

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б. Н. Ельцина»  
Институт естественных наук и математики  
Кафедра органической химии и высокомолекулярных соединений

На правах рукописи

**Був Евгений Михайлович**

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ АЗОМЕТИН-ИЛИДОВ И ИХ  
АДДУКТОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
Сосновских Вячеслав Яковлевич

Екатеринбург – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
1 Синтез и химические свойства нестабилизированных азометин-илидов и 5-арилоксазолидинов (литературный обзор).....	8
1.1 Основные методы генерации нестабилизированных азометин-илидов.....	9
1.1.1 Конденсация $\alpha$ -аминокислот с карбонильными соединениями .....	10
1.1.2 Десилилирование $\alpha$ -триметилсилильных иминиевых солей .....	17
1.1.3 Использование (триметилсилил)метиламинов .....	19
1.1.4 Использование <i>N</i> -оксидов третичных аминов .....	23
1.1.5 Использование оксазолидинов в качестве генераторов азометин-илидов.....	24
1.2 Реакции нестабилизированных азометин-илидов с C=C диполярофилами, синтез спиропирролидинов.....	27
1.3 Реакции азометин-илидов с C=O диполярофилами, использование оксазолидинов в качестве интермедиатов в синтезе аза-соединений.....	32
1.3.1 Оксазолидины в синтезе 1-арил-2-аминоэтанола .....	33
1.3.2 Оксазолидины в синтезе $\alpha$ -аминокислот .....	36
1.3.3 Оксазолидины в реакции Манниха и в качестве доноров атома углерода.....	37
1.3.4 Оксазолидины в синтезе гетероциклов .....	38
1.4 Неперициклические реакции азометин-илидов.....	42
1.4.1 Реакции азометин-илидов с нуклеофилами в присутствии кислот.....	42
1.4.2 Реакции азометин-илидов как C-нуклеофилов .....	43
2 Новые реакции нестабилизированных азометин-илидов и их аддуктов (обсуждение результатов).....	45
2.1 Реакции нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими кетонами. Синтез 2-амино-1-арилэтанола.....	46
2.2 Внутримолекулярные рециклизации 5-арилоксазолидинов.....	50
2.2.1 Синтез (алкиламинометил)лактонов и гидроксипиперидонов с помощью алкиламинометильной методологии .....	51
2.2.2 Синтез дигидро-6,12-метанодинбензо[ <i>c,f</i> ]азоцинов и 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов из ароматических альдегидов .....	55
2.3 Spiroоксазолидины в качестве прекурсоров нестабилизированных азометин-илидов .....	64
2.4. Нестабильные азометин-илиды в реакции Манниха: синтез пирролидинов из метилен-активных соединений .....	71
2.5 Реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с циклопропанами.....	77
3 Экспериментальная часть .....	84
Заключение.....	128
Список сокращений и условных обозначений .....	130
Список литературы.....	132

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** К настоящему времени реакции [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов являются одним из наиболее эффективных методов синтеза азотистых гетероциклов ввиду простоты генерирования исходных диполей, формирования нескольких ковалентных связей аддукта в одну стадию и сопутствующей селективности процесса, позволяющей создавать одновременно несколько хиральных центров с заданной конфигурацией. Поскольку нестабилизированные азометин-илиды в отличие от стабилизированных не содержат дополнительных функциональных групп, их используют для введения в молекулу алкиламинного фрагмента, в синтезе различных природных соединений и лекарственных средств. Вследствие высокой активности нестабилизированные азометин-илиды в индивидуальном виде не выделяют, а генерируют *in situ* в реакционной среде различными методами, из которых далеко не все просты. Большая часть работ связана с генерацией таких илидов из *N*-алкил- $\alpha$ -аминокислот с карбонильными соединениями и *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина в присутствии трифторуксусной кислоты. В связи с этим поиск легкодоступных и эффективных методов генерации азометин-илидов весьма востребован.

Реакции карбонильных соединений с нестабилизированными азометин-илидами открывают путь к оксазолидиновой системе, обладающей богатым синтетическим потенциалом. Несмотря на очевидные перспективы в использовании оксазолидинов в качестве интермедиатов в синтезе различных гетероциклов, реакции циклоприсоединения азометин-илидов к карбонильным соединениям, имеющим в своей структуре и другие функциональные группы, на сегодняшний день остаются малоизученной областью органического синтеза. С другой стороны, сочетание реакции циклоприсоединения и последующей рециклизации или межмолекулярной реакции оксазолидинового кольца предоставляет возможности для двух-трех стадийного синтеза различных азот-содержащих гетероциклов из простых и легкодоступных карбонильных соединений.

**Степень разработанности темы исследования.** В последнее время в мировой науке большое внимание уделяется реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦ) стабилизированных и нестабилизированных азометин-илидов к активированной C=C связи и синтезу различных пирролидинов, пирролизидинов и индолизидинов. Существенно меньшее внимание за последние годы было уделено реакциям карбонильных соединений с нестабилизированными азометин-илидами. Так, синтез 5-арилоксазолидинов с помощью последних был осуществлен сравнительно недавно венгерскими и австралийскими химиками. Однако сведения о реакционной способности

5-арилоксазолидинов, для которых оказались характерны легкое раскрытие в кислой среде и способность к внутри- и межмолекулярным перегруппировкам с образованием различных гетероциклов, до наших работ в литературе практически отсутствовали.

**Целью** данной **диссертационной работы** является изучение методов генерации и реакционной способности нестабилизированных азометин-илидов, а также их циклоаддуктов, для разработки новых подходов к синтезу насыщенных азотсодержащих соединений путем домино-процесса или одно-двух стадийных последовательностей реакций первичных циклоаддуктов. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить реакции ароматических кетонов с нестабилизированными азометин-илидами и осуществить одnoreакторный синтез 1-арил-2-аминоэтанолов.
2. Изучить кислотно-катализируемые рециклизации оксазолидинов, полученных в результате [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов к функционализированным карбонильным соединениям.
3. Исследовать возможность использования оксазолидинов в качестве прекурсоров нестабилизированных азометин-илидов.
4. Изучить реакции нестабилизированных азометин-илидов с метилен-активными соединениями.
5. Изучить реакции нестабилизированных азометин-илидов с циклопропанами.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы:** исследованы закономерности реакции нестабилизированных азометин-илидов, генерируемых из *N*-метил(бензил)глицина и параформальдегида или *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина, с ароматическими кетонами и альдегидами, приводящей к 5-арилоксазолидинам.

Показана многогранность оксазолидиновой системы, проявляющей амбивалентный характер в зависимости от условий реакции и заместителей в ароматическом кольце исходных карбонильных соединений. Изучены кислотно-катализируемые рециклизации оксазолидинов, которые протекают по трем основным направлениям. 1. Деметилирование аминоацетальной метиленовой группы в присутствии соляной кислоты приводит к образованию 2-аминоэтанолов. 2. Нами впервые показана возможность использования оксазолидина в качестве скрытого нуклеофила при введении в молекулу сложноэфирной или цианогруппы, что приводит к внутримолекулярной

рециклизации в лактоны или пиперидин-2-оны. 3. Рециклизация *N*-бензил-5-арилоксазолидинов в хлорной кислоте позволяет использовать электрофильные центры оксазолидина и осуществить последовательные циклизации Фриделя-Крафтса и Пикте-Шпенглера в метанодинбензо[*c,f*]азоцины.

Обнаружено явление циклораспада оксазолидинов при нагревании выше 120 °С с образованием нестабилизированных азометин-илидов. Данный процесс наиболее характерен для оксазолидинов, имеющих спиросочленение в положении 5, особенно для 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-онов, на основе которых предложен новый метод генерации нестабилизированных азометин-илидов. Продемонстрированы возможности и преимущества данного метода, позволяющего провести реакцию в безводных условиях, в расплаве реагентов и при высоких температурах, что способствует активации малореакционноспособных диполярфилов.

