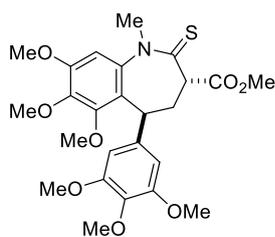
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 6.78$ (д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H; Ar-H), 6.60 (ддд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Гц, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Гц, 1H, Ar), 6.57 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.44 (уш. с, 1H, Ar), 4.89 (уш. д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, C₍₅₎H), 4.00 (с, 3H, CH₃O), 3.95 (с, 3H, CH₃O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 3.83 (с, 3H, CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.36 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 12.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, C₍₃₎H), 3.08 (уш. дд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 12.4$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.94 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 14.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, 1H, C₍₄₎H₂), 2.58 (с, 3H, CH₃N) м.д.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 173.0$ (CO₂H), 171.4 (C₍₂₎O), 153.1 (C), 151.5 (C), 148.7 (C), 147.4 (C), 141.5 (C), 136.1 (C), 134.2 (C), 125.6 (C), 118.3 (CH), 111.0 (CH), 110.0 (CH), 104.5 (CH), 61.8 (CH₃O), 61.0 (CH₃O), 56.2 (CH₃O), 55.9 (2×CH₃O), 43.0 (C₍₃₎H), 36.3 (CH₃N), 35.2 (C₍₅₎H), 34.9 (C₍₄₎H₂) м.д.

ИК (KBr): $\nu = 3578, 3428, 3306, 2940, 2618, 1710, 1661, 1597, 1518, 1492, 1460, 1414, 1353, 1232, 1114, 1030, 1007, 919, 751$ см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z [M+H]⁺ Вычислено C₂₃H₂₈NO₈⁺ 446.1809; Найдено 446.1808.

Метил 1-метил-6,7,8-триметокси-2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-



1H-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (16). К раствору бенз[*b*]азепина **7b** (80 мг, 0.16 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли реактив Лавессона (97 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Затем ее разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили безвод-

ным Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат, от 7:1 до 1:2) в виде смеси (**3RS,5RS**)-**16** и (**3RS,5SR**)-**16** в соотношении 62:38 (**A:B**). Выход: 62 мг (75%); бесцветное масло; *R_f* = 0.67 (петролейный эфир : этилацетат; 1:3).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 6.475 (с, 2H, Ar, **B**), 6.472 (с, 1H, Ar, **A**), 6.44 (с, 2H, Ar, **A**), 6.32 (с, 1H, Ar, **B**), 4.86–4.80 (м, 1H, CH, **A** + 1H, CH, **B**), 4.42–4.39 (м, 1H, CH, **B**), 4.00 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.99 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.95 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.93 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.86 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.82 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.81 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.79 (с, 6H, 2×CH₃O, **B** + 3H, CH₃O, **A**), 3.780 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.775 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.77–3.75 (м, 1H, CH, **A**), 3.75 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.44–3.38 (м, 1H, CH₂, **A**), 3.35 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.24–3.07 (м, 2H, CH₂, **B**), 3.06 (с, 3H, CH₃N, **B**), 3.01 (с, 3H, CH₃N, **A**), 2.49–2.41 (м, 1H, CH₂, **A**) м.д.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 199.0 (CC, **B**), 198.5 (CC, **A**), 170.0 (CO₂Me, **A**), 169.6 (CO₂Me, **B**), 152.6 (C, **A**), 152.58 (2×C, **A**), 152.56 (2×C, **B**), 152.5 (C, **B**), 151.0 (C, **A**), 150.9 (C, **B**), 141.8 (C, **B**), 141.3 (C, **A**), 139.0 (C, **A**), 138.8 (C, **B**), 138.4 (C, **B**), 137.9 (C, **A**), 136.3 (C, **A**), 136.2 (C, **B**), 127.2 (C, **B**), 126.3 (C, **A**), 104.2 (2×CH, **A**), 104.1 (CH, **B**), 104.0 (2×CH, **B** + CH, **A**), 61.8 (CH₃O, **A**), 61.3 (CH₃O, **B**), 61.0 (CH₃O, **B**), 60.9 (CH₃O, **A**), 60.8 (CH₃O, **A** + CH₃O, **B**), 59.8 (CH, **B**), 56.2 (CH₃O, **A** + 2×CH₃O, **B** + CH, **A**), 56.13 (CH₃O, **B**), 56.11 (CH₃O, **A**), 55.9 (CH₃O, **A**), 52.2 (CH₃O, **A**), 51.9 (CH₃O, **B**), 44.1 (CH₃N, **B**), 43.2 (CH₃N, **A**), 34.9 (CH, **B**), 34.7 (CH, **A**), 34.2 (CH₂, **A**), 33.1 (CH₂, **B**) м.д.

ИК (тонкий слой): ν = 2993, 2941, 1740, 1590, 1510, 1491, 1463, 1434, 1410, 1387, 1332, 1299, 1250, 1206, 1125, 1109, 1031, 1004 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* [M+Na]⁺ Вычислено C₂₅H₃₁NNaO₈C⁺ 528.1663; Найдено 528.1662.

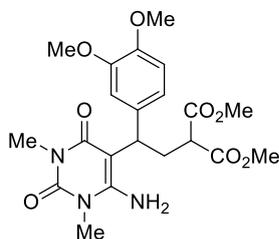
Элементный анализ: С, 59.41; Н, 6.22; N, 2.79. Вычислено (C₂₅H₃₁NO₈): С, 59.39; Н, 6.18; N, 2.77.

Общая методика G для синтеза соединений 18

К 0.06 М раствору циклопропана **1** (1 экв.) в ацетонитриле добавили 6-аминоурацил (1 экв.) и трифторметансульфонат скандия (10 мол. %). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2–10 часов, охладили до комнатной температуры, экстрагировали

этилацетатом, промыли органический слой раствором NaHCO_3 и сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(3,4-



диметоксифенил)этил]малонат (18a) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (106 мг, 0.68 ммоль) и диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1a** (201 мг, 0.68 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 2 ч. Выход: 272 мг (89%). Оранжевое твердое вещество; т. пл. 56–58 °C; $R_f = 0.39$ (этилацетат).

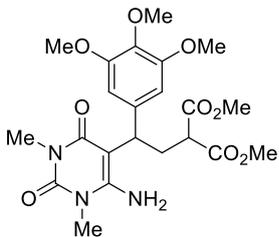
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 6.84$ (д, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.79 (д, $^4J = 1.8$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.8$ Гц, 1H, Ar), 4.72 (с, 2H, NH_2), 4.38 (дд, $^3J = 9.8$ Гц, $^3J = 6.6$ Гц, 1H, CH), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 3.66 (с, 3H, CH_3O), 3.58 (с, 3H, CH_3O), 3.42 (т, $^3J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 3.30 (с, 3H, CH_3N), 3.27 (с, 3H, CH_3N), 2.69–2.58 (м, 2H, CH_2).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 170.2$ (CO_2Me), 169.9 (CO_2Me), 162.7 (C), 151.2 (C), 151.1 (C), 149.5 (C), 148.0 (C), 134.7 (C), 118.4 (CH), 111.3 (CH), 111.1 (CH), 90.0 (C), 56.0 (CH_3O), 55.9 (CH_3O), 52.7 (CH_3O), 52.5 (CH_3O), 49.9 (CH), 36.9 (CH), 29.6 (CH_2), 29.1 (CH_3N), 28.3 (CH_3N).

ИК (KBr): 3087, 2947, 2845, 1743, 1661, 1586, 1437, 1374, 1343, 1250, 1215, 1117, 1052, 1015, 972, 863, 769, 734 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8 + \text{H}^+$: 450.1871 [$M + \text{H}$] $^+$; Найдено: 450.1878.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(3,4,5-



триметоксифенил)этил]малонат (18b) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (96 мг, 0.62 ммоль) и диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1b** (200 мг, 0.62 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 2 ч. Выход: 275 мг (93%). Бесцветное твердое вещество; т. пл. 67–69 °C; $R_f = 0.42$ (этилацетат).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta 6.82$ (с, 2H, Ar), 6.48 (уш.с, 2H, NH_2), 3.80–3.75 (м, 1H, CH), 3.72 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.63 (с, 3H, CH_3O), 3.61 (с, 3H, CH_3O), 3.59 (с, 3H, CH_3O), 3.30 (с, 3H, CH_3N), 3.27 (дд, $^3J = 8.5$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, CH), 3.11 (с, 3H, CH_3N), 2.91 (ддд, $^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 10.1$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.49–2.45 (м, 1H, CH_2). **^1H ЯМР** (CD_3OD , 500 МГц): $\delta 6.86$ (с, 2H, Ar), 4.25 (дд, $^3J = 9.6$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH), 3.98–3.88 (м, 1H, CH), 3.93 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.84 (с, 3H, CH_3O), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 3.52 (с, 3H, CH_3N), 3.39 (с, 3H, CH_3N), 3.02 (br. дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 10.7$ Гц, 1H, CH_2), 2.78 (уш. дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH_2).

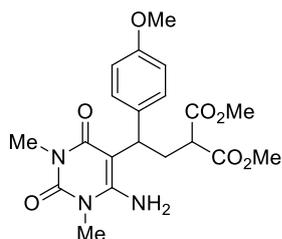
^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 169.5$ (CO_2Me), 169.4 (CO_2Me), 161.2 (C), 152.3 ($2 \times \text{C}$), 152.2 (C), 150.8 (C), 139.7 (C), 135.9 (C), 105.4 ($2 \times \text{CH}$), 86.4 (C), 59.9 (CH_3O), 55.8 ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 52.4 (CH_3O), 52.2 (CH_3O), 50.1 (CH), 38.5 (CH), 31.1 (CH_2), 30.0 (CH_3N), 27.4 (CH_3N).

¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD): δ = 171.5 (CO₂Me), 171.4 (CO₂Me), 164.1 (C), 154.3 (2×C), 152.7 (C), 140.3 (C), 137.8 (C), 137.6 (C), 106.0 (2×CH), 89.0 (C), 61.0 (CH₃O), 56.6 (2×CH₃O), 53.1 (CH₃O), 52.9 (CH₃O), 50.6 (CH), 39.6 (CH), 31.5 (CH₂), 30.3 (CH₃N), 28.5 (CH₃N).

ИК (KBr): 3487, 3478, 3321, 3257, 2987, 2951, 2839, 1752, 1734, 1686, 1603, 1508, 1457, 1327, 1242, 1163, 1125, 1032, 1013, 963, 889, 832, 774, 758 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено C₂₂H₂₉N₃O₉+H⁺: 480.1977 [M+H]⁺; Найдено: 480.1971.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)этил]малонат (18c) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (118 мг, 0.76 ммоль) и диметил 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1c** (201 мг, 0.76 ммоль) по **Общей методике Г**. Время реакции: 2 ч. Выход: 299 мг (94%).



Бесцветное твердое вещество, т. пл. 181–183 °С; R_f = 0.33 (этилацетат).

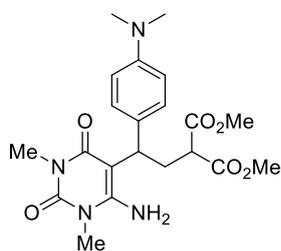
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ = 7.32 (д, ³J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, ³J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.46 (уш.с, 2H, NH₂), 3.88–3.81 (м, 1H, CH), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.64 (с, 3H, CH₃O), 3.58 (с, 3H, CH₃O), 3.31 (с, 3H, CH₃N), 3.30 (дд, ³J = 8.4 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1H, CH), 3.09 (с, 3H, CH₃N), 2.92 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 10.3 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1H, CH₂), 2.48 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 8.4 Гц, ³J = 5.8 Гц, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ = 169.6 (CO₂Me), 169.5 (CO₂Me), 161.0 (C), 157.4 (C), 152.1 (C), 150.9 (C), 135.8 (C), 128.5 (2×CH), 113.2 (2×CH), 86.5 (C), 55.0 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 50.2 (CH), 37.2 (CH), 30.9 (CH₂), 30.0 (CH₃N), 27.4 (CH₃N).

ИК (KBr): 3471, 3361, 3259, 2954, 2840, 1748, 1734, 1692, 1608, 1510, 1495, 1441, 1249, 1179, 1156, 1032, 835, 784, 761 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено C₂₀H₂₅N₃O₇+H⁺: 420.1765 [M+H]⁺; Найдено: 420.1764.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(4-(диметиламино)фенил)этил] малонат (18d) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (112 мг, 0.72 ммоль) и диметил 2-[4-(диметиламино)фенил]-циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1d** (200 мг, 0.72 ммоль) по **Общей методике Г**. Время реакции: 4 ч. Выход: 265 мг (85%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 77–79 °С; R_f = 0.45 (этилацетат).



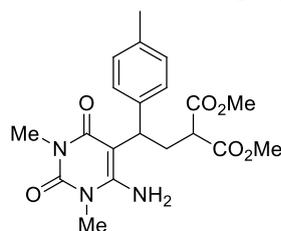
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ = 6.82 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.64 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.36 (уш.с, 2H, NH₂), 3.82 (дд, ³J = 9.0 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1H, CH), 3.64 (с, 3H, CH₃O), 3.57 (с, 3H, CH₃O), 3.29 (с, 3H, CH₃N), 3.29–3.27 (м, 1H, CH), 3.09 (с, 3H, CH₃N), 2.88–2.86 (м, 1H, CH₂), 2.83 (с, 6H, 2×CH₃N), 2.48 (ддд, ²J = 13.6 Гц, ³J = 7.7 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ = 169.6 (CO₂Me), 169.5 (CO₂Me), 161.1 (C), 151.9 (C), 150.9 (C), 148.7 (C), 131.7 (C), 128.0 (2×CH), 112.5 (2×CH), 87.0 (C), 52.4 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 50.1 (CH), 40.5 (2×CH₃N), 36.9 (CH), 30.8 (CH₂), 29.9 (CH₃N), 27.4 (CH₃N).

ИК (KBr): 3438, 3326, 3219, 2954, 1738, 1730, 1693, 1620, 1588, 1494, 1442, 1284, 1238, 1210, 1147, 1064, 1007, 950, 815, 775, 755 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* вычислено C₂₁H₂₈N₄O₆+H⁺: 433.2082 [M+H]⁺; Найдено: 433.2078.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(4-метилфенил)этил]малонат (18e) был синтезирован из 6-аминоурацила 17a



(125 мг, 0.81 ммоль) и диметил 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата 1e (213 мг, 0.81 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 3 ч. Выход: 283 мг (84%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 70–72 °C; *R_f* = 0.56 (этилацетат).

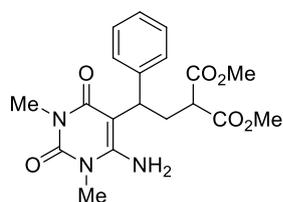
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 6.82 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.64 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.36 (уш.с, 2H, NH₂), 3.82 (дд, ³*J* = 10.1 Гц, ³*J* = 5.6 Гц, 1H, CH), 3.64 (с, 3H, CH₃O), 3.57 (с, 3H, CH₃O), 3.29 (с, 3H, CH₃N), 3.29–3.27 (м, 1H, CH), 3.09 (с, 3H, CH₃N), 2.93 (ддд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 10.1 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1H, CH₂), 2.48 (ддд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 8.2 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1H, CH₂), 2.24 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 126 МГц): δ = 169.53 (CO₂Me), 169.49 (CO₂Me), 161.0 (C), 152.2 (C), 150.9 (C), 140.8 (C), 134.6 (C), 128.4 (2×CH), 127.4 (2×CH), 86.4 (C), 52.4 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 50.1 (CH), 37.4 (CH), 30.6 (CH₂), 30.0 (CH₃N), 27.3 (CH₃N), 20.5 (CH₃).

ИК (KBr): 3450, 3368, 3230, 2954, 2926, 2855, 1734, 1697, 1595, 1497, 1438, 1376, 1262, 1156, 1032, 1020, 813, 783 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* вычислено C₂₀H₂₅N₃O₆+H⁺: 404.1816 [M+H]⁺; Найдено: 404.1809.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-фенилэтил]малонат (18f) был синтезирован из 6-аминоурацила 17a (132 мг,



0.85 ммоль) и диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата 1g (200 мг, 0.85 ммоль). Время реакции: 10 ч. Выход: 200 мг (60%). Желтое масло, *R_f* = 0.52 (этилацетат).

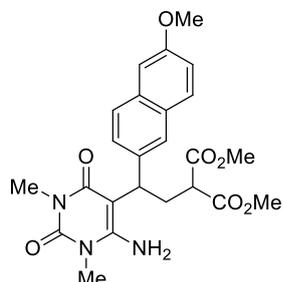
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ = 7.38 (уш.д, ³*J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.25–7.21 (м, 2H, Ar), 7.14–7.11 (м, 1H, Ar), 6.50 (с, 2H, NH₂), 3.90 (дд, ³*J* = 9.7 Гц, ³*J* = 5.4 Гц, 1H, CH), 3.64 (с, 3H, CH₃O), 3.57 (с, 3H, CH₃O), 3.32–3.29 (м, 4H, CH, CH₃N), 3.08 (с, 3H, CH₃N), 2.95 (ддд, ²*J* = 13.5 Гц, ³*J* = 10.6 Гц, ³*J* = 6.3 Гц, 1H, CH₂), 2.47 (ддд, ²*J* = 13.5 Гц, ³*J* = 8.4 Гц, ³*J* = 5.4 Гц, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ = 169.6 (CO₂Me), 169.5 (CO₂Me), 161.0 (C), 152.4 (C), 151.0 (C), 144.0 (C), 128.0 (2×CH), 127.5 (2×CH), 125.8 (CH), 86.2 (C), 52.5 (CH₃O), 52.3 (CH₃O), 50.2 (CH), 37.9 (CH), 30.7 (CH₂), 30.1 (CH₃N), 27.4 (CH₃N).

ИК (тонкий слой): 3087, 2947, 2845, 1743, 1661, 1586, 1437, 1374, 1343, 1250, 1215, 1117, 1052, 1015, 918, 863, 769 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6+\text{H}^+$: 390.1660 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Найдено: 390.1657.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(6-



метоксинафтален-2-ил)этил]малонат (18h) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (99 мг, 0.64 ммоль) и диметил 2-(6-метоксинафтален-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1h** (200 мг, 0.64 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 3 ч. Выход: 290 мг (97%). Желтое твердое вещество, т. пл. 89–91 °C; $R_f = 0.84$ (этилацетат).

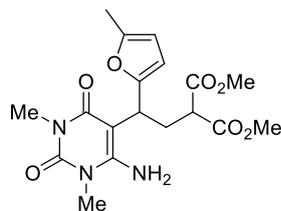
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7.78$ (уш.с, 1H, Ar), 7.73 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.67 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.20 (д, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 7.09 (дд, $^3J = 8.9$ Гц, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 6.43 (уш.с, 2H, NH_2), 4.11 (дд, $^3J = 9.4$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 3.56 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{O}$), 3.37 (дд, $^3J = 7.8$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, CH), 3.29 (с, 3H, CH_3N), 3.09 (с, 3H, CH_3N), 3.04–2.94 (м, 1H, CH_2), 2.61 (ддд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH_2).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 169.9$ ($2 \times \text{CO}_2\text{Me}$), 161.5 (C), 157.2 (C), 152.6 (C), 151.3 (C), 139.0 (C), 133.1 (C), 129.4 (CH), 128.5 (C), 127.5 (CH), 126.7 (C), 125.1 (CH), 118.6 (CH), 105.9 (CH), 86.7 (C), 55.4 (CH_3O), 52.8 (CH_3O), 52.5 (CH_3O), 50.5 (CH), 38.0 (CH), 30.5 (CH_2), 30.2 (CH_3N), 27.7 (CH_3N).

ИК (KBr): 3487, 3467, 2957, 1752, 1732, 1690, 1605, 1491, 1392, 1241, 1161, 1030, 889 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7+\text{H}^+$: 470.1922 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Найдено: 470.1914.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(5-



метилфуран-2-ил)этил]малонат (18i) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (160 мг, 1.03 ммоль) и диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1i** (245 мг, 1.03 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 2.5 ч. Выход: 369 мг (91%). Желтое твердое вещество, т. пл. 64–66 °C; $R_f = 0.67$ (этилацетат).

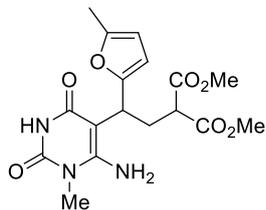
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 6.81$ (д, $^3J = 2.3$ Гц, 1H, Фу), 6.34 (уш.с, 2H, NH_2), 5.90 (д, $^3J = 2.3$ Гц, 1H, Фу), 4.13–4.11 (м, 1H, $\text{C}(3'')\text{H}$), 3.62 (с, 3H, CH_3O), 3.53 (с, 3H, CH_3O), 3.32 (дд, $^3J = 7.9$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, $\text{C}(1'')\text{H}$), 3.28 (с, 3H, CH_3N), 3.08 (с, 3H, CH_3N), 2.65 (ддд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 10.9$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, $\text{C}(2'')\text{H}_2$), 2.44 (ддд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1H, $\text{C}(2'')\text{H}_2$), 2.17 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 169.7$ (CO_2Me), 169.6 (CO_2Me), 161.3 (CO), 154.3 ($\text{C}(4')$), 152.5 ($\text{C}(4)$), 151.2 (CO), 150.0 ($\text{C}(1')$), 106.5 ($\text{C}(2')\text{H}$), 106.3 ($\text{C}(3')\text{H}$), 84.1 ($\text{C}(5)$), 52.8 (CH_3O), 52.5 (CH_3O), 49.8 ($\text{C}(3'')\text{H}$), 32.8 ($\text{C}(1'')\text{H}$), 30.1 (CH_3N), 29.0 ($\text{C}(2'')\text{H}_2$), 27.8 (CH_3N), 13.60 (CH_3).

ИК (KBr): 3452, 3365, 3264, 3224, 2953, 1752, 1736, 1693, 1595, 1494, 1441, 1350, 1241, 1216, 1151, 1022, 961, 848, 784, 764 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{H}^+$: 394.1609 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено: 394.1601.

Диметил 2-[2-(6-амино-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(5-метилфуран-2-ил)этил]малонат (18j) был синтезирован из 6-амино-1-метилурацила **17b** (118 мг, 0.84 ммоль) и диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1i** (200 мг, 0.84 ммоль) по **Общей методике G**.



Время реакции: 4 ч. Выход: 184 мг (58%). Бесцветное масло; $R_f = 0.46$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1).

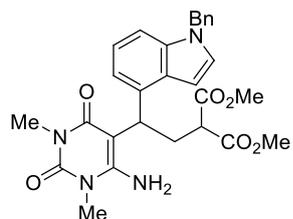
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 10.44$ (с, 1H, NH), 6.31 (уш.с, 2H, NH_2), 5.99 (уш.д, $^3J = 2.8$ Гц, 1H, Ar), 5.91 (дд, $^3J = 2.8$ Гц, $^4J = 1.0$ Гц, 1H, Ar), 4.07 (дд, $^3J = 10.2$ Гц, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, CH), 3.64 (с, 3H, CH_3O), 3.58 (с, 3H, CH_3O), 3.33 (дд, $^3J = 8.6$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 3.22 (с, 3H, CH_3N), 2.67 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 10.2$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, CH_2), 2.45 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 8.6$ Гц, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, CH_2), 2.19 (уш.с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 169.4$ (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me), 161.7 (C), 154.2 (C), 153.5 (C), 150.4 (C), 149.5 (C), 106.1 (CH), 105.8 (CH), 83.8 (C), 52.4 (CH_3O), 52.2 (CH_3O), 49.5 (CH), 32.0 (CH_3N), 28.9 (CH), 28.8 (CH_2), 13.3 (CH_3).

ИК (тонкий слой): 3468, 3436, 2958, 2927, 1730, 1631, 1500, 1465, 1283, 1124, 963, 793, 774 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{H}^+$: 380.1452 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено: 380.1444.

Диметил 2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-(1-бензил-1H-индол-4-ил)этил]малонат (18k) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (85 мг, 0.55 ммоль) и диметил 2-(1-бензил-1H-индол-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1j** (200 мг, 0.55 ммоль) по **Общей методике G**.



Время реакции: 10 ч. Выход: 182 мг (64%). Бесцветное масло, $R_f = 0.61$ (этилацетат).

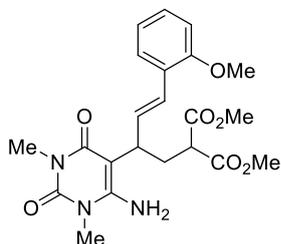
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7.41$ (д, $^3J = 3.1$ Гц, 1H, Ar), 7.32–7.27 (м, 3H, Ar), 7.24–7.19 (м, 3H, Ar), 7.12 (д, $^3J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.07–7.04 (м, 1H, Ar), 6.45 (д, $^3J = 3.1$ Гц, 1H, Ar), 6.09 (уш.с, 2H, NH_2), 5.37 (с, 2H, CH_2), 4.64–4.53 (м, 1H, CH), 3.66 (с, 3H, CH_3O), 3.53 (с, 3H, CH_3O), 3.45 (дд, $^3J = 7.4$ Гц, $^3J = 6.8$ Гц, 1H, CH), 3.22 (с, 3H, CH_3N), 3.14 (с, 3H, CH_3N), 2.89 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 11.5$ Гц, $^3J = 6.8$ Гц, 1H, CH_2), 2.57 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 7.4$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, CH_2).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 169.6$ (CO_2Me), 169.4 (CO_2Me), 161.4 (C), 151.8 (C), 150.8 (C), 138.3 (C), 135.7 (C), 134.9 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.3 (CH), 127.5 (C), 127.3 (CH), 127.1 (2 \times CH), 121.0 (CH), 116.5 (CH), 108.5 (CH), 100.2 (CH), 85.5 (C), 52.4 (CH_3O), 52.1 (CH_3O), 49.9 (CH), 49.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.3 (CH_3N), 27.7 (CH_3N), 35.4 (CH).

ИК (тонкий слой): 3446, 3364, 2950, 2923, 1730, 1692, 1602, 1494, 1434, 1351, 1263, 1237, 1153, 1021, 755, 723 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 + \text{H}^+$: 519.2238 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено: 519.2222.

Диметил (*E*)-2-[2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4-(2-метоксифенил)бут-3-ен-1-ил]малонат (18l) был синтезирован из 6-аминоурацила **17a** (107 мг, 0.69 ммоль) и диметил (*E*)-2-(2-метоксистирил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1k** (200 мг, 0.69 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 3 ч. Выход: 285 мг (93%). Желтое масло, $R_f = 0.48$ (этилацетат).



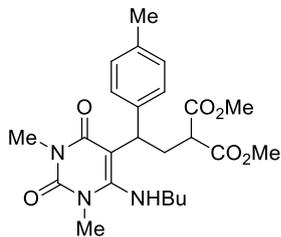
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7.36$ (дд, $^3J = 7.7$ Гц, $^4J = 1.5$ Гц, 1H, Ar), 7.20–7.17 (м, 1H, Ar), 6.96 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.89–6.87 (м, 1H, Ar), 6.73 (д, $^3J = 16.2$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.55 (дд, $^3J = 16.2$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 6.54 (уш.с, 2H, NH_2), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.72–3.68 (м, 1H, CH), 3.59 (с, 3H, CH_3O), 3.57 (с, 3H, CH_3O), 3.33 (дд, $^3J = 8.1$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, CH), 3.30 (с, 3H, CH_3N), 3.10 (с, 3H, CH_3N), 2.44 (ддд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, CH_2), 2.30 (дд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, CH_2).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 169.6$ (CO_2Me), 169.5 (CO_2Me), 160.8 (C), 155.9 (C), 151.5 (C), 150.9 (C), 132.1 (CH), 128.2 (CH), 125.9 (C), 125.7 (CH), 123.2 (CH), 120.5 (CH), 111.2 (CH), 86.0 (C), 55.3 (CH_3O), 52.3 (CH_3O), 52.2 (CH_3O), 49.9 (CH), 37.5 (CH), 31.5 (CH_2), 30.0 (CH_3N), 27.3 (CH_3N).

ИК (тонкий слой): 3432, 3391, 2995, 2930, 1733, 1689, 1617, 1490, 1439, 1375, 1243, 1198, 1154, 1051, 1027, 824, 774, 756 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{H}^+$: 446.1922 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено: 446.1915.

Диметил 2-[2-[6-(*n*-бутиламино)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]-2-(4-метилфенил)этил]малонат (18o) был синтезирован из 6-(*n*-бутиламино)урацила **17c** (200 мг, 0.95 ммоль) и циклопропана **1e** (235 мг, 0.95 ммоль) по **Общей методике G**. Время реакции: 6 ч. Выход: 226 мг (52%). Бесцветное масло, $R_f = 0.33$ (петролейный эфир: этилацетат; 1:2).



^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (д, $^3J = 7.6$ Гц, 2H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(6')\text{H}$), 7.07 (д, $^3J = 7.6$ Гц, 2H, $\text{C}(3')\text{H}$, $\text{C}(5')\text{H}$), 4.42 (дд, $^3J = 9.6$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, $\text{C}(3'')\text{H}$), 3.71 (t, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, NH), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 3.60 (с, 3H, CH_3O), 3.44–3.41 (м, 1H, $\text{C}(1'')\text{H}$), 3.28 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{N}$), 2.86–2.74 (м, 2H, $\text{C}(2'')\text{H}_2$), 2.61–2.49 (м, 2H, CH_2), 2.26 (с, 3H, CH_3), 1.41–1.30 (м, 1H, CH_2), 1.26–1.17 (м, 3H, CH_2), 0.83 (t, $^3J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 170.2$ (CO_2Me), 169.7 (CO_2Me), 163.2 ($\text{C}(4)$), 154.8 ($\text{C}(6)$), 152.5 ($\text{C}(2)$), 139.2 ($\text{C}(1')$), 136.3 ($\text{C}(4')$), 129.4 ($\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(6')\text{H}$), 127.0 ($\text{C}(3')\text{H}$, $\text{C}(5')\text{H}$), 99.4 ($\text{C}(5)$), 52.6

(CH₃O), 52.4 (CH₃O), 49.8 (C(1'')H), 47.1 (CH₂), 37.6 (C(3'')H), 33.5 (CH₃N), 32.0 (CH₂), 30.9 (C(2'')H₂), 28.2 (CH₃N), 20.9 (CH₃), 19.9 (CH₂), 13.7 (CH₃).

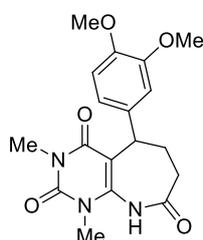
ИК (тонкий слой): 3378, 2957, 2871, 1906, 1750, 1735, 1694, 1639, 1608, 1490, 1435, 1377, 1340, 1256, 1204, 1151, 1070, 1018, 915, 816, 785, 760, 736 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* вычислено C₂₄H₃₃N₃O₆+H⁺: 460.2442 [M+H]⁺; Найдено: 460.2436.

Общая методика Н для синтеза 5-арил-1,3-диметил-6,7-дигидро-1H-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8(3*H*,5*H*,9*H*)-трионов 19

К 0.15 М раствору соединения **18** в MeOH добавили натрий (1.5–2 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1 М соляной кислотой до pH 7, экстрагировали EtOAc (3×30 мл на 1 ммоль **18**). Органический экстракт промывали водой и сушили безводным Na₂SO₄. Твердое вещество отфильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в ДМСО, получая 0.3 М раствор; добавляли воду (0.2 мл на 1 ммоль **18**) и LiCl (5 экв.). Реакционную смесь кипятили 8 ч и охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали EtOAc (3×30 мл на 1 ммоль **18**), промывали водой (3×10 мл на 1 ммоль **18**) и сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме; продукт очищали колоночной флэш-хроматографией.

5-(3,4-Диметоксифенил)-1,3-диметил-6,7-дигидро-1H-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8



(3*H*,5*H*,9*H*)-трион (**19a**) был синтезирован из **18a** (202 мг, 0.45 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (21 мг, 0.91 ммоль) в MeOH (3 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата с последующим элюированием метанолом. Выход: 108 мг (67%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 92–93 °С; *R_f* = 0.43

(этилацетат).

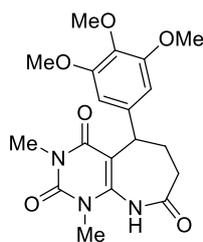
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 9.64 (с, 1H, NH), 6.81 (д, ³*J* = 8.4 Гц, 1H, Ar), 6.74 (д, ⁴*J* = 2.1 Гц, 1H, Ar), 6.66 (дд, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 2.1 Гц, ⁴*J* = 0.8 Гц, 1H, Ar), 4.61 (уш. дд, ³*J* = 8.7 Гц, ³*J* = 1.5 Гц, 1H, CH), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.69 (с, 3H, CH₃O), 3.25 (с, 3H, CH₃N), 3.24 (с, 3H, CH₃N), 2.72 (дд, ²*J* = 12.6 Гц, ³*J* = 11.3 Гц, ³*J* = 8.3 Гц, 1H, CH₂), 2.64–2.57 (м, 1H, CH₂), 2.44–2.37 (м, 1H, CH₂), 2.22 (ддд, ²*J* = 12.6 Гц, ³*J* = 5.9 Гц, ³*J* = 2.4 Гц, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 174.0 (CONH), 162.6 (C), 150.9 (C), 148.3 (C), 147.1 (C), 146.2 (C), 135.6 (C), 118.8 (CH), 111.7 (CH), 111.0 (CH), 105.6 (C), 55.5 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 34.7 (CH), 32.6 (CH₂), 30.8 (CH₃N, CH₂), 28.4 (CH₃N).

ИК (KBr): 2954, 2086, 1736, 1693, 1641, 1514, 1439, 1343, 1269, 1236, 1152, 1025, 974, 754 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* вычислено C₁₈H₂₁N₃O₅+H⁺: 360.1554 [M+H]⁺; Найдено: 360.1550.

1,3-Диметил-5-(3,4,5-триметоксифенил)-6,7-дигидро-1H-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8



(3*H*,5*H*,9*H*)-трион (**19b**) был синтезирован из **18b** (200 мг, 0.42 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (15 мг, 0.65 ммоль) в MeOH (2.8 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата с последующим элюированием метанолом. Выход: 101 мг (62%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 237–239 °С; $R_f = 0.53$ (этилацетат).

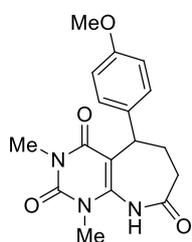
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.70 (с, 1H, NH), 6.43 (уш.с, 2H, C(2')H, C(6')H), 4.63 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, C(5)H), 3.72 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.61 (с, 3H, CH₃O), 3.27 (с, 3H, CH₃N), 3.25 (с, 3H, CH₃N), 2.74 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 11.3$ Гц, $^3J = 8.7$ Гц, 1H, C(7)H₂), 2.64–2.57 (м, 1H, C(6)H₂), 2.45–2.38 (м, 1H, C(6)H₂), 2.22 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, $^3J = 2.3$ Гц, 1H, C(7)H₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 174.9$ (CONH), 162.6 (C(4)), 152.4 (C(3'), C(5')), 150.9 (C(2)), 146.2 (C(9a)), 138.8 (C(1')), 135.8 (C(4')), 105.3 (C(4a)), 104.3 (C(2')H, C(6')H), 59.9 (CH₃O), 55.7 (2×CH₃O), 35.3 (C(5)H), 32.6 (C(7)H₂), 30.9 (C(6)H₂), 30.8 (CH₃N), 28.5 (CH₃N).

ИК (KBr): 3444, 3218, 3174, 2978, 2951, 2836, 1712, 1695, 1644, 1592, 1506, 1493, 1443, 1329, 1277, 1177, 1122, 1026, 997, 751 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: m/z вычислено C₁₉H₂₃N₃O₆+H⁺: 390.1660 [M+H]⁺; Найдено: 390.1654.

1,3-Диметил-5-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-1H-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8(3*H*,5*H*,9*H*)-



трион (**19c**) был синтезирован из **18c** (100 мг, 0.24 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (11 мг, 0.48 ммоль) в MeOH (1.6 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата с последующим элюированием метанолом. Выход: 52 мг (66%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 84–86 °С; $R_f = 0.35$ (этилацетат).

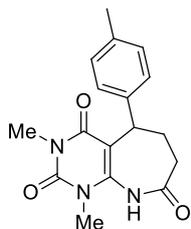
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 9.63$ (уш.с, 1H, NH), 7.09 (уш.д, $^3J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (уш.д, $^3J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.60 (дд, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 1.7$ Гц, 1H, CH), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.26 (с, 3H, CH₃N), 3.24 (с, 3H, CH₃N), 2.71 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 11.3$ Гц, $^3J = 8.4$ Гц, 1H, CH₂), 2.63–2.57 (м, 1H, CH₂), 2.43–2.37 (м, 1H, CH₂), 2.21 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, $^3J = 2.4$ Гц, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 173.9$ (CONH), 162.7 (C), 157.5 (C), 150.9 (C), 146.1 (C), 134.9 (C), 127.7 (2×CH), 113.6 (2×CH), 104.5 (C), 55.0 (CH₃O), 34.5 (CH), 32.6 (CH₂), 30.9 (CH₃N), 30.6 (CH₂), 28.4 (CH₃N).

ИК (KBr): 3493, 3415, 3236, 2952, 2837, 1696, 1639, 1507, 1458, 1362, 1276, 1249, 1178, 1148, 1029, 827, 785, 756 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено C₁₇H₁₉N₃O₄+H⁺: 330.1448 [M+H]⁺; Найдено: 330.1442.

1,3-Диметил-5-(4-метилфенил)-6,7-дигидро-1*H*-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8(3*H*,5*H*,9*H*)-



трион (**19d**) был синтезирован из **18e** (50 мг, 0.12 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (6 мг, 0.26 ммоль) в MeOH (1 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата с последующим элюированием метанолом. Выход: 20 мг (52%). Бесцветное масло; $R_f = 0.26$ (этилацетат).