Показана способность простых нестабилизированных *N*-алкилазозометин-илидов выступать в качестве синтетических эквивалентов иминиевого катиона и формальдегида. В реакции с метиленактивными соединениями обнаружена новая домино-последовательность: кислотнo-основное взаимодействие азометин-илида, реакция Манниха, элиминирование диалкиламина и последующее циклоприсоединение второй молекулы илида, что приводит к созданию 3,3-дизамещенных пирролидинов с использованием всего лишь одной метиленовой группы исходного субстрата. При наличии только одного кислого атома в исходном субстрате реакция останавливается на стадии аддукта Манниха.

Изучены реакции нестабилизированных азометин-илидов с донорно-акцепторными циклопропанами и спиро[оксиндол-циклопропанами]. Обнаружено, что при использовании спиро[антрацен-оксазолидина] они ведут к получению диэтил 5-(гет)арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатов и спиро[пирролидин-3,3'-индолин-2-онов] соответственно. Экспериментально показано, что эти превращения протекают по пути домино-процесса с участием иминиевого катиона, образующегося из азометин-илида, реакции Манниха и последующей циклизации, а азометин-илид выступает в качестве синтетического эквивалента имина формальдегида.

**Практическая значимость результатов.** Разработаны масштабируемые и простые в экспериментальном плане пути синтеза 1-арил-2-аминоэтанола, 3-((алкиламино)метил)лактонов, 5-гидроксипиперидин-2-онов, 6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцинов и 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов из коммерчески доступных карбонильных соединений и прекурсоров нестабилизированных азометин-илидов. Циклораспад спиро[антрацен-оксазолидинов] до азометин-илида и антрахинона

была использована для получения широкого ряда оксазолидинов, 1,2-аминоспиртов и пирролидинов на основе различных диполярфилов (альдегидов, кетонов и алкенов), в том числе и малоактивных в реакциях с другими прекурсорами азометин-илидов. Реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с различными СН-кислотными соединениями и циклопропанами позволяют получить широкий ряд 3,3-дизамещенных пирролидинов, аддуктов Манниха и спиро[пирролидин-3,3'-индолин-2-онов]. Кроме того, в ходе работы предложены новые препаративные методы получения патентованного тетрагидроизохинолинового антидепрессанта, алкалоидов ( $\pm$ )-хорсфилина и ( $\pm$ )-*N*-бензилкоэрулесцина. В целом, обобщая полученные результаты, можно сказать, что нами предложена новая оксазолидиновая методология синтеза 2-амино-1-арилэтанола, пирролидинов и других насыщенных азогетероциклов из коммерчески доступных субстратов и прекурсоров азометин-илидов.

**Методология и методы исследования.** В ходе работы применялись общепринятые процедуры синтеза и контроля прогресса реакции с использованием стандартного лабораторного оборудования, а также микроволнового реактора Biotage+. Поиск литературных данных был произведен в базах данных Reaxys, Scopus и Web of Science. Строение и чистота полученных соединений были установлены с использованием спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Кислотно-катализируемые рециклизации 5-ариллоксазолидинов.
2. Метод генерации нестабилизированных *N*-алкилазометин-илидов из 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-онов.
3. Domino-реакция СН-кислотных соединений с нестабилизированными азометин-илидами.
4. Реакции циклопропанов с 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-онами.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Все аналитические данные получены на оборудовании Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также в лаборатории «Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов» центра коллективного пользования Уральского федерального университета.

Результаты работы представлены на Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015, 2016); IX

International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015» (Санкт-Петербург, 2015); Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (Иркутск, 2015); Dombay organic conference cluster (DOCC-2016) (Домбай, 2016); Научной конференции грантодержателей РФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018); Международной научной конференции «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности» (Пермь 2018).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 14-13-00388 и 17-73-20070).

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в планировании, исполнении и оптимизации эксперимента, проводил самостоятельный анализ литературных данных и интерпретацию полученных результатов исследования, внес значительный вклад в подготовку статей к публикации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 статей в международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа выполнена на 157 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение полученных результатов (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, списки сокращений и условных обозначений и цитируемой литературы. Диссертация содержит 106 схем, 8 таблиц, 4 рисунка. Библиографический список цитируемой литературы содержит 282 наименования.

# 1 СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ АЗОМЕТИН-ИЛИДОВ И 5-АРИЛОКСАЗОЛИДИНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Универсальность и конвергентность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к двойным или тройным связям привели к ее развитию в качестве мощного метода синтеза пятичленных гетероциклов [1–5] с помощью таких 1,3-диполей, как азида [6], нитроны [7], карбонил-илиды [8], нитрил-оксиды [9], азометин-имины [10] и азометин-илиды [11].

Азометин-илиды **A** – это планарные 1,3-диполи, изогнутого аллил-анионного типа, содержащие четыре электрона, распределенных по орбиталям C-N-C группы [11–13] (рисунок 1). Азометин-илиды **A** могут быть классифицированы как нестабилизированные ( $R = H$ , алкил) и стабилизированные электроноакцепторными группами на соответствующих концах илида или *N*-металлированием [11].

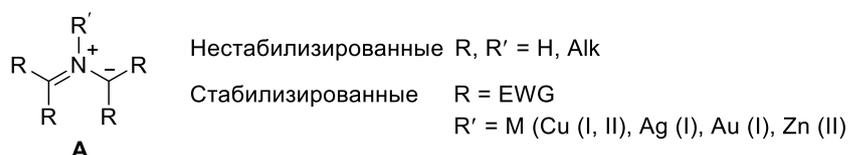


Рисунок 1. Азометин-илиды

Наличие стабилизирующего фрагмента приносит существенные отличия в реакционную способность данных илидов. Так, нестабилизированные азометин-илиды являются высокореакционноспособными нуклеофильными диполями с чувствительностью к реакционной среде и образуются *in situ* [14]. В то же время некоторые стабилизированные азометин-илиды могут быть выделены из реакционной среды в чистом виде [15–18].

Наиболее широко исследованным типом реакций азометин-илидов является 1,3-диполярное циклоприсоединение алкенил или алкинил диполярофилов, обладающих электроноакцепторными группами, обеспечивающим доступ к биологически значимым пирролидин-содержащим системам [11,19,20]. Реакции с карбонильными [12] и тиокарбонильными [21,22] гетеродиполярофилами, имидами [23], изоцианатами [24], изотиоцианатами [25,26], нитрилами [27], нитрозо- [28] и азо-производными [29], также известны, но изучены недостаточно хорошо. Менее распространены реакции азометин-илидов с неактивированными олефинами [30] и ароматическими диполярофилами, когда ароматическая система встроена в полициклический ароматический углеводород, связана с азометин-илидом (внутримолекулярный процесс) или замещена электроноакцепторными нитрогруппами [31].

За более чем полувековую историю химии азометин-илидов появилось большое количество различных по своей природе подходов к получению этих илидов в

реакционной среде и методов проведения реакции [3+2]-циклоприсоединения в зависимости от типа илида и диполярфила [32]. Несмотря на обилие подходов к получению азометин-илидов, часть из которых изображена на рисунке 2, наиболее часто используемыми методами на данный момент являются конденсация  $\alpha$ -аминокислот или их эфиров с карбонильными соединениями [33], десилилирование замещенных (триметилсилилметил)бензиламинов [34] и депротонирование иминиевых солей [35] или иминов  $\alpha$ -аминокислот [36,37].

Основные подходы к получению азометин-илидов:

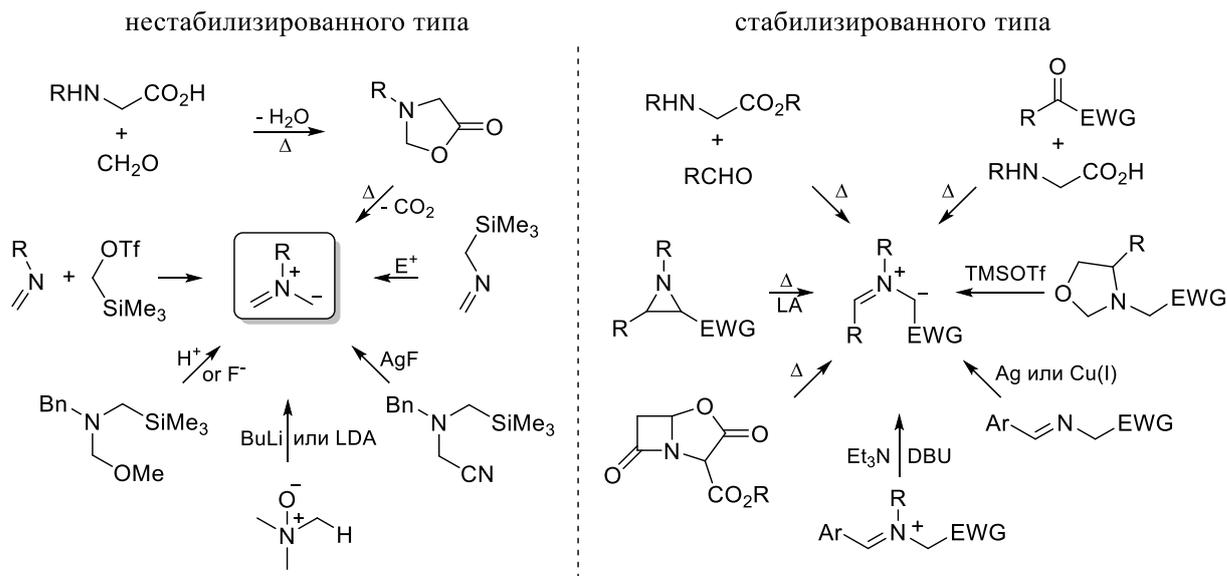


Рисунок 2. Основные подходы к получению азометин-илидов

Реакции азометин-илидов с классическими C=C диполярфилами, а также их внутримолекулярные реакции, достаточно полно описаны в литературе [11,14,19,20,31,38,39]. Учитывая наш интерес к природным соединениям, азагетероциклам и нестабилизированным азометин-илидам, в данной главе мы сосредоточимся, в основном, на методах генерации нестабилизированных азометин-илидов, их реакциях с C=C диполярфилами и синтезе спиропирролидинов, реакциях с C=O диполярфилами и химических свойствах их циклоаддуктов – оксазолидинов.

### 1.1 Основные методы генерации нестабилизированных азометин-илидов

С фундаментальной точки зрения прямым методом получения азометин-илида служит циклораскрытие азиридина или элиминирование положительно заряженной группы в  $\alpha$ -положении иминиевой соли. Уходящей группой могут быть силил-катион (R<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>), протон (H<sup>+</sup>) или протон и диоксид углерода (H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>). Второй путь получения азометин-илидов заключается в таутомеризации иминов эфиров  $\alpha$ -аминокислот.

Первым примером 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-илидом и карбонильным соединением, приводящим к образованию оксазолидинового цикла, можно считать реакцию термического раскрытия *транс*-2,3-диметоксикарбонил-1-арилазиридина **1** [40] (схема 1.1). Хьюсеном и соавторами было показано, что конротаторное цикло-раскрытие азиридина **1** приводит в основном к образованию *син*-азометин-илида **A** в смеси с *анти*-изомером **A'**, которые реагируют *in situ* с бензальдегидом **2**, давая *цис*-2,4-оксазолидин **3** с примесью *транс*-оксазолидинов **3'** и **3''**.

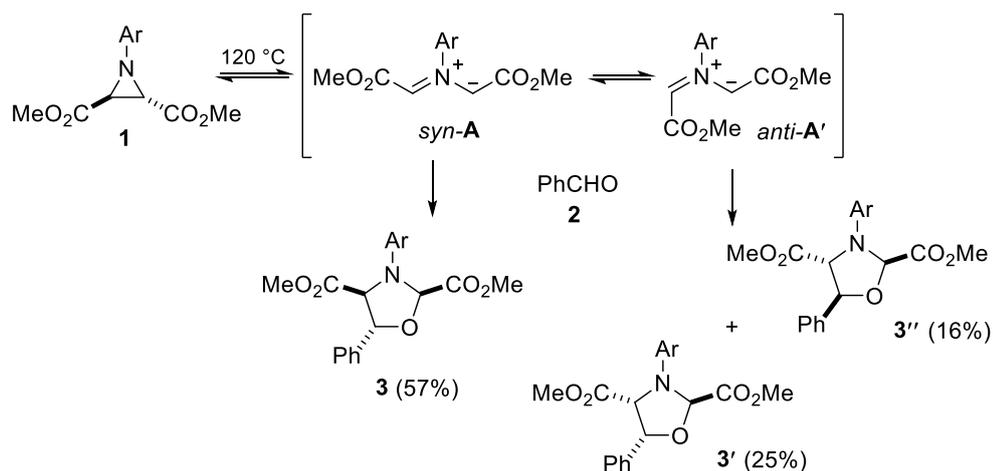


Схема 1.1

Данный метод в дальнейшем получил широкое распространение и, в целом, катализируемое кислотами Льюиса или термическое раскрытие замещенных электроноакцепторными группами азиридинов **5** в присутствии C=O диполярофила **4** приводит к генерированию более стабильных *анти*-азометин-илидов **A** с последующей реакцией [3+2]-циклоприсоединения, что завершается образованием оксазолидинового цикла **6** с преимущественным *транс*-*цис* расположением заместителей [41–44] (схема 1.2).

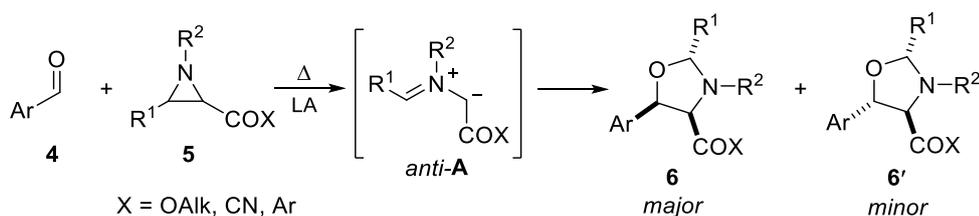


Схема 1.2

### 1.1.1 Конденсация $\alpha$ -аминокислот с карбонильными соединениями

Деградация первичных и вторичных  $\alpha$ -аминокислот и  $\alpha,\alpha$ -дизамещенных  $\alpha$ -аминокислот до альдегидов и кетонов с одновременным декарбоксилированием при нагревании с карбонильными соединениями известна как деградация аминокислот по Штреккеру [45]. В 1970-м году Рицци и соавторами был исследован процесс термического декарбоксилирования саркозина с помощью карбонильных соединений [46]. Несмотря на

то, что декарбоксилирование  $\alpha$ -аминокислот в присутствии карбонильных соединений широко известно, авторами на примере саркозина (**7a**) и бензальдегида/бензофенона было впервые показано, что нестабилизированные азометин-илиды являются ключевыми интермедиатами в данном процессе в случае *N*-алкил- $\alpha$ -аминокислот. Так, нагревание саркозина (**7a**) в расплаве бензофенона (**8b**) при 170 °С привело к генерации нестабилизированного азометин-илида из саркозина и бензофенона и дальнейшей реакции илида со второй молекулой бензофенона (**8b**) (схема 1.3). Авторами было показано, что помимо образования соответствующего циклоаддукта – 2,2,5,5-тетрафенил-3-метилоксазолидина **9**, в сырой смеси также присутствуют продукты гидролиза оксазолидина и деградации промежуточного азометин-илида. Кроме того, был осуществлен гидролиз оксазолидина **9** в 4N HCl до 2-(метиламино)-1-арилэтан-1-ола **10** и был синтезирован *dl*-фенилэфрин (**11**) с выходом 23% из саркозина.