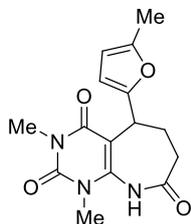
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 9.62$ (уш.с, 1H, NH), 7.08–7.02 (м, 4H, Ar), 4.61 (дд, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 1.9$ Гц, 1H, CH), 3.26 (с, 3H, CH₃N), 3.25 (с, 3H, CH₃N), 2.72 ддд, $^2J = 12.4$ Гц, $^3J = 11.5$ Гц, $^3J = 8.4$ Гц, 1H, CH₂), 2.66–2.59 (м, 1H, CH₂), 2.43–2.36 (м, 1H, CH₂), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.21 (ддд, $^2J = 12.4$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, $^3J = 1.9$ Гц, 1H, CH₂).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 173.7$ (CONH), 162.6 (C), 150.8 (C), 146.1 (C), 140.1 (C), 134.8 (C), 128.7 (2×CH), 126.5 (2×CH), 105.4 (C), 34.9 (CH), 32.6 (CH₂), 30.8 (CH₃N), 30.4 (CH₂), 28.3 (CH₃N), 20.4 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3435, 3213, 3096, 2952, 2927, 2854, 2253, 2125, 1912, 1691, 1631, 1512, 1446, 1424, 1361, 1340, 1312, 1284, 1261, 1225, 1198, 1169, 1151, 1125, 1093, 1049, 1026, 1006, 970, 940, 926, 890, 816 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено C₁₇H₁₉N₃O₃+H⁺: 314.1499 [M+H]⁺; Найдено: 314.1504.

1,3-Диметил-5-(5-метилфуран-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8



(3*H*,5*H*,9*H*)-трион (**19e**) был синтезирован из **18i** (200 мг, 0.51 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (24 мг, 1.04 ммоль) в MeOH (3.4 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата с последующим элюированием метанолом. Выход: 92 мг (60%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 177–179 °С; $R_f = 0.43$ (этилацетат).

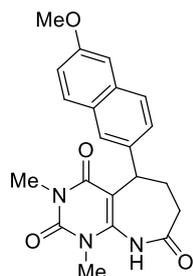
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 9.75$ (уш.с, 1H, NH), 5.98 (уш.д, $^3J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 5.91 (уш.д, $^3J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 4.56 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, CH), 3.27 (с, 3H, CH₃N), 3.24 (с, 3H, CH₃N), 2.70 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 11.3$ Гц, $^3J = 9.3$ Гц, 1H, CH₂), 2.74–2.66 (м, 1H, CH₂), 2.56–2.45 (м, 1H, CH₂), 2.38–2.31 (м, 1H, CH₂), 2.16 (с, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 173.4$ (CONH), 162.1 (C), 153.5 (C), 150.8 (C), 150.1 (C), 146.7 (C), 106.4 (CH), 106.2 (CH), 102.2 (C), 32.4 (CH), 30.8 (CH₂), 30.6 (2×CH₃N), 28.4 (CH₂), 13.4 (CH₃).

ИК (KBr): 3566, 3089, 2948, 2925, 1687, 1639, 1509, 1456, 1368, 1331, 1229, 1162, 1100, 1022, 834, 785, 756 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено C₁₅H₁₇N₃O₄+Na⁺: 326.1117 [M+Na]⁺; Найдено: 326.1111.

1,3-Диметил-5-(6-метоксинафтален-2-ил)-6,7-дигидро-1*H*-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2,4,8



(3*H*,5*H*,9*H*)-трион (**19f**) был синтезирован из **18h** (180 мг, 0.38 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (18 мг, 0.78 ммоль) в MeOH (2.6 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата с последующим элюированием метанолом. Выход: 104 мг (72%). Бесцветное твердое вещество, т. пл. 209–211 °С; $R_f = 0.77$ (этилацетат).

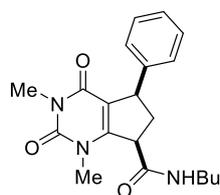
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 9.62$ (уш.с, 1H, NH), 7.73 (д, ³*J* = 8.8 Гц, 1H, Ar), 7.69 (д, ³*J* = 8.8 Гц, 1H, Ar), 7.66 (уш.с, 1H, Ar), 7.24 (д, ³*J* = 2.5 Гц, 1H, Ar), 7.21 (дд, ³*J* = 8.8 Гц, ³*J* = 1.7 Гц, 1H, Ar), 7.12 (дд, ³*J* = 8.8 Гц, ⁴*J* = 2.5 Гц, 1H, Ar), 4.78 (уш.д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H, CH), 3.85 (с, 3H, CH₃O), 3.28 (с, 3H, CH₃), 3.26 (с, 3H, CH₃), 2.85–2.71 (м, 2H, CH₂), 2.49–2.43 (м, 1H, CH₂), 2.34–2.26 (м, 1H, CH₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 171.9$ (CONH), 162.7 (C), 150.9 (C), 146.4 (C), 137.9 (C), 132.8 (C), 129.2 (CH), 128.2 (C), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 124.3 (2×C), 118.4 (CH), 105.6 (CH), 105.4 (CH), 55.1 (CH₃O), 35.3 (CH), 32.6 (CH₂), 30.8 (CH₃), 30.1 (CH₂), 28.5 (CH₃).

ИК (KBr): 2950, 2843, 1693, 1640, 1632, 1502, 1483, 1462, 1391, 1359, 1264, 1220, 1147, 1026, 943, 852, 814, 777, 753 см⁻¹.

HRMS ESI-TOF: *m/z* вычислено C₂₁H₂₁N₃O₄+H⁺: 380.1605 [*M*+H]⁺; Найдено: 380.1599.

N-Бутил-1,3-диметил-2,4-диоксо-5-(4-метилфенил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-циклопента[*d*]пиримидин-7-карбоксаимид (**20**) был синтезирован из **18o** (132 мг, 0.29 ммоль) по **Общей методике Н**, используя Na (13 мг, 0.57 ммоль) в MeOH (1.9 мл). Элюент для флэш-хроматографии варьировался от системы «петролейный эфир : этилацетат 10:1» до чистого этилацетата. Были выделены два диастереомера **20**.



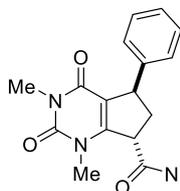
(5*RS*,7*RS*)-**20** был выделен в виде бесцветного масла; Выход: 30 мг (28%); $R_f = 0.52$ (этилацетат).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.24$ (t, ³*J* = 5.6 Гц, 1H, NH), 7.06 (с, 4H, Ar), 4.22–4.17 (м, 2H, 2×CH), 3.23 (с, 3H, CH₃N), 3.16–3.12 (м, 1H, CH₂), 3.11 (с, 3H, CH₃N), 3.08–3.03 (м, 1H, CH₂), 2.40–2.47 (м, 1H, CH₂), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.11–2.03 (м, 1H, CH₂), 1.45–1.37 (м, 2H, CH₂), 1.33–1.25 (м, 2H, CH₂), 0.87 (t, ³*J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 170.4$ (CON), 159.5 (C(4)), 154.0 (C(7a)), 152.3 (C(2)), 141.5 (C(1')), 135.1 (C(4')), 128.7 (C(2')H, C(6')H), 126.8 (C(3')H, C(5')H), 114.8 (C(4a)), 49.9 (C(7)H), 45.7 (C(5)H), 38.9 (C(6)H₂), 38.4 (CH₂), 32.3 (CH₃N), 30.9 (CH₂), 27.5 (CH₃N), 20.6 (CH₃), 19.5 (CH₂), 13.6 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3501, 3436, 3303, 2958, 2932, 2868, 1706, 1664, 1553, 1487, 1364, 1231, 1123, 815, 755 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 370.2125 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено: 370.2118.



(5RS,7SR)-20 был выделен в виде желтого масла; Выход: 30 мг (28%); $R_f = 0.23$ (петролейный эфир; 1:3).

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ 8.17 (t, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, NH), 7.12 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, C(2')H, C(6')H), 7.02 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, C(3')H, C(5')H), 4.12 (дд, $^3J = 9.6$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, C(5)H), 4.05 (дд, $^3J = 10.2$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, 1H, C(7)H), 3.11 (с, 3H, CH_3N), 3.21 (с, 3H, CH_3N), 3.08–3.03 (м, 2H, CH_2), 2.93 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 10.2$ Гц, $^3J = 9.6$ Гц, 1H, C(6) H_2), 2.24 (с, 3H, CH_3), 1.75 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, C(6) H_2), 1.36–1.30 (м, 2H, CH_2), 1.23–1.16 (м, 2H, CH_2), 0.82 (t, $^3J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц): $\delta = 170.8$ (CON), 159.6 (C(4)O), 153.4 (C(7a)), 152.4 (C(2)O), 141.7 (C(1')), 134.9 (C(4')), 128.5 (C(3')H, C(5')H), 127.2 (C(2')H, C(6')H), 114.6 (C(4a)), 49.7 (C(7)H), 45.4 (C(5)H), 38.3 (C(6) H_2), 37.7 (CH_2), 32.3 (CH_3N), 30.9 (CH_2), 27.5 (CH_3N), 20.5 (CH_3), 19.4 (CH_2), 13.5 (CH_3).

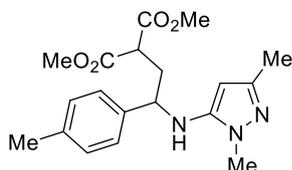
ИК (тонкий слой): 3583, 3561, 3543, 3521, 3500, 3338, 3324, 3308, 2958, 2930, 2871, 1705, 1661, 1647, 1553, 1514, 1490, 1455, 1435, 1368, 1233, 1045, 821 cm^{-1} .

HRMS ESI-TOF: m/z вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 370.2125 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Найдено: 370.2126.

Общая методика N -алкилирования 5-аминопиразолов

GaCl_3 (1.2 экв.) добавили к 0.12 М раствору циклопропана **1** (1 экв.) и 5-аминопиразола **21** (1 экв.) в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре в течение 0.5–1 ч. Затем смесь обрабатывали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-(*n*-толил)этил}малонат (**22a**) был синтезирован из 1,3-диметил-1H-пиразол-5-амина (90 мг, 0.81 ммоль) и диметил 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1j** (200 мг, 0.81 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 1 ч. Выход: 168 мг (58%). Желтое масло; $R_f = 0.33$ (этилацетат).



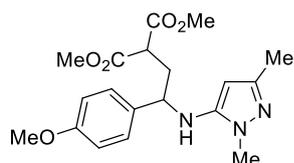
^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3): $\delta = 7.17$ (д, $^3J = 8.1$ Гц, 2 H, C(2')H, C(6')H), 7.13 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 2 H, C(3')H, C(5')H), 5.06 (с, 1 H, C(4)H), 4.18–4.16 (м, 2 H, CH, NH), 3.73 (с, 3 H, OCH_3), 3.69 (с, 3 H, OCH_3), 3.59 (с, 3 H, CH_3), 3.46 (дд, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1 H, CH), 2.47 (ддд, $^2J = 14.5$ Гц, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, 1 H, CH_2), 2.36–2.29 (м, 1 H, CH_2), 2.32 (с, 3 H, CH_3), 2.07 (с, 3 H, CH_3).

¹³C ЯМР (126 МГц; CDCl₃): δ = 170.1 (CO₂Me), 169.8 (CO₂Me), 147.8 (C), 146.9 (C), 138.5 (C(4')), 137.7 (C(1')), 129.7 (C(3')H, C(5')H), 126.3 (C(2')H, 89.7 (C(4)H), C(6')H), 58.7 (CH), 52.9 (2×CH₃O), 49.2 (CH), 36.4 (CH₂), 34.0 (CH₃), 21.2 (CH₃), 13.7 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3357, 3242, 3097, 3006, 2951, 2734, 2589, 2351, 2307, 2122, 2013, 1909, 1761, 1730, 1612, 1585, 1553, 1537, 1516, 1452, 1434, 1417, 1390, 1355, 1335, 1264, 1181, 1147, 1116, 1098, 1081, 1055, 1018, 970, 946, 916, 874, 820, 769, 731, 677, 618 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₁₉H₂₆N₃O₄: 360.1918; найдено: 360.1919.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-(4-метоксифенил)этил}малонат



(**22b**) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (126 мг, 1.14 ммоль) и диметил 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1h** (300 мг, 1.14 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 50 минут. Выход: 166 мг (52%). Желтое масло, *R*_f=0.31 (этилацетат).

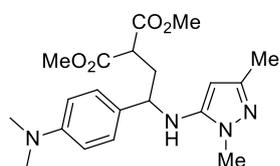
¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃): δ = 7.19 (уш. д, ³*J* = 8.6 Гц, 2 H, C(2')H, C(6')H), 6.84 (уш. д, ³*J* = 8.6 Гц, 2 H, C(3')H, C(5')H), 5.04 (с, 1 H, C(4)H), 4.14 (дд, ³*J* = 8.6 Гц, ³*J* = 5.5 Гц, 1 H, CH), 3.91 (уш. с, 1 H, NH), 3.77 (с, 3 H, OCH₃), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 3.68 (с, 3 H, CH₃), 3.55 (с, 3 H, CH₃), 3.44 (дд, ³*J* = 8.5 Гц, ³*J* = 6.3 Гц, 1 H, CH), 2.46 (ддд, ³*J* = 14.0 Гц, ³*J* = 8.6 Гц, ³*J* = 6.3 Гц, 1 H, CH₂), 2.31 (ддд, ³*J* = 14.0 Гц, ³*J* = 7.5 Гц, ³*J* = 5.5 Гц, 1 H, CH₂), 2.06 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; CDCl₃): δ = 170.1 (CO₂Me), 169.8 (CO₂Me), 159.2 (C(4')), 147.2 (C), 147.0 (C), 134.0 (C(1')), 127.6 (C(2')H, C(6')H), 114.3 (C(3')H, C(5')H), 89.6 (C(4)H), 58.4 (CH), 55.3 (CH₃), 52.8 (2×CH₃O), 49.2 (CH), 36.5 (CH₂), 33.9 (CH₃), 13.8 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3350, 3246, 3001, 2954, 2839, 1754, 1733, 1612, 1569, 1514, 1438, 1389, 1355, 1247, 1178, 1154, 1115, 1096, 1033, 970, 916, 872, 835, 791, 737, 632, 619 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₁₉H₂₆N₃O₅: 376.1867; найдено: 376.1873.

Диметил 2-{2-[4-(диметиламино)фенил]-2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]этил}малонат



(**22c**) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (80 мг, 0.72 ммоль) и диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата **1i** (200 мг, 0.72 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 30 минут.

Выход: 142 мг (51%). Желтое масло; *R*_f=0.27 (этилацетат).

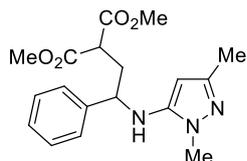
¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-*d*₆): δ = 7.14 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 2 H, C(2')H, C(6')H), 6.66 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 2 H, C(3')H, C(5')H), 5.69 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1 H, NH), 4.87 (с, 1 H, C(4)H), 3.89 (ддд, ³*J* = 8.5 Гц, ³*J* = 8.2 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1 H, CH), 3.67 (с, 3 H, CH₃O), 3.60 (с, 3 H, CH₃O), 3.48 (дд, ³*J* = 7.5 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1 H, CH), 3.45 (с, 3 H, CH₃), 2.85 (с, 6 H, 2×CH₃), 2.34 (ддд, ²*J* = 14.0 Гц, ³*J* = 8.2 Гц, ³*J* = 7.5 Гц, 1 H, CH₂), 2.09 (ддд, ²*J* = 14.0 Гц, ³*J* = 7.0 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1 H, CH₂), 1.87 (с, 3 H, CH₃).

^{13}C ЯМР (126 МГц; DMSO- d_6): $\delta = 169.3$ (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me), 149.6 ($\text{C}(4')$), 147.8 ($\text{C}(3)$), 144.7 ($\text{C}(5)$), 130.4 ($\text{C}(1')$), 127.1 ($2\times\text{CH}$), 112.3 ($2\times\text{CH}$), 87.6 ($\text{C}(4)\text{H}$), 56.8 (CH), 52.4 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 48.8 (CH), 40.2 (CH_3), 36.5 (CH_3), 33.8 (CH_3), 34.0 (CH_2), 13.7 (CH_3).

ИК (тонкий слой): 3455, 3264, 3074, 3011, 2957, 2923, 2894, 2854, 2810, 2389, 2352, 1889, 1753, 1737, 1617, 1561, 1527, 1436, 1390, 1354, 1317, 1293. 1267, 1244, 1222, 1198, 1148, 1097, 1070, 1008, 969, 937, 872, 839, 815, 748, 796, 668, 645 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$: 389.2183; найдено: 389.2173.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-фенилэтил}малонат (22d) был



синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (109 мг, 0.98 ммоль) и диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата **1e** (230 мг, 0.98 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 1 ч. Выход 100 мг (56%).

Желтое масло; $R_f=0.55$ (этилацетат).

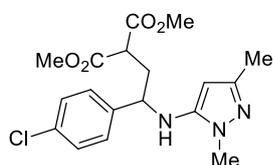
^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3): $\delta = 7.30$ – 7.21 (м, 5 H, $5\times\text{CH}$, Ar), 5.00 (с, 1 H, $\text{C}(4)\text{H}$), 4.18 (уш. дд, $^3J = 7.9$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1 H, CH), 4.12 – 4.10 (уш. с, 1 H, NH), 3.69 (с, 3 H, OCH_3), 3.65 (с, 3 H, OCH_3), 3.52 (с, 3 H, CH_3), 3.46 (дд, $^3J = 7.5$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, 1 H, CH), 2.44 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц, 1 H, CH_2), 2.33 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1 H, CH_2), 2.02 (с, 3 H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц; CDCl_3): $\delta = 169.9$ (CO_2Me), 169.7 (CO_2Me), 147.1 (C), 146.9 (C), 141.7 ($\text{C}(1')$), 128.8 ($\text{C}(3')\text{H}$, $\text{C}(5')\text{H}$), 127.8 ($\text{C}(4')\text{H}$), 126.3 ($\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(6')\text{H}$), 89.5 ($\text{C}(4)\text{H}$), 58.8 (CH), 52.7 ($2\times\text{OCH}_3$), 49.1 (CH), 36.4 (CH_2), 33.9 (CH_3), 13.7 (CH_3).

ИК (тонкий слой): 3603, 3354, 3246, 3086, 3063, 3029, 3004, 2954, 2848, 1749, 1743, 1729, 1646, 1569, 1563, 1494, 1451, 1437, 1391, 1356, 1267, 1239, 1212, 1155, 1101, 1053, 1015, 969, 915, 874, 845 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$: 346.1761; найдено: 346.1761.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-(4-хлорофенил)этил}малонат (22e)



был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (83 мг, 0.74 ммоль) и диметил 2-(4-хлорофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1f** (200 мг, 0.74 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 1 ч. Выход: 156

мг (55%). Желтое масло; $R_f=0.40$ (этилацетат).

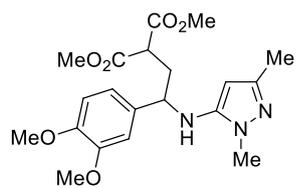
^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3): $\delta = 7.30$ (д, $^3J = 8.4$ Гц, 2 H, $2\times\text{CH}$, Ar), 7.24 (д, $^3J = 8.4$ Гц, 2 H, $2\times\text{CH}$, Ar), 4.97 (с, 1 H, CH), 4.26 – 4.23 (уш. д, $^3J = 5.4$ Гц, 1 H, NH), 4.20 (ддд, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1 H, CH), 3.73 (с, 3 H, OCH_3), 3.71 (с, 3 H, OCH_3), 3.60 (с, 3 H, CH_3), 3.48 (дд, $^3J = 7.0$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1 H, CH), 2.44 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 7.0$ Гц, 1 H, CH_2), 2.34 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1 H, CH_2), 2.06 (с, 3 H, CH_3).