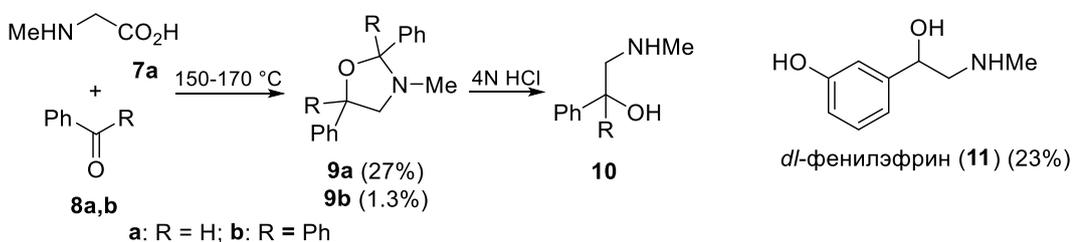


Схема 1.3

Сегодня конденсация *N*-замещенных  $\alpha$ -аминокислот **7** с карбонильными соединениями **8**, вследствие легкодоступности исходных реагентов и экспериментальной простоты проведения синтеза, представляет наиболее практичный и дешевый метод генерации широкого ряда как стабилизированных, так и нестабилизированных азометин-илидов [32,33]. Общий механизм данного процесса изображен на схеме 1.4 [47,48]. Первичная конденсация приводит к иминиевым основаниям **B**, легко теряющим протон и образующим бетаины **C**, которые находятся в равновесии с оксазолидин-5-онами **12**. Дальнейшее самопроизвольное декарбоксилирование приводит к нестабилизированным азометин-илидам (**A**).

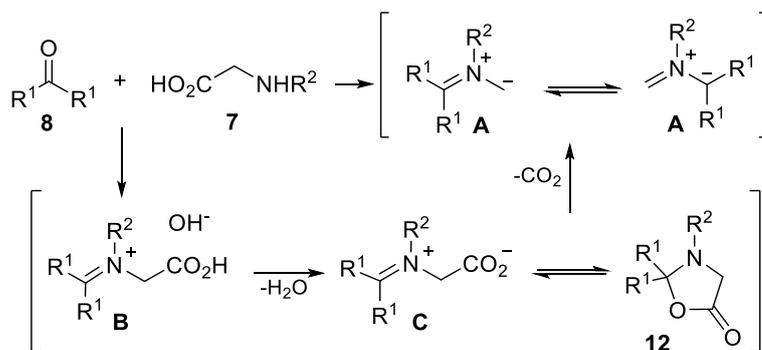


Схема 1.4

В литературе имеются подтверждения того, что процесс декарбоксилирования протекает именно через образование оксазолидин-5-онов **12** путем замыкания бетаинов **С** [47,49]. В 1987 году Цуге с соавторами выделили в чистом виде некоторые лактоны **12**, у которых присутствовал арильный заместитель у атома азота (схема 1.5). При нагревании в толуоле они подвергались декарбоксилированию с образованием азометин-илидов **A**, участвовавших в перциклической реакции с альдегидами (соединение **14**) [47]. Интересно отметить, что нагревание 3-фенилоксазолидин-5-она **12a** с метилглиоксалем **13** протекало через замену метиленовой группы (соединение **12b**), декарбоксилирование и финальную реакцию [3+2]-циклоприсоединения со второй молекулой метилглиоксала, ведущую к получению оксазолидина **15**.

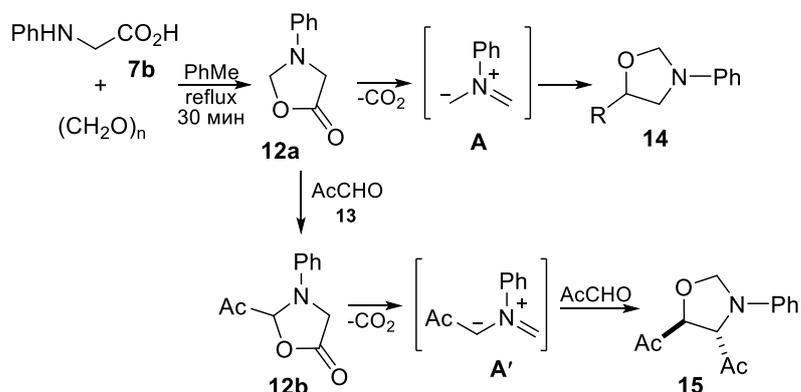


Схема 1.5

Подробное исследование реакции декарбоксилирования вторичных  $\alpha$ -аминокислот **7** в присутствии ароматических альдегидов **4**, ведущее к синтезу замещенных оксазолидинов, было опубликовано Орсини и коллегами в 1988 году [50]. Так, добавление альдегида **4** к суспензии пролина **16** в ДМСО приводило к быстрому растворению аминокислоты, формированию азометин-илида **A** и последующему региоселективному [3+2]-циклоприсоединению образующегося азометин-илида **A** со второй молекулой альдегида **4** (схема 1.6). Строение циклоаддуктов, преимущественно *транс*-4,5-замещенных гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазолов **17**, и стереоселективность реакции обуславливается предпочтительным строением *анти*-азометин-илида **A**, а также взаимной ориентацией диполя и диполярфила.

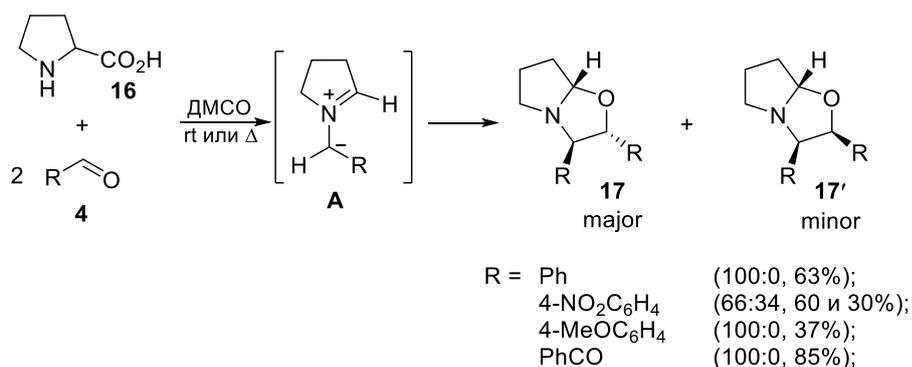


Схема 1.6

Использование в аналогичных условиях бенzalдегида **2** и *N*-замещенных аминокислот, таких как *N*-метил-, *N*-бензилглицин **7a,b** или *N*-бензилаланина приводило к сложной смеси регио- и стереоизомерных 1,3-оксазолидинов **18–21** (схема 1.7). Однако попытки разделить смесь изомеров не увенчались успехом по причине небольшой стабильности некоторых оксазолидинов. Интересный факт был обнаружен при очистке оксазолидинов путем колоночной хроматографии: 3-метил-2,5-дифенилоксазолидин **22** разрушался на силикагеле с образованием галостацина **23**.

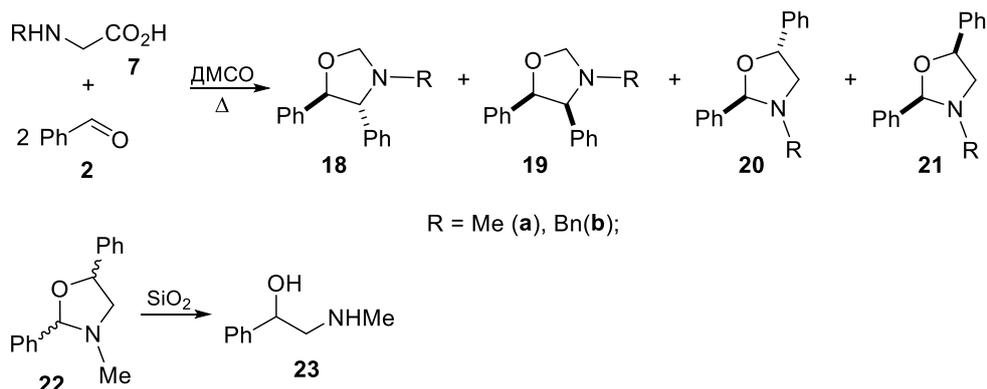


Схема 1.7

Циклические  $\alpha$ -аминокислоты **24** и **25** также вступают в аналогичный процесс с участием двух молекул 2-пиридинкарбальдегида **26** [51] (схема 1.8). Реакция протекает через *анти*-азометин-илид **A** с образованием соответствующих 2,3-*транс*-оксазолидинов **27** и **28**. В дальнейших работах в схожих условиях была использована тиазолидин-4-карбоновая кислота **29**, взаимодействие которой с 2-пиридинкарбальдегидом **26** стереоселективно приводило к образованию смеси тетрагидро-5*H*-тиазоло[4,3-*b*]оксазолов **30** [45] (схема 1.9). Аналогично взаимодействие пролина **16** с фенилглиоксалем **31** протекало в этиловом спирте с высоким выходом, давая изомеры **32** (*dr* 5:1; в ДМСО 100:0) [51].

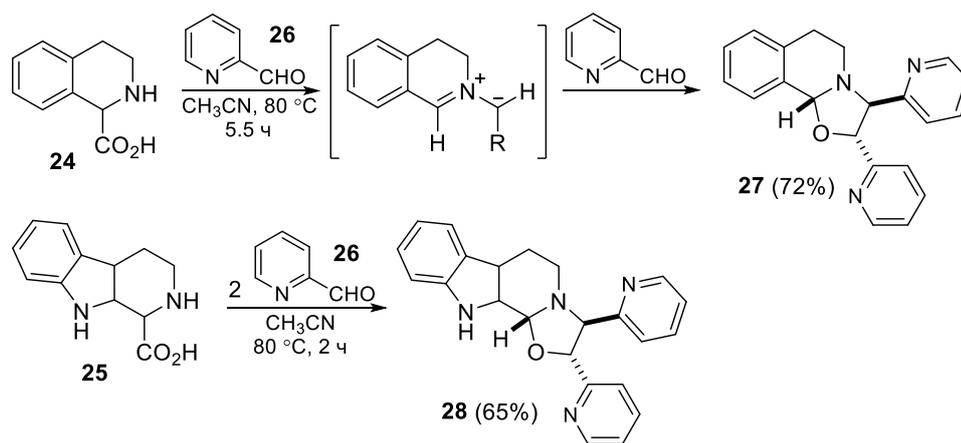


Схема 1.8

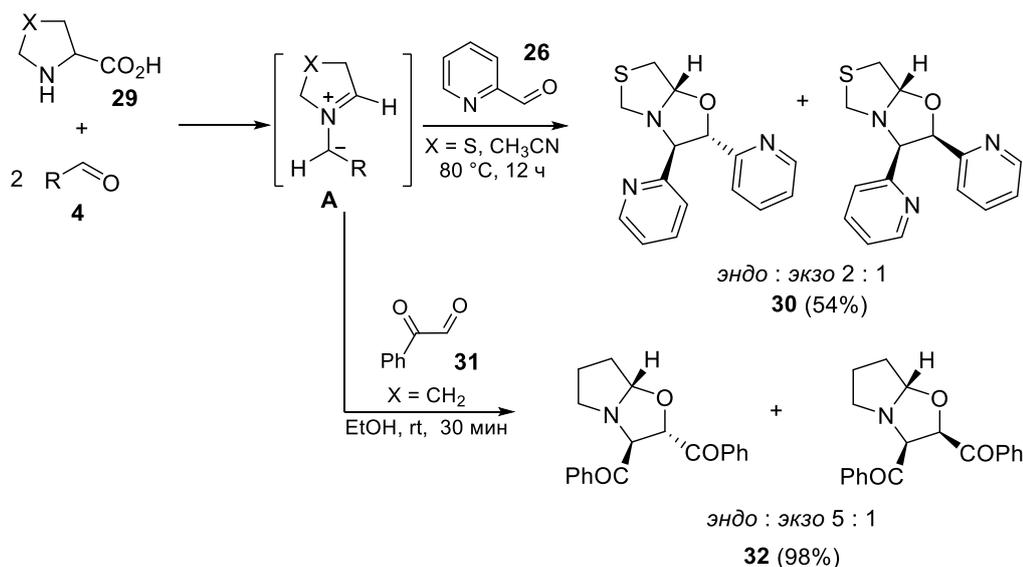


Схема 1.9

Известны также другие примеры вышеописанной реакции *L*-пролина (**16**) с этилпируватом [52], гетероарил-2-карбальдегидами [53] и 4-нитробензальдегидом [54], приводящие к диастереомерным смесям пирроло[2,1-*b*]оксазолов. Стабилизированные азометин-илиды, генерируемые конденсацией замещенных изатининов и  $\alpha$ -аминокислот, также вступают в реакцию циклоприсоединения по карбонильной группе изатина с образованием замещенных оксазолидинов с высокой диастереоселективностью [55].

Как и вторичные  $\alpha$ -аминокислоты, циклические амины в присутствии карбонильных соединений и оснований способны приводить к нестабилизированным азометин-илидам **A** через депротонирование иминиевого катиона **D** [56–58] (схема 1.10). Данный метод генерации широко применяется группой Зайдела в области неперациклических реакций азометин-илидов (см. далее) [59]. Недавно была исследована реакция [3+2]-циклоприсоединения илидов, полученных таким образом, с C=O диполярофилами [60]. Так, замещенные ароматические альдегиды **4** реагировали с пирролидином **33** ( $n = 1$ ) или пиперидином ( $n = 2$ ) в присутствии ацетата калия, образуя 4,5-*транс*-оксазолидины **34** в

виде единственного диастереомера с хорошими выходами (схема 1.10). К сожалению, вовлечь в данный процесс морфолин, *L*-пролинол и алифатические альдегиды не удалось.

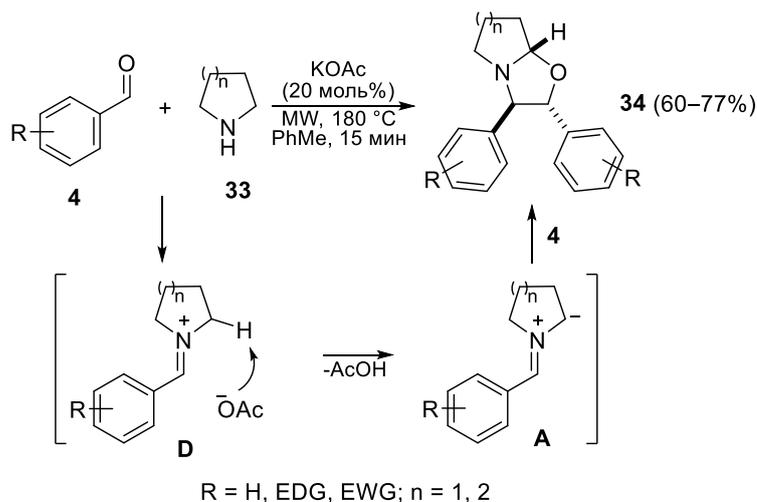


Схема 1.10

Необычный пример последовательной двойной генерации азометин-илида из *N*-незамещенных  $\alpha$ -аминокислот **35** был недавно опубликован Жангом и соавторами [61]. Использование двукратных избытков ароматического альдегида **4** и такого хорошего диполярофила, как алкилированный малеимид **36**, при нагревании в этаноле позволило авторам осуществить сначала генерацию азометин-илида из альдегида и аминокислоты с выделением  $\text{CO}_2$  и дальнейшую *in situ* генерацию илида из первичного циклоаддукта **37** (схема 1.11). Последний за счет наличия вторичной аминогруппы вступает в реакцию со второй молекулой альдегида **4**. Последовательные депротонирование промежуточного иминиевого катиона, образование азометин-илида и [3+2]-циклоприсоединение приводят к тетрациклическим дипирролидино[3,4-*a*:3',4'-*f*]пирролизидинам **38** с высокой диастереоселективностью. Следует отметить, что замещенные аминокислоты в отличие от глицина требуют использования дополнительного катализа уксусной кислотой. Авторы также показали, что реакцию можно осуществить с использованием эквимольных количеств реагентов, что селективно останавливает процесс на первичном циклоаддукте **37**.