¹³C ЯМР (126 МГц; CDCl₃): δ = 169.9 (CO₂Me), 169.8 (CO₂Me), 147.1 (C), 147.0 (C), 140.2 (C), 133.7 (C), 129.2 (2×CH), 127.9 (2×CH), 89.9 (CH), 58.4 (CH), 53.0 (2×OCH₃), 49.2 (CH), 36.4 (CH₃), 34.1 (CH₂), 13.7 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3600, 3585, 3546, 3498, 3466, 3434, 3399, 3370, 3372, 3248, 3233, 3117, 3084, 3015, 2996, 2952, 2916, 2840, 2378, 2346, 1847, 1751, 1735, 1617, 1565, 1492, 1437, 1410, 1393, 1365, 1279, 1237, 1213, 1153, 1092, 1052, 1013, 968, 830 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₁₈H₂₃ClN₃O₄: 380.1372; найдено: 380.1354.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-(3,4-диметоксифенил)этил}малонат



(**22f**) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (76 мг, 0.68 ммоль) и диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1a** (200 мг, 0.68 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 50 минут. Выход: 157 мг (57%). Бесцветное масло; *R*_f=0.28

(этилацетат).

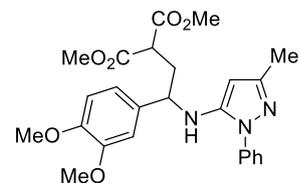
¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-*d*₆): δ = 7.00 (д, ⁴*J* = 1.4 Гц, 1 H, CH), 6.86 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1 H, CH), 6.84 (дд, ³*J* = 8.5 Гц, ⁴*J* = 1.4 Гц, 1 H, CH), 5.79 (д, ³*J* = 8.8 Гц, 1 H, NH), 4.92 (с, 1 H, CH), 3.96 (ддд, ³*J* = 8.8 Гц, ³*J* = 7.9 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1 H, CH), 3.73 (с, 3 H, CH₃O), 3.70 (с, 3 H, CH₃O), 3.66 (с, 3 H, CH₃O), 3.64 (дд, ²*J* = 8.0 Гц, ³*J* = 5.8 Гц, 1 H, CH), 3.60 (с, 3 H, CH₃O), 3.45 (с, 3 H, CH₃), 2.35 (ддд, ²*J* = 14.0 Гц, ³*J* = 8.0 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1 H, CH₂), 2.13 (ддд, ²*J* = 14.0 Гц, ³*J* = 7.9 Гц, ³*J* = 5.8 Гц, 1 H, CH₂), 1.87 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; DMSO-*d*₆): δ = 169.6 (CO₂Me), 169.3 (CO₂Me), 148.9 (C), 148.0 (C), 147.9 (C), 145.1 (C), 135.8 (C), 118.9 (CH), 111.6 (CH), 110.2 (CH), 87.9 (CH), 57.4 (CH), 55.61 (OCH₃), 55.59 (OCH₃), 52.6 (2×CH₃O), 36.5 (CH₂), 34.2 (CH₃), 21.2 (CH₃), 13.8 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3465, 3434, 3396, 3272, 3252, 3236, 3000, 2954, 2838, 1751, 1734, 1606, 1593, 1564, 1516, 1463, 1439, 1391, 1343, 1261, 1238, 1203, 1143, 1101, 1055, 1026, 969, 858, 812, 764, 737, 645, 618 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₂₀H₂₈N₃O₇: 406.1973; найдено: 406.1973.

Диметил 2-{2-(3,4-диметоксифенил)-2-[(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]этил}малонат



(**22g**) был синтезирован из 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амина (118 мг, 0.68 ммоль) и диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1a** (200 мг, 0.68 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 44 минуты. Выход: 139 мг (44%). Бесцветное масло.

¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-*d*₆): δ = 7.57–7.55 (м, 2 H, 2×CH), 7.51–7.48 (м, 2 H, 2×CH), 7.34–7.30 (м, 1 H, CH), 7.05 (уш. с, 1 H, CH), 6.87 (уш. с, 2 H, 2×CH), 5.89 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 1 H, NH), 5.20 (с, 1 H, C(4)H), 4.03 (ддд, ³*J* = 8.6 Гц, ³*J* = 7.8 Гц, ³*J* = 7.0 Гц, 1 H, CH), 3.72 (с, 6 H, 2×CH₃O), 3.65 (с, 3

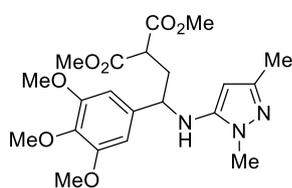
H, CH₃O), 3.61 (с, 3 H, CH₃), 3.49 (дд, ³J = 8.2 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1 H, CH), 2.41 (ддд, ³J = 14.7 Гц, ³J = 8.2 Гц, ³J = 7.8 Гц, 1 H, CH₂), 2.14 (ддд, ³J = 14.0 Гц, ³J = 7.0 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1 H, CH₂), 2.00 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; DMSO-d₆): δ = 169.3 (CO₂Me), 169.1 (CO₂Me), 148.8 (C), 147.9 (C), 147.7 (2×C), 139.5 (C(1')), 135.3 (C(1'')), 129.1 (C(3')H, C(5')H), 126.0 (C(4')H), 123.2 (C(2')H, C(6')H), 118.9 (C(6'')H), 111.5 (C(5'')H), 110.3 (C(2'')H), 89.9 (C(4)H), 57.6 (CH), 55.5 (2×OCH₃), 52.4 (2×OCH₃), 48.8 (CH), 36.0 (CH₂), 13.8 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3403, 3118, 300, 2953, 2837, 2602, 2356, 2054, 1750, 1732, 1595, 1564, 1516, 1455, 1438, 1387, 1363, 1313, 1260, 1235, 1141, 1096, 1073, 1057, 1025, 970, 914, 857, 812 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₂₅H₃₀N₃O₆: 468.2129; найдено: 468.2129.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-(3,4,5-триметоксифенил)этил} малонат (22h) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (69 мг,



0.62 ммоль) и диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1b** (200 мг, 0.62 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 6 ч. Выход: 178 мг (66%). Желтое масло; *R*_f=0.23 (этилацетат).

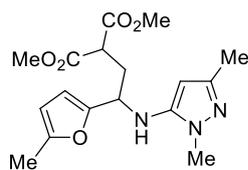
¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃): δ = 6.48 (с, 2 H, C(2')H, C(6')H), 5.06 (с, 1 H, C(4)H), 4.09 (уш. дд, ³J = 8.2 Гц, ³J = 5.5 Гц, 1 H, CH), 3.99–3.97 (м, 1 H, NH), 3.82 (с, 6 H, 2×OCH₃), 3.80 (с, 3 H, CH₃), 3.73 (с, 3 H, CH₃), 3.69 (с, 3 H, CH₃), 3.56 (с, 3 H, CH₃), 3.46 (дд, ³J = 7.6 Гц, ³J = 6.2 Гц, 1 H, CH), 2.45 (ддд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 8.2 Гц, ³J = 7.6 Гц, 1 H, CH₂), 2.31 (ддд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 6.2 Гц, ³J = 5.5 Гц, 1 H, CH₂), 2.06 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; CDCl₃): δ = 170.1 (CO₂Me), 169.8 (CO₂Me), 153.6 (2×C), 147.2 (C), 147.1 (C), 137.5 (C), 137.4 (C), 103.3 (C(2')H, C(6')H), 89.8 (C(4)H), 60.9 (OCH₃), 59.4 (CH), 56.2 (OCH₃), 52.9 (3×OCH₃), 49.2 (CH), 36.4 (CH₂), 34.0 (CH₃), 13.8 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3346, 2999, 2951, 2841, 1748, 1737, 1595, 1561, 1509, 1464, 1427, 1388, 1351, 1328, 1239, 1152, 1126, 1039, 1006, 918, 869, 835 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₂₁H₃₀N₃O₇: 436.2078; найдено: 436.2076.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-(5-метилфуран-2-ил)этил} малонат (22i) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (47 мг, 0.42



ммоль) и диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1m** (100 мг, 0.42 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 30 минут. Выход: 74 мг (50%). Желтое масло; *R*_f=0.45 (этилацетат).

¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃): δ = 6.04 (д, ³J = 2.4 Гц, 1 H, C(2')H, Ar), 5.85–5.84 (м, C(3')H, Ar), 5.27 (с, 1 H, C(4)H), 4.21 (дд, ²J = 14.9 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1 H, C(7)H), 3.94 (уш. с, 1 H, NH), 3.71 (с, 3 H,

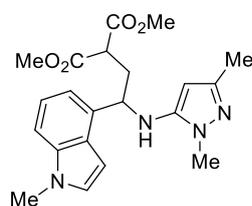
OCH₃), 3.69 (с, 3 H, OCH₃), 3.55 (с, 3 H, CH₃), 3.51 (t, ³J = 7.1 Гц, 1 H, CH), 2.51 (дд, ²J = 14.9 Гц, ³J = 7.9 Гц, 1 H, CH₂), 2.41 (ддд, ²J = 13.5 Гц, ³J = 6.5 Гц, 1 H, CH₂), 2.23 (с, 3 H, CH₃), 2.12 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; CDCl₃): δ = 169.8 (CO₂Me), 169.6 (CO₂Me), 151.6 (C), 152.0 (C), 147.1 (C), 147.0 (C), 107.9 (C(2')H), 106.2 (C(3')H), 89.9 (C(4)H), 52.8 (2×OCH₃), 52.7 (CH), 48.9 (CH), 34.0 (CH₃), 33.4 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.6 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3219, 2954, 2927, 1750, 1735, 1612, 1564, 1437, 1391, 1346, 1314, 1271, 1242, 1220, 1156, 1098, 1049, 1021, 962, 939, 914, 840 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₁₉H₂₆N₃O₅: 350.1710; найдено: 350.1721.

Диметил 2-{2-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-2-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)этил}мало-



нат (22j) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (65 мг, 0.58 ммоль) и диметил 2-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1o** (200 мг, 0.58 ммоль), используя **Общую методику I**. Время реакции 6 ч. Выход: 164 мг (62%). Бесцветное масло; *R*_f=0.48 (этилацетат).

¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-*d*₆): δ = 7.32 (д, ³J = 3.1 Гц, 1 H, C(2')H), 7.29 (уш. д, ³J = 7.8 Гц, 1 H, C(7')H), 7.11 (дд, ³J = 7.8 Гц, ³J = 7.3 Гц, 1 H, C(6')H), 6.65 (дд, ³J = 3.1 Гц, ⁵J = 0.5 Гц, 1 H, C(7')H), 6.01 (д, ³J = 8.4 Гц, 1 H, NH), 4.77 (с, 1 H, C(4)H), 4.52 (ддд, ³J = 9.2 Гц, ³J = 8.4 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1 H, CH), 3.77 (с, 3 H, CH₃), 3.71 (дд, ³J = 8.4 Гц, ³J = 6.4 Гц, CH), 3.67 (с, 3 H, OCH₃), 3.66 (с, 3 H, OCH₃), 3.55 (с, 3 H, CH₃), 2.42 (ддд, ²J = 14.2 Гц, ³J = 9.2 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1 H, CH₂), 2.36 (ддд, ²J = 14.2 Гц, ³J = 8.4 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1 H, CH₂), 1.83 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; DMSO-*d*₆): δ = 169.4 (CO₂Me), 169.4 (CO₂Me), 169.3 (CO₂Me), 148.1 (C(5)), 144.8 (C(3)), 136.5 (C(7'a)), 134.6 (C(3')), 129.5 (C(7')H), 126.2 (C(3a')), 121.1 (C(4')H), 115.6 (C(2')H), 108.6 (C(6')H), 98.1 (C(7')H), 87.3 (C(4)H), 55.2 (CH), 52.5 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 48.8 (CH), 35.8 (CH₂), 34.1 (CH₃), 32.5 (CH₃), 13.5 (CH₃).

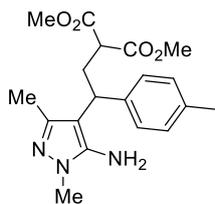
ИК (тонкий слой): 3353, 3255, 2952, 2846, 1754, 1610, 1563, 1570, 1515, 1497, 1440, 1391, 1370, 1347, 1267, 1238, 1207, 1180, 1153, 1092, 1047, 1013, 968, 951, 874, 837 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ вычислено C₁₉H₂₆N₃O₄: 399.2027; найдено: 399.2023.

Общая методика J Sc(OTf)₃-катализируемого алкилирования 5-аминопиразолов донорно-акцепторными циклопропанами

Sc(OTf)₃ (10 мол.%) добавили к 0.24 М раствору циклопропана **1** (1 экв.) и пиразол-5-амина **21** (1 экв.) в ацетонитриле или дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали при кипячении или при 60 °С в течение 2–6 ч, обрабатывали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органический слой сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией.

Диметил 2-[2-(5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(*n*-толил)этил]малонат (23a) был



синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (89 мг, 0.81 ммоль) и диметил 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1j** (200 мг, 0.81 ммоль), используя **Общую методику J**, в ацетонитриле при кипячении в течение 6 ч. Выход: 153 мг (53%). Желтое масло, $R_f = 0.20$ (этилацетат : метанол; 12:1).

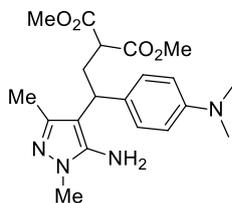
¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-*d*₆): $\delta = 7.12$ (уш. д, $^3J = 8.1$ Гц, 2 H, 2×CH), 7.07 (уш. д, $^3J = 8.1$ Гц, 2 H, 2×CH), 5.01 (уш. с, 2 H, NH₂), 3.73 (дд, 1 H, $^3J = 9.9$ Гц, $^3J = 6.6$ Гц, CH), 3.65 (с, 3 H, CH₃O), 3.57 (с, 3 H, CH₃O), 3.44 (с, 3 H, CH₃), 3.28 (дд, 1 H, $^3J = 7.8$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, CH), 2.50–2.45 (м, 2 H, CH₂), 2.24 (с, 3 H, CH₃), 1.85 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц; DMSO-*d*₆): $\delta = 169.3$ (CO₂Me), 169.2 (CO₂Me), 144.8 (C), 143.2 (C), 140.8 (C), 134.8 (C), 128.7 (2×CH), 127.1 (2×CH), 100.5 (C), 52.5 (CH₃O), 52.2 (CH₃O), 49.9 (CH), 36.7 (CH), 33.8 (CH₃), 31.9 (CH₂), 20.5 (CH₃), 12.7 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3434, 3235, 3118, 3088, 2954, 2926, 2854, 2735, 2594, 2389, 2352, 2315, 1911, 1733, 1632, 1570, 1538, 1514, 1438, 1393, 1376, 1334, 1262, 1234, 1152, 1097, 1029, 924, 812, 750, 728, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z [$M+H$]⁺ вычислено C₁₉H₂₆N₃O₄: 360.1918; найдено: 360.1923.

Диметил 2-{2-(5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-[4-(диметиламино)фенил]этил}-



малонат (23b) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (80 мг, 0.72 ммоль) и диметил 2-[4-(диметиламино)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1i** (200 мг, 0.72 ммоль), используя **Общую методику J**, в ацетонитриле при 55 °С в течение 3 ч. Выход: 137 мг (49%). Бесцветное масло,

$R_f=0.35$ (этилацетат).

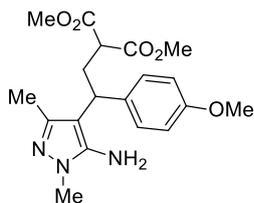
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.05$ (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2 H, C(2')H, C(6')H), 6.64 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2 H, C(3')H, C(5')H), 4.65 (уш. с, 2 H, NH₂), 3.65 (с, 3 H, CH₃O), 3.63 (т, $^3J = 7.8$ Гц, 1 H, C(6)H), 3.58 (с, 3 H, CH₃O), 3.42 (с, 3 H, CH₃), 3.27 (т, $^3J = 7.3$ Гц, 1 H, CH), 2.83 (с, 6 H, 2×CH₃), 2.44 (м, 2 H, CH₂), 1.83 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 169.4$ (CO₂Me), 169.3 (CO₂Me), 148.7 (C(4')), 143.9 (C), 143.3 (C), 131.7 (C(1')), 127.7 (C(2')H, C(6')H), 112.4 (C(3')H, C(5')H), 100.8 (C(4)), 52.4 (CH₃O), 52.3 (CH₃O), 50.0 (CH), 40.3 (2×CH₃), 36.4 (CH), 33.8 (CH₃), 32.4 (CH₂), 13.1 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3430, 3230, 2954, 2850, 2800, 2096, 1885, 1760, 1632, 1569, 1535, 1516, 1482, 1467, 1451, 1392, 1356, 1060, 1017, 947, 817 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z [$M+H$]⁺ вычислено C₂₀H₂₉N₄O₄: 389.2183 ; найдено: 389.2178.

Диметил 2-[2-(5-амино-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(4-метоксифенил)этил]малонат



(23c) был синтезирован из 1,3-диметил-1H-пиразол-5-амина (84 мг, 0.76 ммоль) и диметил 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1h** (200 мг, 0.76 ммоль), используя **Общую методику J**, в ацетонитриле при кипячении в течение 4 ч. Соотношение **23c** : **22c** = 59 : 41 (согласно ^1H ЯМР спектру реакционной смеси). Выход **23c** после очистки: 102 мг (36%). Желтое масло, $R_f=0.55$ (этилацетат).

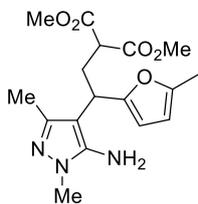
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ = 7.10 (уш. д, 3J = 8.6 Гц, 1 H, C(2')H, C(6')H), 6.76 (уш. д, 3J = 8.6 Гц, 2 H, C(3')H, C(5')H), 3.73 (дд, 3J = 10.3 Гц, 3J = 6.0 Гц, 1 H, CH), 3.70 (с, 3 H, CH_3O), 3.66 (с, 3 H, CH_3O), 3.60 (с, 3 H, CH_3O), 3.48 (с, 3 H, CH_3), 3.40 (уш. с, 2 H, NH_2), 3.32 (дд, 1 H, 3J = 8.3 Гц, 3J = 6.2 Гц, CH), 2.59 (ддд, 2J = 13.8 Гц, 3J = 8.3 Гц, 3J = 6.0 Гц, 1 H, CH_2), 2.45 (ддд, 2J = 13.8 Гц, 3J = 10.3 Гц, 3J = 6.2 Гц, 1 H, CH_2), 1.95 (с, 3 H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ = 169.9 (CO_2Me), 169.8 (CO_2Me), 158.0 (C(4')), 145.3 (C(3')), 142.4 (C(5)), 134.5 (C(1')), 128.3 (C(2')H, C(6')H), 103.4 (C(4)), 113.8 (C(3')H, C(5')H), 55.2 (CH_3O), 52.6 (CH_3O), 52.5 (CH_3O), 50.1 (CH), 36.7 (CH), 33.8 (CH_3), 32.4 (CH_2), 12.7 (CH_3).