Помимо реакций [3+2]-циклоприсоединения азометин-илиды также вступают в реакции 1,5- и 1,7-электроциклизаций, что было широко продемонстрировано в работах Ниергеша и Граундвотера [62–64]. Однако попытка вовлечь пролин в 1,7-электроциклизацию промежуточного азометин-илида привела к неожиданному результату (схема 1.12). Так, реакция саркозина с 2-фенилбензальдегидом **39** при кипячении в *n*-ксилоле завершалась циклизацией в дигидродибенз[*c,e*]азепин **40** с низким выходом [62], в то время как азометин-илид, генерированный из пролина, реагировал с тем же

альдегидом с образованием соответствующего оксазолидина **41** в виде единственного изомера с выходом 35%.

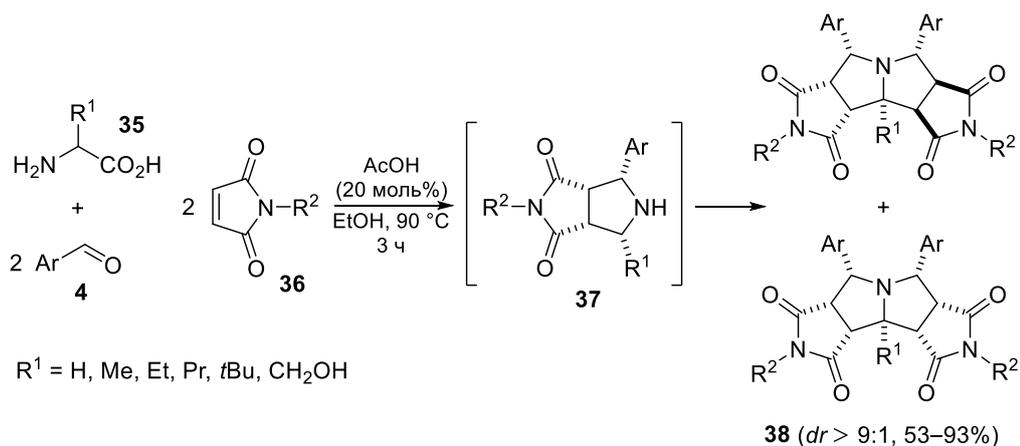


Схема 1.11

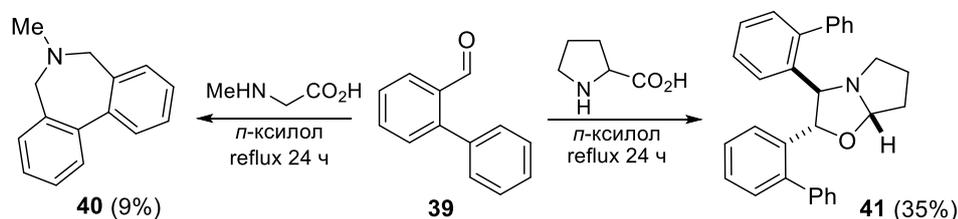


Схема 1.12

Азометин-илиды, генерируемые из замещенных *o*-нитробензальдегидов **42** и саркозина **7a** при нагревании в бензоле или толуоле, подвергаются 1,7-электроциклизации в нестабильные бенз-1,2,6-оксадиазепины **43** [63] (схема 1.13). Последующее сокращение цикла приводит к смеси индазол-*N*-оксидов **44** (32–40%) и 3-метил-5-арилоксазолидинов **45** (30–43%). Авторы полагают, что формальдегид, выделяющийся при сокращении промежуточных диазепинов **43**, взаимодействует с саркозином, давая *N*-метилазометин-илид **A**, реагирующий с исходным бензальдегидом **42**.

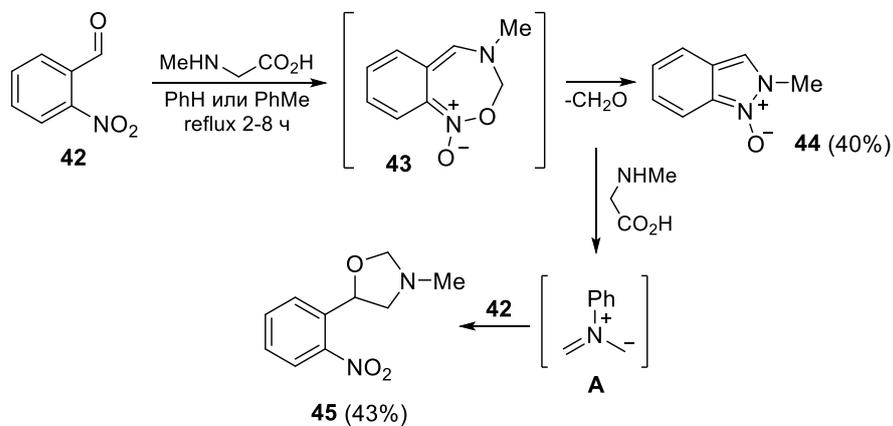


Схема 1.13

### 1.1.2 Десилилирование $\alpha$ -триметилсилильных иминиевых солей

В 1979 году Ведейс и Мартинез опубликовали метод получения азометин-илидов путем алкилирования замещенных иминов **46** (триметилсилил)метилтрифлатом **47** и последующего *in situ* десилилирования иминиевой соли **48** фторидом цезия. Генерированный таким образом нестабилизированный азометин-илид **A** улавливали диполярфилом **49** с образованием замещенных пирролинов **50** [65] (схема 1.14).

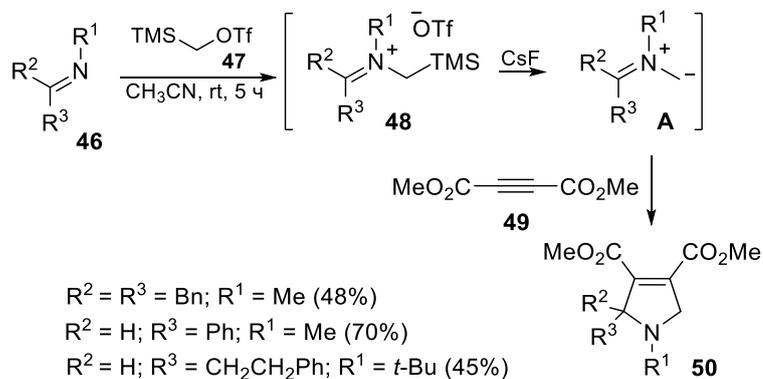


Схема 1.14

В дальнейшем данный подход получил существенное развитие в реакциях нестабилизированных азометин-илидов с C=C диполярфилами [66–70]. Несмотря на то, что основное внимание исследователей было направлено на реакции C=C диполярфилов, в литературе присутствуют примеры взаимодействия карбонильных соединений с азометин-илидами, генерированными с помощью данного подхода. Например, иминиевая соль **52**, полученная *in situ* из *N*-(триметилсилилметил)бензамида **51** при обработке сначала метилтрифлатом, давала 1-меток시아зометин-илид **A**, который реагировал с 3-нитробензальдегидом **53** [71] (схема 1.15). Реакция протекала региоселективно с образованием единственного оксазолидина **54**.

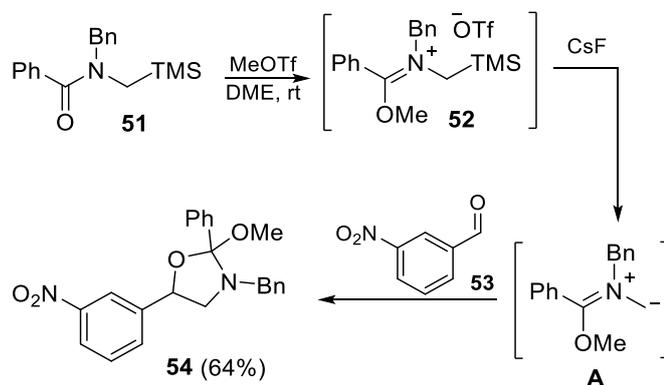


Схема 1.15

Другой специфический пример был опубликован Фишвик и соавторами в 1996 году [72]. Азометин-илиды, генерированные из дитиолан-изоцианатных иминиевых солей **55** при катализе фторидом цезия, вступали в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с

карбонильными соединениями с высокой региоселективностью с образованием, главным образом, изомерных спирооксазолидинов **E** и **56** (схема 1.16). Последние спирооксазолидины способны разлагаться с удалением тирана и образованием оксазолидин-2-тионов **57** и **58**. Стоит отметить, что реакция циклоприсоединения протекала только с сопряженными карбонильными соединениями и попытки вовлечь в нее алифатические альдегиды или кетоны не были успешными.

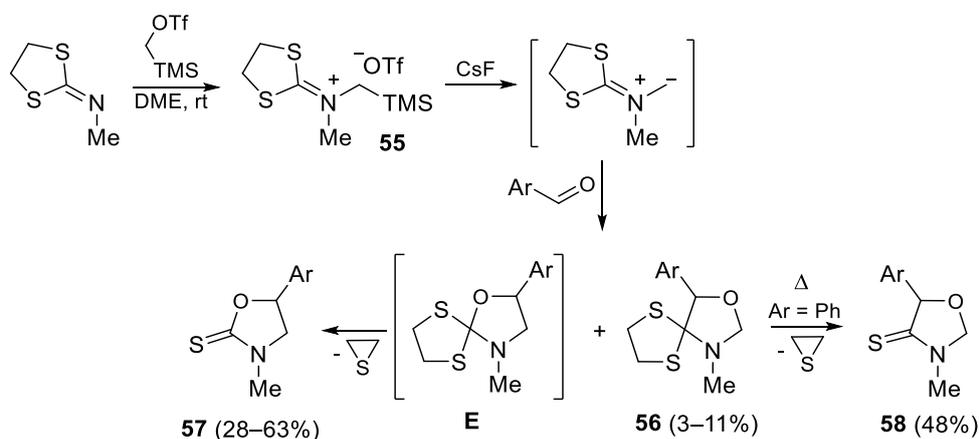


Схема 1.16

Данный подход можно осуществить и с другой стороны, используя в качестве предшественников иминиевой соли (триметилсилилметил)амин и альдегид (схема 1.17). Подход к синтезу 6-5-7 АСD азатрициклической системы алкалоидов ряда калицифиллина А **61** был успешно осуществлен с помощью реакции **59** и **60** [73]. Десилилирование *N*-(триметилсилилметил)иминиевой соли **F** под воздействием  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в нуклеофильном растворителе позволило в мягких условиях осуществить генерацию и внутримолекулярную реакцию азометин-илида **G** с электронодефицитным алкеном, что позволило в одну стадию диастереоселективно осуществить создание трех стереоцентров и двух новых циклов. Использование внутримолекулярных реакций нестабилизированных азометин-илидов – популярный способ создания сложных полициклических структур и билдинг-блоков в синтезе природных молекул, что было хорошо отражено в нескольких обзорах [11,19,39].

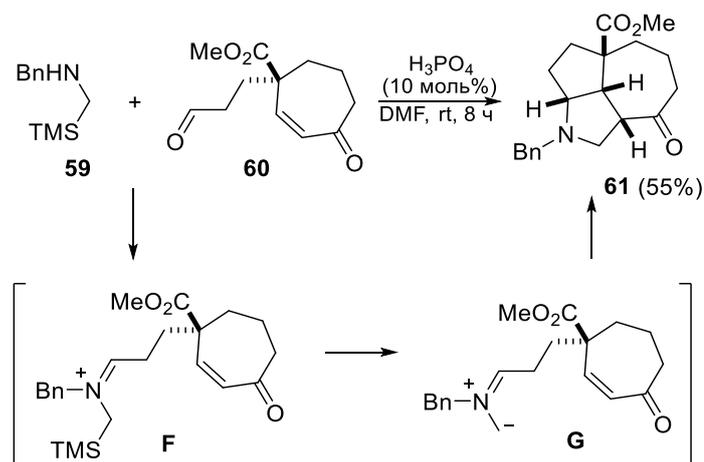


Схема 1.17

### 1.1.3 Использование (триметилсилил)метиламинов

Разработанный Ведейсом и Мартинезом метод генерации азотин-илидов с помощью десилилирования иминиевых солей [65] привел к появлению других мягких методов получения нестабилизированных азотин-илидов сначала аналогичным путем через алкилирование иминов триметилсилилметильной группой и дальнейшим десилилированием соли [66–70]. Развитием данных работ послужил другой одностадийный подход к азотин-илидам, разработанный группами Падва [74], Хосоми [75] и Ачива [76,77]. Было продемонстрировано, что легкодоступные аminosиланы **62–64**, полученные в результате алкилирования первичных аминов и последующей реакции Манниха, выступают в качестве прекурсоров нестабилизированных азотин-илидов **A** при катализе  $\text{MeOTf}$ ,  $\text{F}^-$  или  $\text{TFA}$  в присутствии различных  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}=\text{O}$  диполярофилов (схема 1.18).

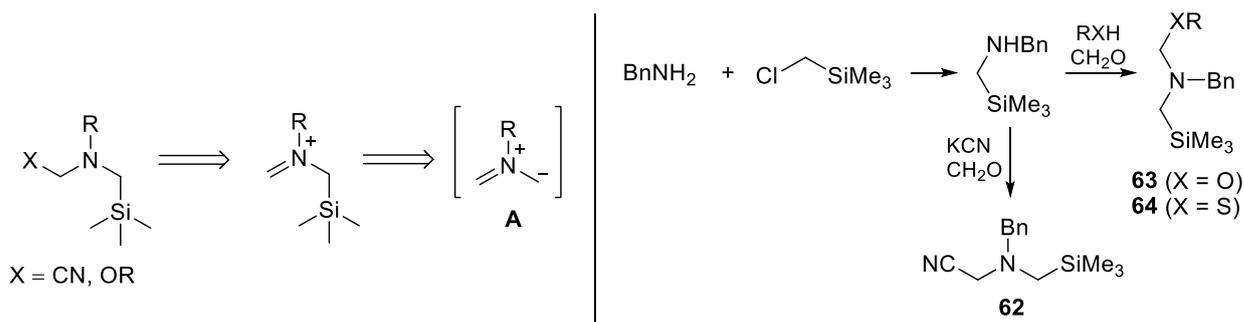


Схема 1.18

Первый пример реакции этих прекурсоров с альдегидами был опубликован Падва в 1985 году [78]. (Цианометил)(триметилсилилметил)бензиламин **62** при катализе  $\text{AgF}$  в течение 10 ч при комнатной температуре приводил к 5-фенилоксазолидину **65** с 50% выходом (схема 1.19). Строение полученного оксазолидина было подтверждено независимым синтезом, осуществленным по классическому методу из оксирана **66**.

Использование другой тиофенолятной уходящей группы в аminosилане **64** (X = SPh) не привело к заметным улучшениям в данном процессе [79].