ИК (тонкий слой): 3422, 3351, 3197, 3000, 2954, 2838, 1755, 1740, 1722, 1691, 1636, 1612, 1571, 1566, 1540, 1530, 1438, 1393, 1243, 1180, 1152, 1033, 963, 833, 781, 754, 733, 706, 638 cm^{-1} .

HRMS ESI-TOF: m/z [$M+H$] $^+$ вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$: 376.1867; найдено: 376.1854.

Диметил 2-[2-(5-амино-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-метилфуран-2-ил)этил]малонат



(23i) был синтезирован из 1,3-диметил-1H-пиразол-5-амина (93 мг, 0.84 ммоль) и диметил 2-(5-метилфуран-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1m** (200 мг, 0.84 ммоль), используя **Общую методику J**, в ацетонитриле при 55 °C в течение 3 ч. Выход: 167 мг (57%). Оранжевое масло, $R_f=0.39$ (этилацетат).

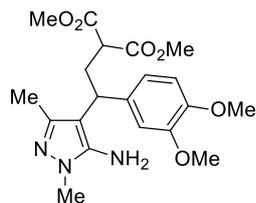
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ = 5.94–5.93 (м, 1 H, CH, Ar), 5.92–5.91 (м, 1 H, CH, Ar), 4.80 (уш. с, 2 H, NH_2), 3.79 (дд, 3J = 10.4 Гц, 3J = 5.7 Гц, 1 H, CH), 3.56 (с, 3 H, CH_3O), 3.54 (с, 3 H, CH_3O), 3.43 (с, 3 H, CH_3O), 3.31 (дд, 3J = 7.5 Гц, 3J = 6.6 Гц, 1 H, CH), 2.46 (ддд, 2J = 13.6 Гц, 3J = 7.5 Гц, 3J = 5.7 Гц, 1 H, CH_2), 2.32 (ддд, 2J = 13.6 Гц, 3J = 10.4 Гц, 3J = 6.6 Гц, 1 H, CH_2), 2.19 (с, 3H, CH_3), 1.84 (с, 3 H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ = 169.3 (CO_2Me), 169.2 (CO_2Me), 154.8 (C), 149.8 (C), 144.5 (C), 143.5 (C), 106.0 (CH), 105.6 (CH), 97.5 (C), 52.5 (CH_3O), 52.3 (CH_3O), 49.4 (CH_3), 33.8 (CH), 31.9 (CH), 31.1 (CH_2), 13.3 (CH_3), 12.6 (CH_3).

ИК (тонкий слой): 3414, 3342, 2952, 1747, 1733, 1630, 1568, 1438, 1395, 1267, 1237, 1155, 1025, 960, 789, 760, 639 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z [$M+H$] $^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$: 350.1710; найдено: 350.1708.

Диметил 2-[2-(5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этил]мало-



нат (23d) был синтезирован из 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-амина (94 мг, 0.85 ммоль) и диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1b** (250 г, 0.85 ммоль), используя **Общую методику J**, в ацетонитриле при кипячении в течение 6 ч. Соотношение **23d** : **22d** = 63 : 37 (согласно ¹H ЯМР спектру реакционной смеси). Выход **23d** после очистки: 145 мг (42%). Желтое масло, *R*_f=0.19 (этилацетат).

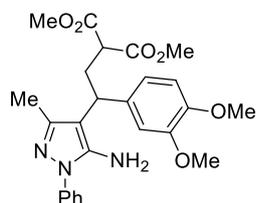
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 6.84 (дд, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 2.1 Гц, 1 H, CH), 6.83–6.81 (м, 1 H, CH), 6.75 (уш. д, ³*J* = 8.4 Гц, 1 H, CH), 4.75 (с, 2 H, NH₂), 3.70 (с, 3 H, CH₃O), 3.69 (с, 3 H, CH₃O), 3.67 (дд, ³*J* = 9.7 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1 H, CH), 3.64 (с, 3 H, CH₃O), 3.57 (с, 3 H, CH₃O), 3.41 (с, 3 H, CH₃), 3.27 (т, ³*J* = 7.1 Гц, 1 H, CH), 2.49–2.41 (м, 2 H, CH₂), 1.88 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 169.5 (CO₂Me), 169.4 (CO₂Me), 148.6 (C), 147.1 (C), 144.1 (C), 143.4 (C), 136.9 (C), 119.0 (CH), 111.8 (CH), 111.7 (CH), 100.5 (C), 55.61 (CH₃O), 55.58 (CH₃O), 52.5 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 50.0 (CH), 37.2 (CH), 32.4 (CH₂), 13.2 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3432, 3234, 3119, 3080, 2997, 2953, 2838, 2590, 2387, 287, 2350, 2290, 2063, 1750, 1732, 1634, 1591, 1570, 1515, 1441, 1418, 1393, 1267, 1250, 1143, 1026, 964, 910, 853, 811, 763, 698, 636 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [*M*+H]⁺ вычислено C₂₀H₂₈N₃O₆: 406.1973; найдено: 406.1966.

Диметил 2-[2-(5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этил]-



малонат (23e) был синтезирован из 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амина (118 мг, 0.68 ммоль) и диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1b** (200 мг, 0.68 ммоль), используя **Общую методику J**, в ацетонитриле при кипячении в течение 6 ч. Соотношение **23e** : **22e** = 89 : 11 (согласно ¹H ЯМР спектру реакционной смеси). Выход **23e** после очистки: 197 мг (55%); бесцветное масло, *R*_f=0.30 (этилацетат : петролейный эфир; 1:1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 7.55 (д, ³*J* = 7.5 Гц, 1 H, CH), 7.46–7.42 (м, 2 H, 2×CH), 7.28–7.25 (м, 2 H, 2×CH), 6.88 (уш. д, ⁴*J* = 1.8 Гц, 1 H, CH), 6.87 (уш. д, ³*J* = 8.4 Гц, 1 H, CH), 6.82 (дд, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 1.8 Гц, 1 H, CH), 4.92 (с, 2 H, NH₂), 3.85 (дд, ³*J* = 9.7 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1 H, CH), 3.73 (с, 3 H, CH₃O), 3.71 (с, 3 H, CH₃O), 3.66 (с, 3 H, CH₃O), 3.55 (с, 3 H, CH₃), 3.38 (т, ³*J* = 7.1 Гц, 1 H, CH), 2.57–2.50 (м, 2 H, CH₂), 1.97 (с, 3 H, CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 169.4 (CO₂Me), 169.3 (CO₂Me), 148.5 (C), 147.1 (C), 146.4 (C), 144.0 (C), 137.0 (C), 136.6 (C), 129.0 (2×CH), 125.7 (CH), 122.7 (2×CH), 119.0 (CH), 111.7 (2×CH), 102.4 (C), 55.5 (2×CH₃O), 52.5 (CH₃O), 52.5 (CH₃O), 52.3 (CH₃O), 50.1 (CH), 36.8 (CH), 32.1 (CH₂), 13.6 (CH₃).

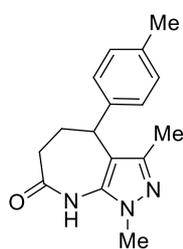
ИК (тонкий слой): 3434, 3119, 2997, 2954, 2931, 2837, 2388, 2353, 2317, 1731, 1625, 1600, 1569, 1515, 1440, 1415, 1392, 1252, 1143, 1074, 1026, 962, 912, 852, 810 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$: 468.2129; найдено: 468.2122.

Общая методика К синтеза 4,5,6,8-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]азепин-7(1*H*)-онов.

К 0.15 М раствору $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 экв.) в толуоле добавили производное 5-аминопиразола **23** (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 150 °С в масляной бане в течение 3–8 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией.

1,3-Диметил-4-(*n*-толил)-4,5,6,8-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]азепин-7(1*H*)-он (24а) был синте-



зирован из пиразола **23а** (100 мг, 0.28 ммоль), используя **Общую методику К**.

Выход: 39 мг (52%). Бесцветное масло, $R_f=0.49$ (этилацетат).

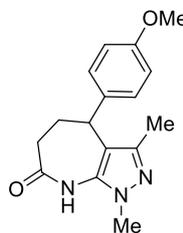
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9.86$ (уш. с, 1 H, NH), 7.08 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2 H, 2×CH), 6.98 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2 H, 2×CH), 4.01 (дд, $^3J = 8.6$ Гц, $^3J = 6.8$ Гц, 1 H, C(4)H), 3.62 (с, 3 H, OCH_3), 2.45–2.34 (м, 2 H, C(5) H_2), 2.25 (с, 3 H, CH_3), 2.26–2.19 (м, 1 H, C(6) H_2), 1.76 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 9.6$ Гц, $^3J = 8.6$ Гц, 1 H, C(6) H_2), 1.55 (с, 3 H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 173.5$ (CO), 145.2 (C), 142.2 (C), 135.6 (C), 135.0 (C), 128.9 (2×CH), 127.3 (2×CH), 106.0 (C), 40.1 (CH), 35.1 (CH_3), 33.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 20.5 (CH_3), 12.5 (CH_3).

ИК (тонкий слой): 3295, 2997, 2956, 2843, 2826, 2590, 1712, 1668, 1615, 1555, 1509, 1453, 1416, 1364, 1334, 1302, 1227, 1189, 1158, 1126, 1087, 1073, 1043, 1013, 985, 972, 947, 911, 833 798, 784, 769, 726, 694, 669, 631 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$ вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}^+$: 270.1601; найдено: 270.1600.

1,3-Диметил-4-(4-метоксифенил)-4,5,6,8-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]азепин-7(1*H*)-он (24б)



был синтезирован из пиразола **23с** (100 мг, 0.27 ммоль), используя **Общую методику К**. Выход: 41 мг (54%); бесцветное масло, $R_f=0.12$ (этилацетат : петролейный эфир; 2:1).

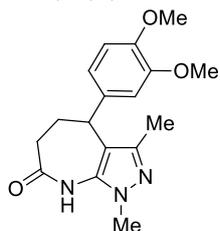
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9.87$ (уш. с, 1 H, NH), 7.01 (уш. д, $^3J = 8.7$ Гц, 2 H, C(2')H), C(6')H), 6.84 (уш. д, $^3J = 8.7$ Гц, 2 H, C(3')H), C(5')H), 4.01 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^3J = 6.6$ Гц, 1 H, C(4)H), 3.71 (с, 3 H, OCH_3), 3.62 (с, 3 H, CH_3), 2.44–2.33 (м, 2 H, C(5) H_2), 2.21 (дд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 8.7$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1 H, C(6) H_2), 1.75 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 9.6$ Гц, $^3J = 8.7$ Гц, 1 H, C(6) H_2), 1.55 (с, 3 H, CH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 173.6$ (CO), 157.6 (C(4')), 145.3 (C(3)), 137.2 (C(1')), 135.6 (C(3a)), 128.5 (C(2')H), C(6')H), 113.8 (C(3')H), C(5')H), 106.3 (C(8a)), 55.0 (CH₃O), 40.1 (C(4)H), 35.2 (CH₃), 33.4 (C(6)H₂), 31.0 (C(5)H₂), 12.6 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3436, 3238, 3183, 3118, 3053, 3026, 2999, 2954, 2919, 2857, 2838, 2356, 1880, 1737, 1672, 1614, 1578, 1512, 1468, 1447, 1430, 1381, 1328, 1309, 1296, 1264, 1253, 1203, 1186, 1170, 1073, 1031, 994, 942, 882, 820, 781, 765, 728, 692, 671, 635 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено C₁₆H₂₀N₃O₂: 286.1550; найдено: 286.1539.

4-(3,4-Диметоксифенил)-1,3-диметил-4,5,6,8-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]азепин-7(1*H*)-он



(**24c**) был получен из пиразола **23d** (120 мг, 0.30 ммоль), используя **Общую методику К**. Выход: 54 мг (58%). Бесцветное масло, $R_f=0.21$ (этилацетат).

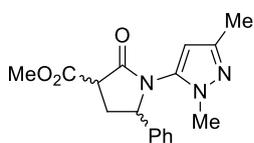
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 9.84$ (с, 1H, NH), 6.84 (д, $^3J=8.2$ Гц, 1 H, C(3')H), 6.75 (с, 1 H, C(6')H), 6.55 (дд, $^3J=8.2$ Гц, $^3J=1.7$ Гц, 1 H, C(2')H), 4.00 (дд, $^3J=7.5$ Гц, 1 H, C(4)H), 3.71 (с, 3 H, OCH₃), 3.69 (с, 3 H, OCH₃), 3.62 (с, 3 H, CH₃), 2.35–2.41 (м, 2 H, C(6)H₂), 2.23 (дд, $^2J=13.7$ Гц, $^3J=5.9$ Гц, 1 H, C(5)H₂), 1.82 (дд, $^3J=14.8$ Гц, $^3J=8.2$ Гц, 1 H, C(5)H₂), 1.53 (с, 3 H, CH₃).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 173.6$ (CO), 148.6 (C(5')), 147.2 (C(4')), 145.3 (C), 137.8 (C(1')), 135.6 (C), 119.3 (C(2')), 111.7 (C(3')H), 111.6 (C(6')H)), 106.0 (C(3a)), 55.5 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 40.1 (C(4)H), 35.2 (CH₃), 33.4 (C(6)H₂), 30.8 (C(5)H₂), 12.6 (CH₃).

ИК (тонкий слой): 3434, 3235, 3177, 3054, 3004, 2958, 2920, 2851, 2281, 2012, 1738, 1678, 1606, 1593, 1539, 1449, 1416, 1387, 1342, 1320, 1296, 1271, 1253, 1239, 1207, 1186, 1154, 1133, 1206, 947, 914, 871, 849 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено C₁₇H₂₂N₃O₃: 316.1656; найдено: 316.1651.

Метил 1-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)-2-оксо-5-фенилпирролидин-3-карбоксилат (**25**)



был синтезирован из пиразола **22d** (100 мг, 0.29 ммоль), используя **Общую методику К**. Выход: 38 мг (42%). Бесцветное масло, $R_f=0.54$ (этилацетат).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.27$ –7.39 (м, 10 H, 10×CH, **A**, **B**), 5.75 (с, 1 H, CH, **A**), 5.68 (с, 1 H, CH, **B**), 5.14 (дд, $^3J=8.0$ Гц, $^3J=6.4$ Гц, 1 H, CH, **B**), 5.04 (дд, $^3J=8.7$ Гц, $^3J=7.4$ Гц, 1 H, CH, **A**), 3.95–3.99 (м, 2 H, 2×CH, **A**, **B**), 3.74 (с, 3 H, CH₃, **A**), 3.73 (с, 3 H, CH₃, **B**), 3.50 (с, 3 H, CH₃, **A**), 3.49 (с, 3 H, CH₃, **B**), 2.82–2.90 (м, 2 H, CH₂, **A**, **B**), 2.39 (ддд, $^2J=13.8$ Гц, $^2J=9.7$ Гц, $^3J=6.4$ Гц, 1 H, CH₂, **B**), 2.29 (ддд, $^2J=13.0$ Гц, $^3J=9.9$ Гц, $^3J=8.7$ Гц, 1 H, CH₂, **A**), 1.97 (с, 3 H, CH₃, **B**), 1.96 (с, 3 H, CH₃, **A**).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 170.2$ (CO₂Me), 170.1 (CO₂Me), 170.0 (CO₂Me), 169.8 (CO₂Me), 145.7 (C), 145.6 (2×C), 140.1 (C), 139.8 (C), 135.8 (C), 135.7 (C), 128.9 (CH), 128.4 (2×CH), 128.3 (2×CH), 127.3 (2×CH), 127.2 (2×CH), 126.9 (CH), 100.5 (C(4)H), 100.2 (C(4)H), 63.2 (CH), 62.3

(CH), 52.6 (CH₃O), 52.5 (CH₃O), 47.9 (CH), 47.6 (CH), 35.7 (CH), 35.6 (CH₃), 33.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 13.5 (2×CH₃).

ИК (тонкий слой): 3413, 3131, 3064, 3033, 2953, 2928, 2854, 2255, 2126, 1962, 1891, 1744, 1605, 1557, 1494, 1457, 1438, 1413, 1385, 1354, 1283, 1256, 1223, 1196, 1169, 1095, 1030, 1008, 930, 870, 759, 703, 633 см⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ вычислено C₁₇H₂₀N₃O₃: 314.1499; найдено: 314.1494.

Расчеты механизма реакции циклизации циклопропанов **6**

Расчеты проводились методом теории функционала плотности с использованием программного пакета Gaussian 09 [138]. Оптимизация геометрии и расчет частот проводились на уровне теории B3LYP [139-141] с использованием базиса 6-311G** для всех атомов. Все оптимизированные геометрии были охарактеризованы как минимумы на поверхности потенциальной энергии, для которых отсутствовали мнимые частоты, или как переходные состояния с одной мнимой частотой. Внутренние координаты реакции (IRC) [142] были определены для всех переходных состояний. Для учета дисперсионных взаимодействий использовался метод D3. Эффекты сольватации учитывались с помощью односточечных расчетов на основе структур, оптимизированных для газовой фазы, на уровне B3LYP/6-311++G**/SMD[143] (CH₂Cl₂). Трехмерные структуры были созданы с помощью CYLview v1.0.600 Beta [144].

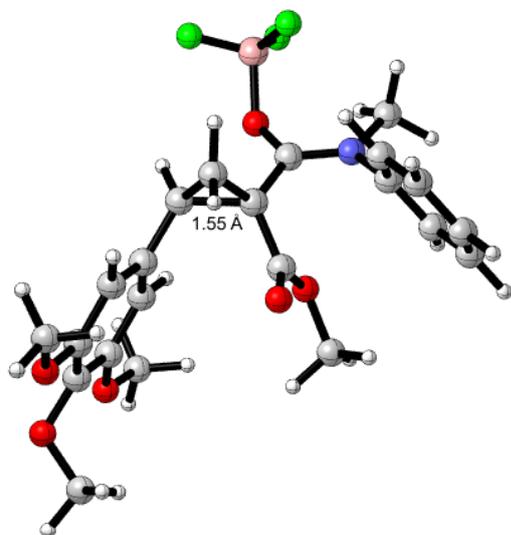
Таблица 1. Относительно свободные энергии Гиббса (ΔG_{298} , ккал/моль) для переходных состояний комплекса BF₃ с **6k** в **7k** с помощью механизма S_N2-like.

| Результаты вычислений энергии | Метод | 6k-BF ₃ | TS I | Int I | TS II | 7k-BF ₃ |
|----------------------------------|--|--------------------|------|-------|-------|--------------------|
| | B3LYP/6-311++G**/SMD(CH ₂ Cl ₂)/ B3LYP/6-311G** ^[a] | 0.0 | 23.4 | 12.2 | 28.7 | -17.3 |
| | B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(CH ₂ Cl ₂) | 0.0 | 22.7 | 12.1 | 27.5 | -17.7 |
| | PBE0-D3/def2-TZVPP/SMD(CH ₂ Cl ₂) | 0.0 | 27.1 | 13.1 | 25.6 | -19.0 |
| | ωB97XD/def2-TZVPP/SMD(CH ₂ Cl ₂) | 0.0 | 32.3 | 14.8 | 31.4 | -19.1 |
| | PBE0-D3/def2-TZVPD/SMD(CH ₂ Cl ₂) | 0.0 | 26.9 | 12.7 | 25.3 | -19.0 |

^[a] ΔE , ккал/моль

Геометрии и энергии экстремумов на поверхности потенциальной энергии, рассчитанные методом B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(CH₂Cl₂)

(1*R*,2*R*)-6k-BF₃

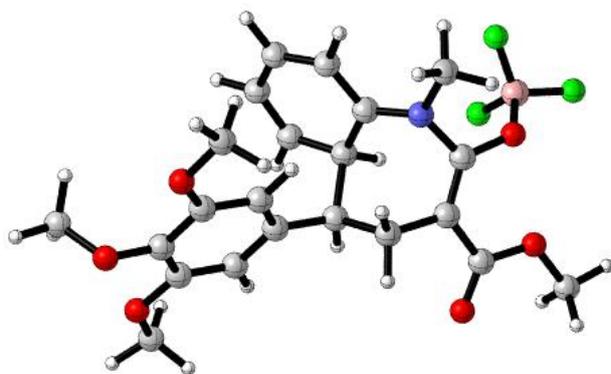


ZPE = 0.450447 a.u.

$E_0^{298} = -1684.156857$ a.u.

$G^{298} = -1684.224919$ a.u.

Int I

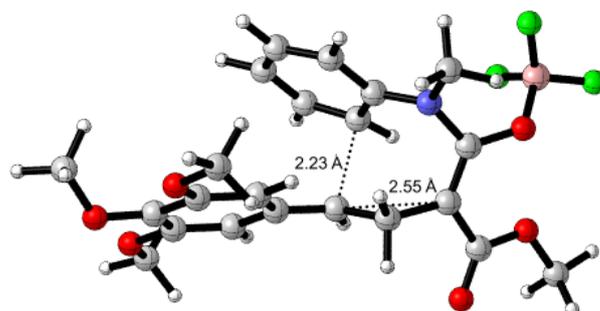


ZPE = 0.452153 a.u.

$E_0^{298} = -1684.138935$ a.u.

$G^{298} = -1684.205649$ a.u.

TS I



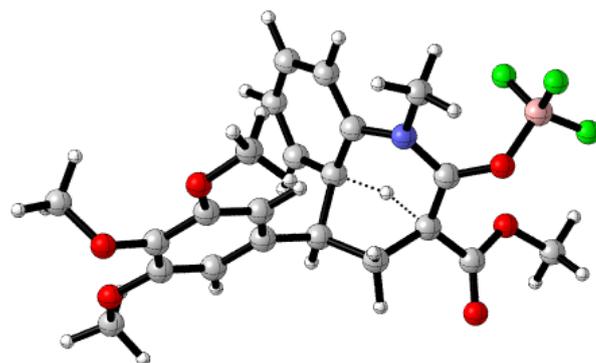
ZPE = 0.449401 a.u.

$E_0^{298} = -1684.122640$ a.u.

$G^{298} = -1684.188736$ a.u.

Imaginary Frequency = -227.95 cm⁻¹

TS II



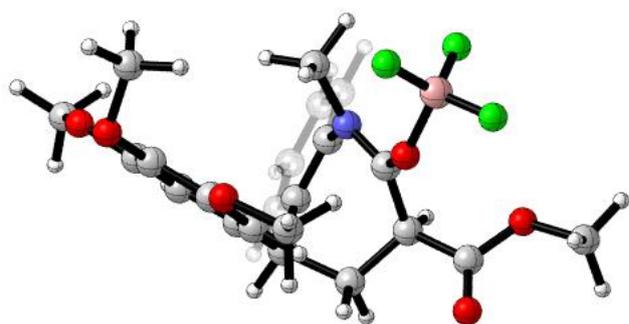
ZPE = 0.447668 a.u.

$E_0^{298} = -1684.114804$ a.u.

$G^{298} = -1684.181055$ a.u.

Imaginary Frequency = -1186.30 cm⁻¹

(3*S*,5*S*)-7k-BF₃

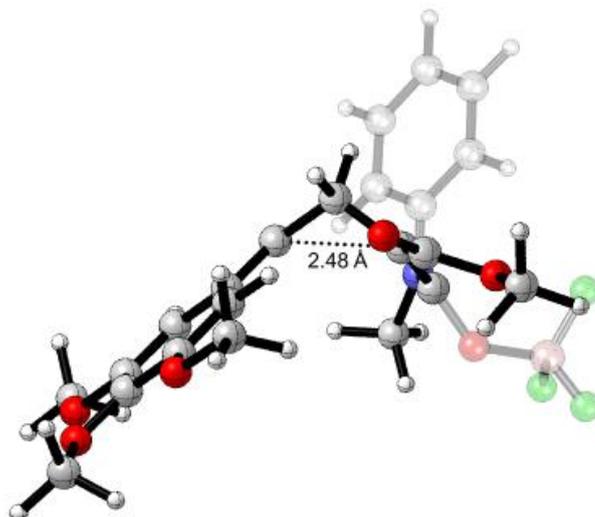


ZPE = 0.453561 a.u.

$E_0^{298} = -1684.187816$ a.u.

$G^{298} = -1684.253093$ a.u.

TS I'



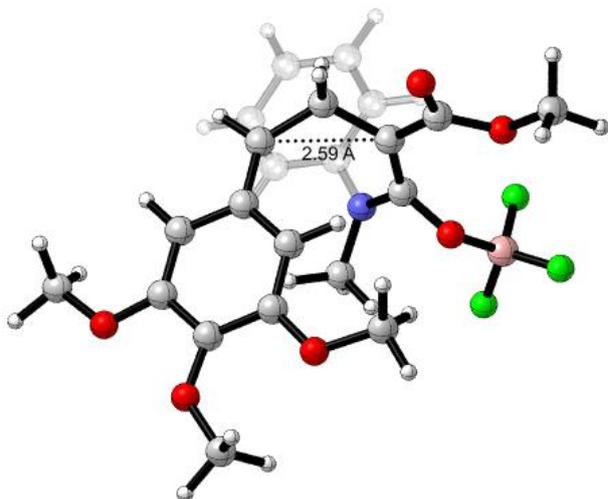
ZPE = 0.450183 a.u.

$E_0^{298} = -1684.122401$ a.u.

$G^{298} = -1684.187577$ a.u.

Imaginary Frequency = -24.97 cm⁻¹

Int I'

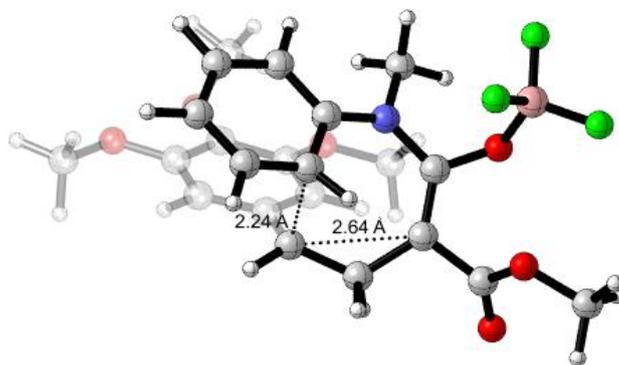


ZPE = 0.449860 a.u.

$E_0^{298} = -1684.124382$ a.u.

$G^{298} = -1684.191838$ a.u.

TS II'



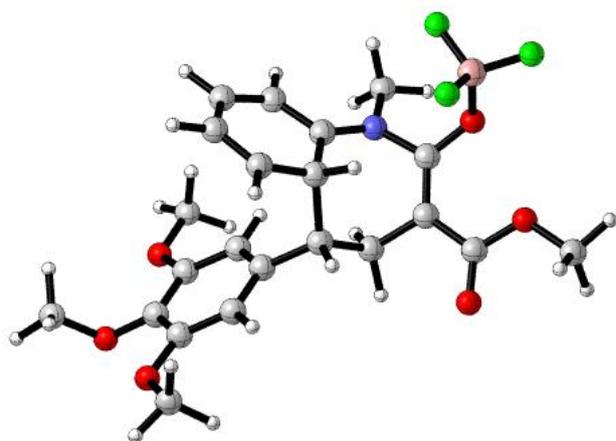
ZPE = 0.450199 a.u.

$E_0^{298} = -1684.113007$ a.u.

$G^{298} = -1684.177213$ a.u.

Imaginary Frequency = -234.76 cm⁻¹

Int II'

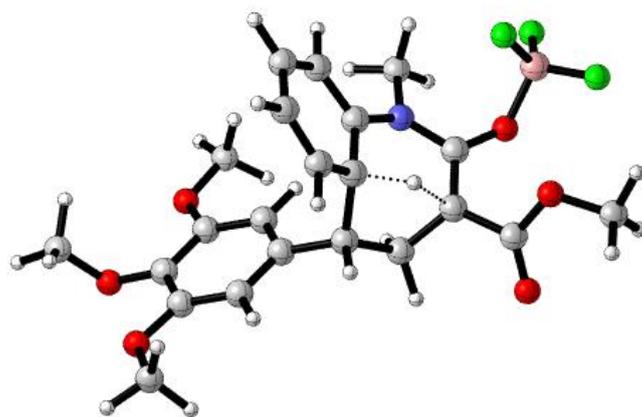


ZPE = 0.452153 a.u.

$E_0^{298} = -1684.138935$ a.u.

$G^{298} = -1684.205649$ a.u.

TS III'



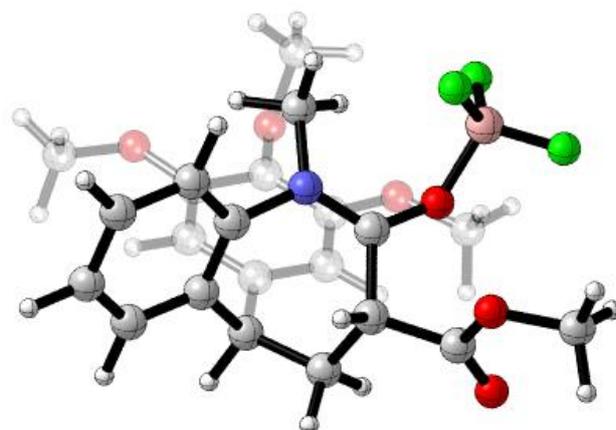
ZPE = 0.447668 a.u.

$E_0^{298} = -1684.114804$ a.u.

$G^{298} = -1684.181055$ a.u.

Imaginary Frequency = -1186.30 cm^{-1}

(3*R*,5*R*)-7k-BF₃



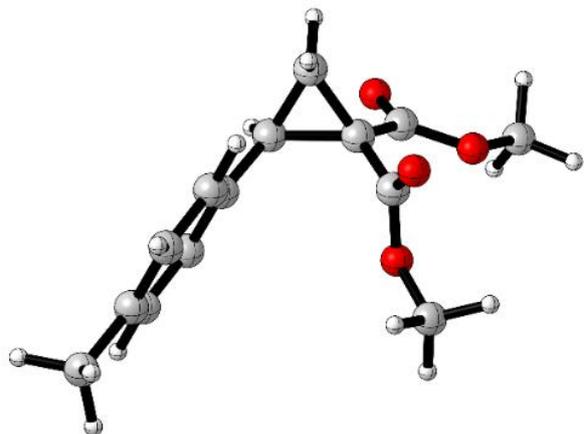
ZPE = 0.453561 a.u.

$E_0^{298} = -1684.187816$ a.u.

$G^{298} = -1684.253093$ a.u.

Геометрии и энергии циклопропрана 1j, 1,3-диметил-5-аминопиразола 21a, продуктов *N*- и *C*-алкилирования 21a циклопропаном 1j, а также соответствующих переходных состояний, рассчитанные методом B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(MeCN)

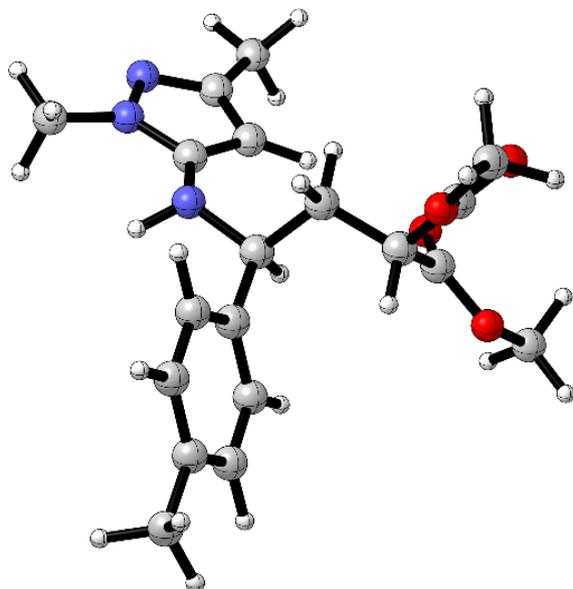
Диметил 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат 1j



$$E_0^{298} = -844.032014 \text{ a.u.}$$

$$G^{298} = -844.080762 \text{ a.u.}$$

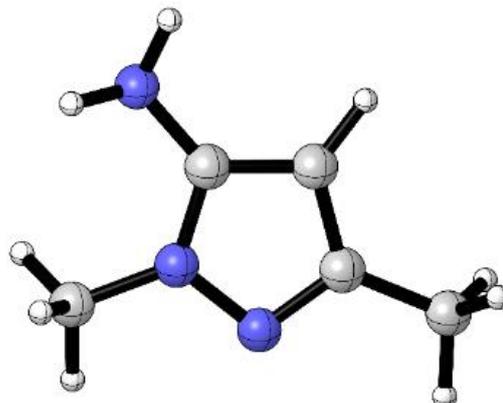
Диметил 2-(2-((1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)-2-(*n*-толил)этил)малонат 22a



$$E_0^{298} = -1204.237919 \text{ a.u.}$$

$$G^{298} = -1204.301699 \text{ a.u.}$$

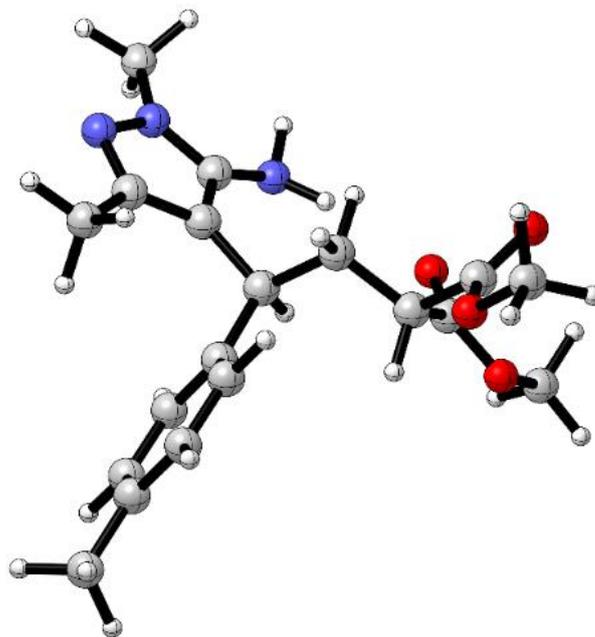
1,3-Диметил-1*H*-пиразол-5-амин 21a



$$E_0^{298} = -360.178679 \text{ a.u.}$$

$$G^{298} = -360.211869 \text{ a.u.}$$

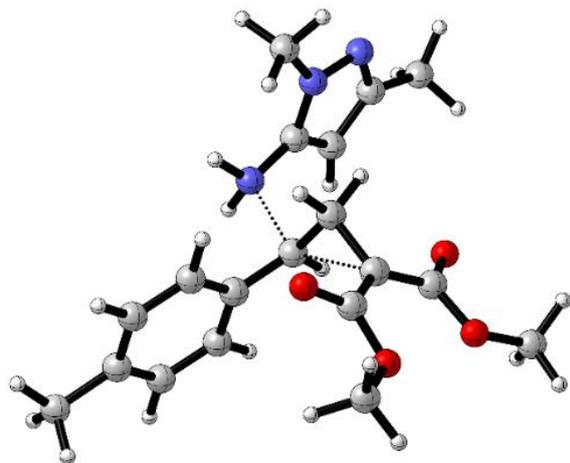
Диметил 2-(2-(5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(*n*-толил)этил)малонат 23a



$$E_0^{298} = -1204.247020 \text{ a.u.}$$

$$G^{298} = -1204.307843 \text{ a.u.}$$

TS N-атака

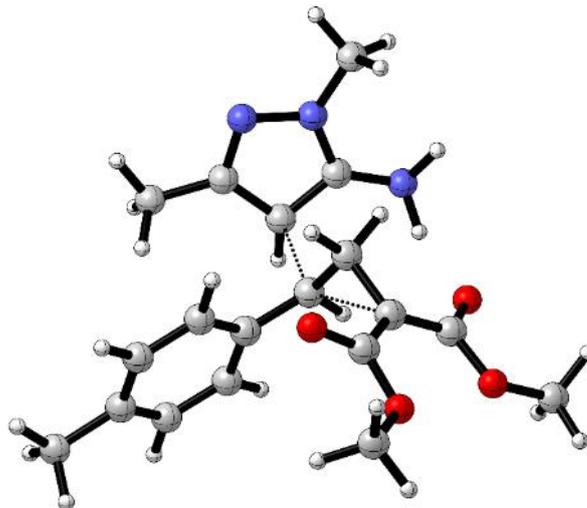


$$E_0^{298} = -1204.181770 \text{ a.u.}$$

$$G^{298} = -1204.243060 \text{ a.u.}$$

$$\text{Imaginary Frequency} = -268.88 \text{ cm}^{-1}$$

TS C-атака



$$E_0^{298} = -1204.180038 \text{ a.u.}$$

$$G^{298} = -1204.240974 \text{ a.u.}$$

$$\text{Imaginary Frequency} = -357.41 \text{ cm}^{-1}$$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cloke J. B. The formation of pyrrolines from gamma-chloropropyl and cyclopropyl ketimines / J. B. Cloke // *J. Am. Chem. Soc.* – 1929. – vol. 51. – p. 1174–1187.
2. Wilson C. L. Reactions of Furan Compounds. VII. Thermal Interconversion of 2,3-Dihydrofuran and Cyclopropane Aldehyde / C. L. Wilson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1947. – vol. 69. – p. 3002–3004.
3. Alonso M. E. Novel Thermal Rearrangement of 1-Alkoxy carbonyl-2-aryl-cyclopropanes / M. E. Alonso, A. W. Chitty, S. Pekerar, M. de L. Borgo // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1984. – p. 1542–1543.
4. McGreer D. E. A Stereochemical and Kinetic Study of the Conversion of Methyl Cyclopropyl Ketones to 4,5-Dihydrofurans / D. E. McGreer, J. W. McKinley // *Can. J. Chem.* – 1973. – vol. 51. – p. 1487–1493.
5. Dauben W. G. Photoisomerization of acyclic conjugated cyclopropyl carbonyl compounds / W. G. Dauben, G. W. Shaffer // *J. Org. Chem.* – 1969. – vol. 34. – p. 2301–2306.
6. Alonso M. E. Aluminum oxide assisted stereoselective rearrangement of a cyclopropyl ketone to 4,5-dihydrofuran / M. E. Alonso, A. Morales // *J. Org. Chem.* – 1980. – vol. 45. – p. 4530–4532.
7. Nambu H. / Iodide-Catalyzed Ring-Opening Cyclization of Cyclohexane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes / H. Nambu, Y. Onuki, N. Ono, T. Yakura // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – vol. 360. – p. 2938–2944.
8. Nambu H. Acid-Catalyzed Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes for the Construction of a 2-Arylbenzofuran Skeleton: Total Synthesis of Cuspidan B / H. Nambu, N. Ono, T. Yakura // *Synthesis.* – 2016. – vol. 48. – p. 1892–1901.
9. Nambu H. An efficient synthesis of cycloalkane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes from 1,3-cycloalkanediones using (1-aryl-2-bromoethyl)-dimethylsulfonium bromides: application to a one-pot synthesis of tetrahydroindol-4(5H)-one / H. Nambu, M. Fukumoto, W. Hirota, N. Ono, T. Yakura // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – vol. 56. – p. 4312–4315.
10. Bosnidou A.-E. Metal-Catalyzed Thermal Reactions of Cyclic β -Dicarbonyl Phenyliodonium Ylide with Styrenes / A.-E. Bosnidou, D. Kalpogiannaki, S. Karanestora, J. A. Nixas, L. P. Hadjarapoglou // *J. Org. Chem.* – 2015. – vol. 80. – p. 1279–1283.
11. Кулипкович О. Г. Кислотно-катализируемая изомеризация 1-формил-2,2-дифенилтиоциклопропанов в 2,2-дифенилтио-2,3-дигидрофураны. Удобный метод получения замещенных 2-фенилтиофуранов / О. Г. Кулипкович, И. Г. Тищенко, Н. А. Росли // *Ж. орг. химии.* – 1984. – том 20. – с. 532–537.
12. Kaschel J. Rearrangements of Furan-, Thiophene- and *N*-Boc-Pyrrole-Derived Donor-Acceptor

- Cyclopropanes: Scope and Limitations / J. Kaschel, T. F. Schneider, P. Schirmer, C. Maass, D. Stalke, D. B. Werz // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – p. 4539–4551.
13. Chagarovskiy A. O. Lewis Acid-Catalyzed Isomerization of 2-Arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates: A New Efficient Route to 2-Styrylmalonates / A. O. Chagarovskiy, O. A. Ivanova, E. R. Rakhmankulov, E. M. Budynina, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – vol. 352. – p. 3179–3184.
 14. Schneider T. F. *Anti-Oligoannelated THF Moieties: Synthesis via Push–Pull-Substituted Cyclopropanes* / T. F. Schneider, J. Kaschel, B. Dittrich, D. B. Werz // *Org. Lett.* – 2009. – vol. 11. – p. 2317–2320.
 15. Schneider T. F. From Furan to Molecular Stairs: Syntheses, Structural Properties, and Theoretical Investigations of Oligocyclic Oligoacetals / T. F. Schneider, J. Kaschel, S. I. Awan, B. Dittrich, D. B. Werz // *Chem. Eur. J.* – 2010. – vol. 16. – p. 11276–11288.
 16. Ortega A. Catalytic Enantioselective Cloke–Wilson Rearrangement / A. Ortega, R. Manzano, U. Uriá, L. Carrillo, E. Reyes, T. Tejero, P. Merino, J. L. Vicario // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – vol. 57. – p. 8225–8229.
 17. Yadav V. K. Silicon-assisted ring opening of donor–acceptor substituted cyclopropanes. An expedient entry to substituted dihydrofurans / V. K. Yadav, R. Balamurugan // *Org. Lett.* – 2001. – vol. 3. – p. 2717–2719.
 18. Zhu Y. Diastereoselective Synthesis of Spirobarbiturate-Cyclopropanes through Organobase-Mediated Spirocyclopropanation of Barbiturate-Based Olefins with Benzyl Chlorides / Y. Zhu, S. Zhao, M. Zhang, X. Song, J. Chang // *Synthesis* – 2019. – vol. 51. – p. 899–906.
 19. Zhu Y. AlCl₃-Promoted Stereospecific Cloke-Wilson Rearrangement of Spirocyclopropyl Barbiturates for the Synthesis of Substituted Dihydrofuro[2,3-d]pyrimidines / Y. Zhu, M. Zhang, T. Li, X. Song // *ChemistrySelect* – 2019. – vol. 4. – p. 10838–10842.
 20. Wang Y. Electrocatalytic N₂-to-NH₃ conversion using oxygen-doped graphene: experimental and theoretical studies / Y. Wang, J. Han, J. Chen, W. Cao // *Chem. Commun.* – 2019. – vol. 52. – p. 6817–6820.
 21. Xu X. Metalloradical activation of α -formyldiazoacetates for the catalytic asymmetric radical cyclopropanation of alkenes / X. Xu, Y. Wang, X. Cui, L. Wojtas, X. P. Zhang // *Chem. Sci.* – 2017. – vol. 8. – p. 4347–4351.
 22. Klein J. E. M. N. Fe or Fe-NO catalysis? A quantum chemical investigation of the [Fe(CO)₃(NO)]⁻-catalyzed Cloke-Wilson rearrangement / J. E. M. N. Klein, G. Knizia, B. Miehlich, J. Kästner, B. Plietker // *Chem. Eur. J.* – 2014. – vol. 20. – p. 7254–7257.
 23. Lin C.-H. Non-decarbonylative photochemical versus thermal activation of Bu₄N[Fe(CO)₃(NO)] – the Fe-catalyzed Cloke–Wilson rearrangement of vinyl and arylcyclopropanes / C.-H. Lin, D.

- Pursley, J. E. M. N. Klein, J. Teske, J. A. Allen, F. Rami, A. Köhn, B. Plietker // *Chem. Sci.* – 2015. – vol. 6. – p. 7034–7043.
24. Zhang, J. Organocatalytic Cloke-Wilson Rearrangement: DABCO-Catalyzed Ring Expansion of Cyclopropyl Ketones to 2,3-Dihydrofurans / J. Zhang, Y. Tang, W. Wei, Y. Wu, Y. Li, J. Zhang, Y. Zheng, S. Xu // *Org. Lett.* – 2017. – vol. 19. – p. 3043–3046.
25. Dzhemilev U. M. New conversions of substituted vinylcyclopropanes under the effect of complexes of rhodium and palladium / U. M. Dzhemilev, R. I. Khusnutdinov, N. A. Shchadneva, G. A. Tolstikov // *Russ. Chem. Bull.* – 1990. – vol. 39. – p. 1447–1450.
26. Bowman R. K. Nickel-Catalyzed Rearrangement of 1-Acyl-2-vinylcyclopropanes. A Mild Synthesis of Substituted Dihydrofurans / R. K. Bowman, J. S. Johnson // *Org. Lett.* – 2006. – vol. 8. – p. 573–576.
27. Bıldı L. A. A Molybdenum(0) Isocyanide Analogue of Ru(2,2'-Bipyridine)₃²⁺: A Strong Reductant for Photoredox Catalysis / L. A. Bıldı, X. Guo, A. Prescimone, O. S. Wenger // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – vol. 55. – p. 11247–11250.
28. Barluenga J. Stereoselective cyclopropanation of 1-azadienes with Fischer carbene complexes / J. Barluenga, M. Tomas, J. A. Lopez-Pelegrin, E. Rubio // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1995. – p. 665–666.
29. Bailey T. S. Synthesis and X-Ray Crystal Structure of 8,9-Dimethoxy-4-methyl-3-phenyl-2,3,5,6-tetrahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium Iodide / T. S. Bailey, J. B. Bremner, L. Pelosi, B. W. Skelton, A. H. White // *Aust. J. Chem.* – 1995. – vol. 48. – p. 1437–1445.
30. Kim H. One-Pot Synthesis of Indolizines via Sequential Rhodium-Catalyzed [2 + 1]-Cyclopropanation, Palladium-Catalyzed Ring Expansion, and Oxidation Reactions from Pyridotriazoles and 1,3-Dienes / H. Kim, S. Kim, J. Kim, J.-Y. Son, Y. Baek, K. Um, P. H. Lee // *Org. Lett.* – 2017. – vol. 19. – p. 5677–5680.
31. Morizawa Y. Bis(trimethylsilyl) sulphate catalyzed γ -lactonization of cyclopropanecarboxylates having a carbonyl substituent at cyclopropane α -carbon / Y. Morizawa, T. Hiyama, H. Nozaki // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – vol. 22. – p. 2297–2300.
32. Murphy W. S. Lewis acid-catalysed reactions of aryl cyclopropyl ketones. Scope and mechanism / W. S. Murphy, S. Wattanasin. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1982. – p. 1029–1035.
33. Kolsaker P. Protolysis of Cyclopropanes with Geminal Electronegative Substituents / P. Kolsaker, A.K. Jensen // *Acta Chem. Scand.* – 1988. – vol. 42B. – p. 345–353.
34. Grover H. K. γ -Substituted Butanolides from Cyclopropane Hemimalonates: An Expedient Synthesis of Natural (*R*)-Dodecan-4-olide / H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2013. – vol. 15. – p. 4838–4841.

35. Sathishkannana G. Lewis Acid-Mediated Transformations of trans-2-Aroyl-3-aryl-cyclopropane-1,1-dicarboxylates into 2-Pyrones and 1-Indanones / G. Sathishkannana, K. Srinivasan // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – vol. 356. – p. 729–735.
36. Burchak O. N. Synthesis of indole-containing analogs of (1R)-cis-chrysanthemic acid and N-substituted (1R)-cis-chrysanthemylamines / O. N. Burchak, A. M. Chibiryayev, A. V. Tkachev // *Russ. Chem. Bull.* – 2002. – vol. 51. – p. 1308–1318.
37. Ochi Y. Total synthesis of lycopalhine A / Y. Ochi, S. Yokoshima, T. Fukuyama // *Synthesis.* – 2017. – vol. 49. – p. 96–114.
38. Dreger A. A halogen-bonding-catalysed Nazarov cyclisation reaction / A. Dreger, P. Wonner, E. Engelage, S. M. Walter, R. Stoll, S. M. Huber // *Chem. Commun.* – 2019. – vol. 55. – p. 8262–8265.
39. Sutar R. L. Catalysis of Organic Reactions through Halogen Bonding / R. L. Sutar, S. M. Huber // *ACS Catal.* – 2019. – vol. 9. – p. 9622–9639.
40. Dean F. M. Reactions between 3-nitrochromone and diazoalkanes; Michael additions catalysed by diazoalkanes as nitrogen bases / F. M. Dean, R. S. Johnson // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1980. – p. 2049–2053.
41. O'Bannon P. E. Nitrocyclopropanes from nitrodiazomethanes. Preparation and reactivity / P. E. O'Bannon, W. P. Dailey // *Tetrahedron* – 1990. – vol. 46. – p. 7341–7358.
42. Varshnaya R. K. Cascade intramolecular rearrangement/cycloaddition of nitrocyclopropane carboxylates with alkynes/alkenes: access to uncommon bi(hetero)cyclic systems / R. K. Varshnaya, P. Singh, N. Kaur, P. Banerjee // *Org. Chem. Front.* – 2021. – vol. 8. – p. 1267–1274.
43. Lifchits O. A Mild Procedure for the Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening of Activated Cyclopropanes with Amine Nucleophiles / O. Lifchits, A. B. Charette // *Org. Lett.* – 2008. – vol. 10. – p. 2809–2812.
44. Bianchi L. Uncommon 1,2-Migration of a Nitro Group Within a β -Nitrostyryl Moiety: Synthetic Scope and Mechanistic Details / L. Bianchi, F. Ghelfi, G. Giorgi, M. Maccagno, G. Petrillo, D. Spinelli, M. Stenta, C. Tavani // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – p. 6298–6309.
45. Schneider T. F. Ring-Enlargement Reactions of Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropanes: Which Combinations are Most Efficient? / T. F. Schneider, D. B. Werz // *Org. Lett.* – 2011. – vol. 13. – p. 1848–1851.
46. Denisov D. A. 1,1'-Bicyclopropyl-2,2-dicarboxylate and Cyclopropylmethylidenemalonate as Homovinylogs and Vinylogs of Donor-Acceptor Cyclopropanes / D. A. Denisov, R. A. Novikov, K. V. Potapov, V. A. Korolev, E. V. Shulishov, Y. V. Tomilov // *ChemistrySelect* – 2016. – vol. 1. – p. 6374–6381.

47. Kagabu S. Manipulated thermal rearrangement of *N-t*-alkyl-2,2-dichlorocyclopropylimines to *N*-alkyl-chloropyrroles / S. Kagabu, I. Kawai. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1990. – p. 1393 – 1394.
48. Gopi E. Synthesis of Fused Bromofurans via Mg-Mediated Dibromocyclopropanation of Cycloalkanone-Derived Chalcones and Cloke–Wilson Rearrangement / E. Gopi, I. N. N. Namboothiri // *J. Org. Chem.* – 2013. – vol. 78. – p. 910-919.
49. Wei W. Recycling Catalyst as Reactant: A Sustainable Strategy To Improve Atom Efficiency of Organocatalytic Tandem Reactions / W. Wei, Y. Tang, Y. Zhou, G. Deng, Z. Liu, J. Wu, Y. Li, J. Zhang, S. Xu // *Org. Lett.* – 2018. – vol. 20. – p. 6559–6563.
50. Kaschel J. Donor–acceptor cyclopropanes with Lawesson's and Woollins' reagents: formation of bithiophenes and unprecedented cage-like molecules / J. Kaschel, C. D. Schmidt, M. Mumby, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz // *Chem. Commun.* – 2013. – vol. 49. – p. 4403-4405.
51. Cavitt M. A. Intramolecular donor–acceptor cyclopropane ring-opening cyclizations / M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – vol. 43. – p. 804–818.
52. Di Grandi M. J. Nazarov-like cyclization reactions / M. J. Di Grandi // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – vol. 12. – p. 5331–5345.
53. Martin M. C. The Catalytic, Formal Homo-Nazarov Cyclization as a Template for Diversity-Oriented Synthesis / M. C. Martin, R. Shenje, S. France // *Isr. J. Chem.* – 2016. – vol. 56. – p. 499–511.
54. Murphy W. S. A new cyclisation involving cyclopropyl ketones. A short route to 1-aryltetralones / W. S. Murphy, S. Wattanasin // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – vol. 21. – p. 1887–1890.
55. Murphy W. S. Trapping the intermediate involved in the intramolecular cyclisation of cyclopropyl ketones. A convenient preparation of open-chain γ -hydroxy ketones / W. S. Murphy, S. Wattanasin // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – vol. 21. – p. 3517–3520.
56. Murphy W. S. Reactions of aryl cyclopropyl ketones. A new synthesis of aryl tetralones / W. S. Murphy, S. Wattanasin // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1981. – p. 2920–2926.
57. Murphy W. S. Total synthesis of (\pm)-picropodophyllone / W. S. Murphy, S. Wattanasin // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1982. – vol. 1. – p. 271–276.
58. Takada S. A formal homo-Nazarov cyclization of enantioenriched donor–acceptor cyclopropanes and following transformations: asymmetric synthesis of multi-substituted dihydronaphthalenes / S. Takada, N. Takaki, K. Yamada, Y. Nishii // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – vol. 15. – p. 2443–2449.
59. Greiner-Becher L. Reactions of Heteroaryl Substituted Propenones / L. Greiner-Becher, T. Sprang, H.-H. Otto // *Monatsch. Chem.* – 2005. – vol. 136. – p. 635–653.

60. Yadav V. K. 2,3-Heteroaromatic ring-fused cyclohexanones via heteroaromatic homo-Nazarov cyclization of donor-acceptor substituted cyclopropanes / V. K. Yadav, N. V. Kumar // Chem. Commun. – 2008. – p. 3774–3776.
61. Phun L. H. A Catalytic Homo-Nazarov Cyclization Protocol for the Synthesis of Heteroaromatic Ring-Fused Cyclohexanones / L. H. Phun, D. V. Patil, M. A. Cavitt, S. France // Org. Lett. – 2011. – vol. 13. – p. 1952–1955.
62. Phun L. H. A Catalytic Homo-Nazarov Cyclization Protocol for the Synthesis of Heteroaromatic Ring-Fused Cyclohexenones / L. H. Phun, D. V. Patil, M. A. Cavitt, S. France // Org. Lett. – 2012. – vol. 14. – p. 6379–6380.
63. De Simone F. Catalytic Selective Cyclizations of Aminocyclopropanes: Formal Synthesis of Aspidospermidine and Total Synthesis of Goniomitine / F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – vol. 49. – p. 5767–5770.
64. De Simone F. Formal Homo-Nazarov and Other Cyclization Reactions of Activated Cyclopropanes / F. De Simone, T. Saget, F. Benfatti, S. Almeida, J. Waser // Chem. Eur. J. – 2011. – vol. 17. – p. 14527–14538.
65. Frei R. Total Synthesis and Biological Evaluation of Jerantinine E / R. Frei, D. Staedler, A. Raja, R. Franke, F. Sasse, S. Gerber-Lemaire, J. Waser // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – vol. 52. – p. 13373–13376.
66. Patil D. V. An efficient synthesis of hydroxyrido[1,2-*a*]indole-6(7*H*)-ones via an In(III)-catalyzed tandem cyclopropane ring-opening/Friedel–Crafts alkylation sequence / D. V. Patil, M. A. Cavitt, P. Grzybowski, S. France // Chem. Commun. – 2011. – vol. 47. – p. 10278–10280.
67. Patil D. V. Diastereoselective Synthesis of (±)-Deethyleburnamonine Using a Catalytic Cyclopropane Ring-Opening/Friedel-Crafts Alkylation Strategy / D. V. Patil, M. A. Cavitt, S. France // Heterocycles – 2012. – vol. 84. – p. 1363–1373.
68. Cavitt M. A. Aluminum(III)-catalyzed, formal homo-Nazarov-type ring-opening cyclizations toward the synthesis of functionalized tetrahydroindolizines / M. A. Cavitt, S. France // Synthesis – 2016. – vol. 48. – p. 1910–1919.
69. Tsuge O. Synthesis and Acid-Catalyzed Ring Opening of 1-Alkenyl Cyclopropyl Ketones / O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Otsuka, T. Suzuki // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1988. – vol. 61. – p. 2897–2908.
70. De Simone F. Catalytic Formal Homo-Nazarov Cyclization / F. De Simone, J. Andres, R. Torosantucci, J. Waser // Org. Lett. – 2009. – vol. 11. – p. 1023–1026.
71. Patil D. V. Indium-Catalyzed Homo-Nazarov Cyclizations of Alkenyl Cyclopropyl Ketones / D. V. Patil, L. H. Phun, S. France // Org. Lett. – 2010. – vol. 12. – p. 5684–5687.

72. Sudhakar G. Nazarov Cyclization and Tandem [4 + 2]-Cycloaddition Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes / G. Sudhakar, S. K. Mahesh, S. P. B. Vemulapalli, J. B. Nanubolu // *Org. Lett.* – 2017. – vol. 19. – p. 4500–4503.
73. Vogel E. Kleine Kohlenstoff-Ringe / E. Vogel // *Angew. Chem.* – 1960. – vol. 72. – S. 4-26.
74. Hudlicky T. Divinylcyclopropane-Cycloheptadiene Rearrangement / T. Hudlicky, R. Fan, J. W. Reed, K. Gadamasetti // *Org. React.* – 1992. – vol. 41. – p. 1–133.
75. Krüger S. Recent applications of the divinylcyclopropane–cycloheptadiene rearrangement in organic synthesis / S. Krüger, T. Gaich // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – vol. 10. – p. 163–193.
76. Franck-Neumann M. Cycloadditions of Vinylcarbenes / M. Franck-Neumann, C. Buchecker // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1970. – vol. 9. – p. 526–527.
77. Schwarzer D. D. Mimicking Dimethylallyltryptophan Synthase: Experimental Evidence for a Biosynthetic Cope Rearrangement Process / D. D. Schwarzer, P. J. Gritsch, T. Gaich // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – vol. 51. – p. 11514–11516.
78. Maas G. Thermische Umlagerungen von 1-Aryl-2-vinylcyclopropanen / G. Maas // *Chem. Ber.* – 1979. – vol. 112. – p. 3241–3272.
79. Wu J. Phosphine-Catalyzed Activation of Vinylcyclopropanes: Rearrangement of Vinylcyclopropylketones to Cycloheptenones / J. Wu, Y. Tang, W. Wei, Y. Wu, Y. Li, J. Zhang, Y. Zheng, S. Xu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – vol. 57. – p. 6284–6288
80. Wang B. A General Strategy for the Construction of Calyciphylline A-Type Alkaloids: Divergent Total Syntheses of (–)-Daphenylline and (–)-Himalensine A / B. Wang, B. Xu, W. Xun, Y. Guo, J. Zhang, F. G. Qiu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – vol. 60. – p. 9439–9443.
81. Rhoads S. J. Valence tautomerism in cis-2-vinylcyclopropanecarboxaldehyde. 2,5-Dihydrooxepin / S. J. Rhoads, R. D. Cockroft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – vol. 91. – p. 2815–2816.
82. Rey M. Reversible Umlagerung eines cis-2-Vinyl-cyclopropylformaldehydes zu einem Dihydrooxepin. Vorläufige Mitteilung / M. Rey, A. S. Dreiding // *Helv. Chim. Acta* – 1965. – vol. 48. – p. 1985–1987.
83. Hofmann B. Swern Oxidation of Alkenyl-Substituted 2-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-(hydroxymethyl)cyclopropanes: A Novel and Flexibel Route to Functionalized 2,5-Dihydrooxepines / B. Hofmann, H.-U. Reissig // *Chem. Ber.* – 1994. – vol. 127. – p. 2327–2335.
84. Downing W. [4 + 2], [2 + 2], and Carbene addition reactions involving cyclohexa-3,5-diene-*cis*-1,2-diol derivatives / W. Downing, R. Latouche, C. A. Pittol, R. J. Pryce, S. M. Roberts, G. Ryback, J. O. Williams // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1990. – p. 2613–2615.
85. Mahon M. F. The chemistry of compounds derived by microbial oxidation of benzene and derivatives: cycloadditions involving 1,2-isopropylidenedioxycyclohexadienes / M. F. Mahon, K.

- Molloy, C. A. Pittol, R. J. Pryce, S. M. Roberts, G. Ryback, V. Sik, J. O. Williams, J. A. Winders // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1991. – p. 1255–1263.
86. Boeckman R. K. Synthetic and mechanistic studies of the retro-Claisen rearrangement. 2. A facile route to medium-ring heterocycles via rearrangement of vinylcyclopropane- and cyclobutanecarboxaldehydes / R. K. Boeckman, M. D. Shair, J. R. Vargas, L. A. Stoltz // *J. Org. Chem.* – 1993. – vol. 58. – p. 1295–1297.
87. Zhang W. One-Pot Synthesis of Metastable 2,5-Dihydrooxepines through Retro-Claisen Rearrangements: Method and Applications / W. Zhang, E. Baudouin, M. Cordier, G. Frison, B. Nay // *Chem. Eur. J.* – 2019. – vol. 25. – p. 8643–8648.
88. Nasveschuk C. G. Stereoselective Lewis Acid Mediated [1,3] Ring Contraction of 2,5-Dihydrooxepins as a Route to Polysubstituted Cyclopentenes / C. G. Nasveschuk, T. Rovis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – vol. 44. – p. 3264–3267.
89. Allegre K. Aryl vinyl cyclopropane Cope rearrangements / K. Allegre, J. Tunge // *Tetrahedron* – 2019. – vol. 75. – p. 3319–3329.
90. Zhang W. The Retro-Claisen Rearrangement of 2-Vinylcyclopropylcarbonyl Substrates and the Question of its Synthetic Potential / W. Zhang, B. Nay // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – p. 3517–3525.
91. Hofmann B. Synthesis of Functionalized 2,5-Dihydrooxepines by [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of Cyclopropane Derivatives / B. Hofmann, H.-U. Reissig // *Synlett* – 1993. – p. 27–29.
92. Yamaguchi S. Ring Expansion of Isopropenylcyclopropanes to Dihydromethyloxepins / S. Yamaguchi, A. Arisawa, N. Katoh, K. Hatanaka, H. Yokoyama, Y. Hirai // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1997. – vol. 70. – p. 2215–2219.
93. Piotrowski M. L. Tandem Cyclopropanation/Vinylogous Clowe–Wilson Rearrangement for the Synthesis of Heterocyclic Scaffolds / M. L. Piotrowski, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2018. – vol. 20. – p. 7624–7627.
94. Sperling D. A DFT Study on the Vinylcyclopropanecarbaldehyde-to-2,5-Dihydrooxepin Hetero-Cope-type Rearrangement and on Related Reactions / D. Sperling, H.-U. Reissig, J. Fabian // *Liebigs Ann.* – 1997. – p. 2443–2449.
95. Sperling D. [1,3]-Sigmatropic Rearrangements of Divinylcyclopropane Derivatives and Hetero Analogs in Competition with Cope-Type Rearrangements – A DFT Study / D. Sperling, H.-U. Reissig, J. Fabian // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – p. 1107–1114.
96. Wu Y. Mechanism of Phosphine-Catalyzed Novel Rearrangement of Vinylcyclopropylketone to Cycloheptenone: A DFT Study / Y. Wu, M. Li, L. Jin, X. Zhao // *ACS Omega* – 2020. – vol. 5. – p. 2957–2966.

97. Shang H. The Divergent Synthesis of Nitrogen Heterocycles by Rhodium(II)-Catalyzed Cycloadditions of 1-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles with 1,3-Dienes / H. Shang, Y. Wang, Y. Tian, J. Feng, Y. Tang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – vol. 53. – p. 5662–5666.
98. Bourelle-Wargnier F. Thermally induced retro-Claisen rearrangement of formyl-ethynyl-cyclopropanes / F. Bourelle-Wargnier, M. Vincent, J. Chucho // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1979. – p. 584–585.
99. Bourelle-Wargnier F. Thermal rearrangement of alkynyl three-membered rings. Evidence for an oxacycloheptatriene intermediate / F. Bourelle-Wargnier, M. Vincent, J. Chucho // *J. Org. Chem.* – 1980. – vol. 45. – p. 428–435.
100. Corey E. J. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis / E. J. Corey, M. Chaykovsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – vol. 87. – p. 1353–1364.
101. Fraser W. Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropanobarbiturates / W. Fraser, C. J. Suckling, H. C. S. Wood // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1990. – p. 3137–3144.
102. Ivanova O. A. (3 + 3)-Cyclodimerization of Donor–Acceptor Cyclopropanes. Three Routes to Six-Membered Rings / O. A. Ivanova, E. M. Budynina, A. O. Chagarovskiy, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov // *J. Org. Chem.* – 2011. – vol. 76. – p. 8852–8868.
103. Chagarovskiy A. O. Synthesis of 1-Substituted Pyrazolines by Reaction of Donor-Acceptor Cyclopropanes with 1,5-Diazabicyclo[3.1.0]hexanes / A. O. Chagarovskiy, V. V. Kuznetsov, O. A. Ivanova, A. S. Goloveshkin, I. I. Levina, N. N. Makhova, I. V. Trushkov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – p. 5475–5485.
104. Nishikata T. A facile formal [2+1] cycloaddition of styrenes with alpha-bromocarbonyls catalyzed by copper: efficient synthesis of donor–acceptor cyclopropanes / T. Nishikata, Y. Noda, R. Fujimoto, S. Ishikawa // *Chem. Commun.* – 2015. – vol. 51. – p. 12843–12846.
105. Sapeta K. Synthesis of Cyclohexanes via [3 + 3] Hexannulation of Cyclopropanes and 2-Chloromethyl Allylsilanes / K. Sapeta, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2009. – vol. 11. – p. 2081–2084.
106. Ivanova O. A. Lewis Acid Triggered Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement / O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, A. N. Shumsky, V. D. Krasnobrov, I. I. Levina, I. V. Trushkov // *J. Org. Chem.* – 2018. – vol. 83. – p. 543–560.
107. Tukhtaev H. B. *aza*-Wittig Reaction with Nitriles: How Carbonyl Function Switches from Reacting to Activating / H. B. Tukhtaev, K. L. Ivanov, S. I. Bezzubov, D. A. Cheshkov, M. Ya. Melnikov, E. M. Budynina. // *Org. Lett.* – 2019. – vol. 21. – p. 1087–1092.

108. Patil D. V. A general intramolecular Friedel–Crafts approach to functionalized pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ones / D. V. Patil, M. A. Cavitt, P. Grzybowski, S. France // *Chem. Commun.* – 2012. – vol. 48. – p. 10337–10339.
109. Castoldi M. Purification of brain tubulin through two cycles of polymerization-depolymerization in a high-molarity buffer / M. Castoldi, A. V. Popov // *Protein Exper. Purif.* – 2003. – vol. 32. – p. 83–88.
110. Emmett M. R. Nucleophilic Ring Opening of Cyclopropane Hemimalonates Using Internal Brønsted Acid Activation / M. R. Emmett, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2011. – vol. 13. – p. 4180–4183.
111. Pieroni M. Further insights into the SAR of α -substituted cyclopropylamine derivatives as inhibitors of histone demethylase KDM1A / M. Pieroni, G. Annunziato, E. Azzali, P. Dessanti, C. Mercurio, G. Meroni, P. Trifiro, P. Vianello, M. Villa, C. Beato, M. Varasi, G. Constantino // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – vol. 92. – p. 377–386.
112. Luo W. Asymmetric Ring-Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Primary Arylamines Catalyzed by a Chiral Heterobimetallic Catalyst / W. Luo, Z. Sun, E. H. N. Fernando, V. N. Nesterov, T. R. Cundari, H. Wang // *ACS Catal.* – 2019. – vol. 9. – p. 8285–8293.
113. Carpino P. A. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof / P. A. Carpino, M. A. Sanner // *Int. Pat.* WO2007/020502.
114. Liu H. Compounds and compositions as inhibitors of cannabinoid receptor I activity / H. Liu, X. He, D. Phillips, X. Zhu, K. Yang, T. Lau, B. Wu, Y. Xie, T. N. Nguyen, X. Wang // *Int. Pat.* WO2008/076754.
115. Valji A. 3-Aryl- and heteroaryl-substituted 5-trifluoromethyl oxadiazoles as histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors / A. Valji, R. Berger, C. A. Stump, K. A. S. Schlegel, J. J. Mulhearn, T. J. Greshock, D. Wang, M. E. Fraley, K. G. Jones // *Int. Pat.* WO2017/222951.
116. Pevarello P. 3-Aminopyrazole Inhibitors of CDK2/Cyclin A as Antitumor Agents. 2. Lead Optimization / P. Pevarello, M. G. Brasca, P. Orsini, G. Traquandi, A. Longo, M. Nesi, F. Orzi, C. Piutti, P. Sansonna, M. Varasi, A. Cameron, A. Vulpetti, F. Roletto, R. Alzani, M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, A. Marsiglio, E. Pesenti, F. Fiorentini, J. R. Bischoff, C. Mercurio // *J. Med. Chem.* – 2005. – vol. 48. – p. 2944–2956.
117. Bregman H. Discovery of Novel, Induced-Pocket Binding Oxazolidinones as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Tankyrase Inhibitors / H. Bregman, N. Chakka, A. Guzman-Perez, H. Gunaydin, Y. Gu, X. Huang, V. Berry, J. Liu, Y. Teffera, L. Huang, B. Egge, E. L. Mullady, S. Schneider, P. S. Andrews, A. Mishra, J. Newcomb, R. Serafino, C. A. Strathdee, S. M. Turci, C. Wilson, E. F. DiMauro // *J. Med. Chem.* – 2013. – vol. 56. – p. 4320–4342.

118. Lee E. C. Y. Identification of a novel conformationally constrained glucagon receptor antagonist / E. C. Y. Lee, M. Tu, B. D. Stevens, J. Bian, G. Aspnes, C. Perreault, M. F. Sammons, S. W. Wright, J. Litchfield, A. S. Kalgutkar, R. Sharma, M. T. Didiuk, D. C. Ebner, K. J. Filipski, J. Brown, K. Atkinson, J. A. Pfefferkorn, A. Guzman-Perez // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – vol. 24. – p. 839-844.
119. Chong P. Y. Design of N-Benzoxaborole Benzofuran GSK8175 – Optimization of Human Pharmacokinetics Inspired by Metabolites of a Failed Clinical HCV Inhibitor / P. Y. Chong, J. B. Shotwell, J. Miller, D. J. Price, A. Maynard, C. Voitenleitner, A. Mathis, S. Williams, J. J. Pouliot, K. Creech, F. Wang, J. Fang, H. Zhang, V. W.-F. Tai, E. Turner, K. M. Kahler, R. Crosby, A. J. Peat // *J. Med. Chem.* – 2019. – vol. 62. – p. 3254-3267.
120. Cho Y. S. 1-(2-(Ethylamino)pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-2-ones as inhibitors of mutant IDH / Y. S. Cho, J. R. Levell, C. Shafer, M. D. Shultz // *Int. Pat. WO2014/147586*.
121. Anand N. K. Raf modulators and methods of use / N. K. Anand, C. M. Blazey, O. J. Bowles, J. Bussenius, S. Costanzo, J. K. Curtis, L. Dubenko, A. R. Kennedy, S. C. Defina, A. I. Kim, J.-C. L. Manalo, C. J. Peto, K. D. Rice, T. H. Tsang // *Int. Pat. WO2005/112932*.
122. Васькевич Р. И. Электрофильная внутримолекулярная циклизация функциональных производных непредельных соединений. V. Циклизация анилидов стирилуксусных кислот в полифосфорной кислоте / Р. И. Васькевич, А. И. Васькевич, И. Ю. Данилюк, М. В. Вовк // *Ж. Орг. Химии* – 2013. – т. 49. – с. 1192–1198.
123. Данилюк И. Ю. Электрофильная внутримолекулярная циклизация функциональных производных непредельных соединений. VIII. Особенности циклизации *N*-(тиофен-3-ил) амидов стирилуксусных кислот под действием полифосфорной кислоты и аренсульфенилхлоридов / И. Ю. Данилюк, Р. И. Васькевич, А. И. Васькевич, М. В. Вовк // *Ж. Орг. Химии* – 2016. – т. 52. – с. 993–998.
124. Danilyuk I. Y. Synthesis of naphtho[1,2-*b*]-, naphtho[2,1-*b*], and naphtho[2,3-*b*]azepinones via proton-induced cyclization of *N*-1(2)-naphthyl styrylacetamides / I. Y. Danilyuk, R. I. Vaskevych, A. I. Vaskevych, S. Y. Suikov, E. B. Rusanov, V. O. Chornous, M. V. Vovk // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – v. 57. – p. 317–326.
125. Ivanov K. L. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Azide Ion: A Tool for Construction of *N*-Heterocycles / K. L. Ivanov, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov // *Chem. Eur. J.* – 2015. – vol. 21. – p. 4975–4987.
126. Flack H. D. On Enantiomorph–Polarity Estimation / H. D. Flack // *Acta Chem. Cryst.* – 1983. – A39. – p. 876–881.
127. Baldwin J. E. Rules for Ring Closure / J. E. Baldwin // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1976. – p. 734–736.

128. Zaytsev S. V Nucleophilic Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes with the Cyanate Ion: Access to Spiro[pyrrolidone-3,3'-oxindoles] / S. V. Zaytsev, K. L. Ivanov, D. A. Skvortsov, S. I. Bezzubov, M. Ya. Melnikov, E. M. Budynina // *J. Org. Chem.* – 2018. – vol. 83. – p. 8695–8709.
129. Zhou Y. How does HOTf/HFIP Cooperative System Catalyze the Ring-Opening Reaction of Cyclopropanes? A DFT Study / Y. Zhou, R.-C. Xue, Y. Feng, L. Zhang // *Asian J. Org. Chem.* – 2020. – vol. 9. – p. 311–316.
130. Oslob J. Bicyclic-pyrimidinedione compounds / J. Oslob, D. Aubele, M. Evanchik, J. C. Fox, M. Grillo, B. Kane, R. McDowell, Y. Song, M. Zhong // *US Pat. US2016/0176868*.
131. Aggarwal R. 5-Aminopyrazole as precursor in design and synthesis of fused pyrazoloazines / R. Aggarwal, S. Kumar // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – vol. 14. – p. 203–242.
132. Shaabani A. 5-Amino-pyrazoles: potent reagents in organic and medicinal synthesis / A. Shaabani, M. T. Nazeri, R. Afshari // *Mol. Divers.* – 2019. – vol. 23. – 751–787.
133. Anwar H. F. Recent developments in aminopyrazole chemistry / H. F. Anwar, M. H. Elnagdy // *Arkivoc* – 2009. – iss. i. – p. 198–250.
134. Novikov R. A. Complexes of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Tin, Titanium, and Gallium Chlorides – Mechanism Studies / R. A. Novikov, D. O. Balakirev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov // *Organometallics* – 2012. – vol. 31. – p. 8627–8638.
135. Novikov R. A. Ionic Ga-Complexes of Alkylidene- and Arylmethylidenemalonates and Their Reactions with Acetylenes: An In-Depth Look into the Mechanism of the Occurring Gallium Chemistry / R. A. Novikov, D. A. Denisov, K. V. Potapov, Y. V. Tkachev, E. V. Shulishov, Y. V. Tomilov // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – 140. – 14381–14390.
136. Cusack K. P. Heterocyclic nuclear hormone receptor modulators / K. P. Cusack, T. D. Gordon, M. Z. Hoemann, D. C. Ihle, B. Li, G. Y. Lo Shiavo, G. K. Somal, M. Friedman, M. E. Hayes, W. I. Bakker // *US Pat. US 2014/0179676*.
137. Pohlhaus, P. D. Scope and Mechanism for Lewis Acid-Catalyzed Cycloadditions of Aldehydes and Donor–Acceptor Cyclopropanes: Evidence for a Stereospecific Intimate Ion Pair Pathway / P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – vol. 130. – p. 8642–8650.
138. Frisch, M. J. Gaussian 16, Revision C.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J.

- Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox // Gaussian, Inc.: Wallingford, CT. – 2019.
139. Becke A. D. J. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange / A. D. J. Becke // Chem. Phys. – 1993. – vol. 98. – p. 5648–5652.
140. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Phys. Rev. B – 1988. – vol. 37. – p. 785–789.
141. Grimme S. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. J. Krieg // Chem. Phys. – 2010. – vol. 132. – p. 154104.
142. Marenich A. V. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions / A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. J. Truhlar // Phys. Chem. B – 2009. – vol. 113. – p. 6378–6396.
143. Fukui K. The path of chemical reactions – the IRC approach / K. Fukui // Acc. Chem. Res. – 1981. – vol. 14. – p. 363–368.
144. Legault, C. Y. CYLview, version 1.0b / C. Y. Legault // Université de Sherbrooke – 2009.