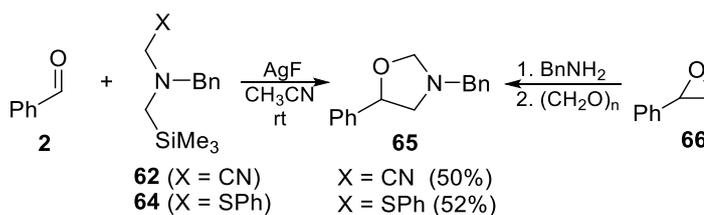


Схема 1.19

Любопытно, что попытка осуществить эту реакцию в стереоселективной манере не привела к успеху. Использование хирального заместителя при атоме азота в силане **67** практически не влияло на протекание [3+2]-циклоприсоединения с бензальдегидом (**2**), и в результате были получены смеси диастереомерных оксазолидинов **68** [78] (схема 1.20). В то же время подобный подход привел к многообещающим результатам в реакциях с C=C диполярофилами.

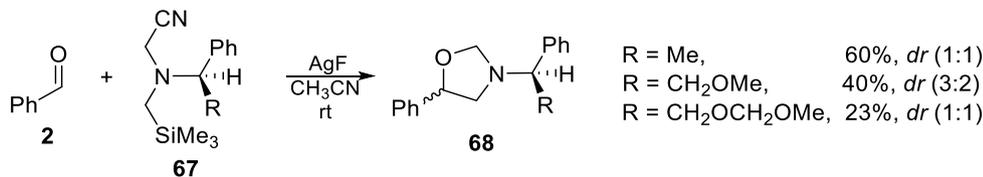


Схема 1.20

Наиболее широко изученным и используемым реагентом этого типа стал *N*-метоксиметил-замещенный силиламин **63**, легкополучаемый из (хлорметил)триметилсилана и бензиламина с последующей реакцией с формальдегидом в присутствии метанола. На сегодняшний день этот реагент коммерчески доступен. Использование метокси-группы в качестве уходящей в аminosиланах при катализе TMSOTf, TMSI или CsF для генерации нестабилизированных азометин-илидов в реакциях с активированными алкенами было впервые предложено Хосоми и соавторами в 1984 году [75]. Практически одновременно группой Ачива был предложен близкий способ генерации илидов из *N*-метоксиметил(триметилсилилметил)бензиламина **63** в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты в дихлорметане, что позволило отказаться от использования эквимольных количеств дорогостоящих фторидов серебра или цезия и при этом не уменьшило выходы циклоаддуктов **70**, полученных из C=C диполярофилов **69** [76,77] (схема 1.21). Фундаментальное изучение данной реакции также было осуществлено группой Ачива с помощью дейтерированных аminosиланов или реакции этилфумарата и малеата [76]. Было показано, что реакция протекает именно по пути 1,3-диполярного циклоприсоединения через образование промежуточных азометин-

илидов, а не в постадийной манере. В дальнейшем эти наблюдения были подтверждены и группой Падва [34].

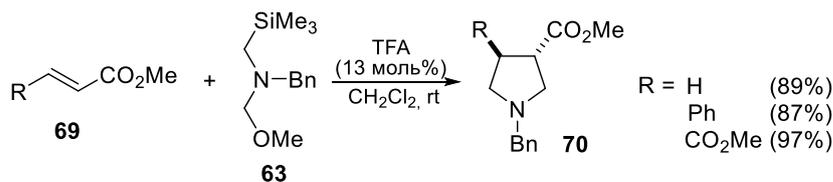


Схема 1.21

Другим достоинством *N*-метоксиметил(триметилсилилметил)бензиламина **63** является возможность проведения реакции с диполярфилами с небольшим избытком LiF в CH<sub>3</sub>CN при обработке ультразвуком при 35 °С, что в течение 5 ч приводит к высоким выходам циклоаддуктов [34]. Реакция также протекает с использованием CsF и ZnCl<sub>2</sub> в качестве десилилирующих агентов. Группой Падва было продемонстрировано, что даже стерически затрудненные карбонильные соединения **71**, такие как ацетон и бензофенон, хорошо реагируют в данных условиях с образованием соответствующих оксазолидинов **72** (X=O) с выходами от удовлетворительных до хороших (схема 1.22). Однако неактивированные олефины (норборнен, 1-октен) в реакцию циклоприсоединения не вступают. Интересно отметить, что склонный к гидролизу тиобензофенон **71** (X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph) также реагирует с *N*-бензилазаметин-илидом, образуя тиазолидин **72** с высоким выходом (91%) [34].

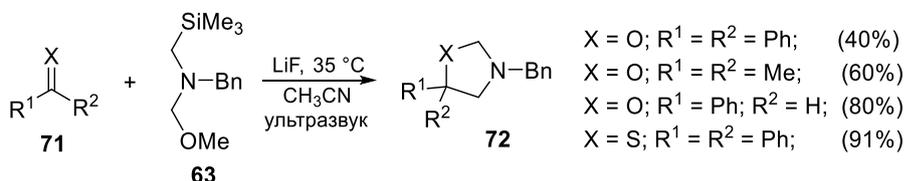


Схема 1.22

В литературе известны и другие способы генерации азометин-илидов из силиламинаминов типа **62–64** путем катализа DMAP в присутствии бензоилфторида [80], облучения зеленым LED в присутствии эозина Н [81], или из ди(триметилсилилметил)алкиламинаминов фотокаталитически [82] или в присутствии йодида самария [83].

1,2-Дикетосоединения **73** и **75** легко вступают в реакцию с нестабилизированными азометин-илидами из силиламина **63** при катализе TFA [84] (схема 1.23). Ряд спирооксазолидинов **74** и **76** был получен Наир и соавторами из *N*-замещенных изатинов **73** при комнатной температуре и в более жестких условиях из аценафтенхинона **75** с выходами 64–96%.

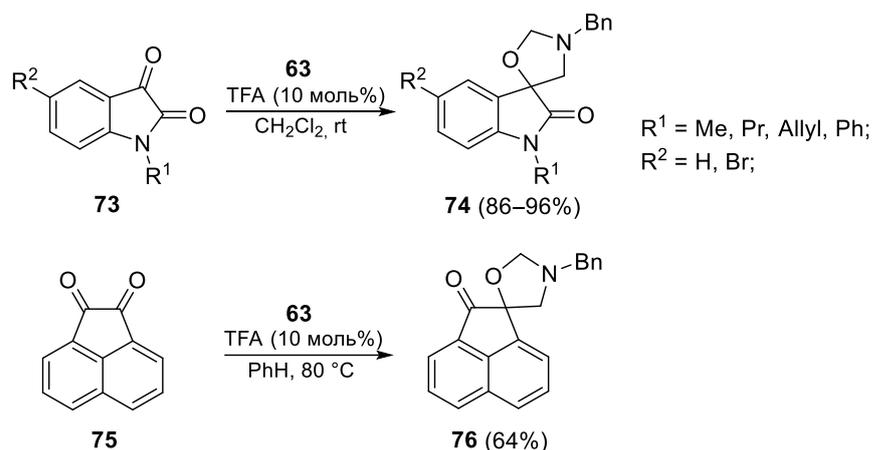


Схема 1.23

Систематическое изучение реакции ароматических альдегидов **4** с *N*-бензилазаметин-илидом, генерируемым из прекурсора **63**, было предпринято группой Райана в 2007 году [85]. Широкий ряд 5-(гет)арил-3-бензилоксазолидинов **77** был получен при катализе TFA в дихлорметане с высокими выходами (75–100%) и хорошей толерантностью к электронодонорным, акцепторным и объемным заместителям в ароматическом кольце (схема 1.24). Интересно отметить, что несмотря на нуклеофильность азаметин-илидов, реакция с кислым 4-карбоксибензальдегидом протекала с выходом 59%. Реакция 4-цианобензальдегида протекала хемоселективно, приводя к единственному циклоаддукту по карбонильной группе. Однако 3-гидроксибензальдегид дал сложную смесь продуктов, а реакция 4-гидроксибензальдегида привела к смеси продуктов циклоприсоединения и реакции Манниха.

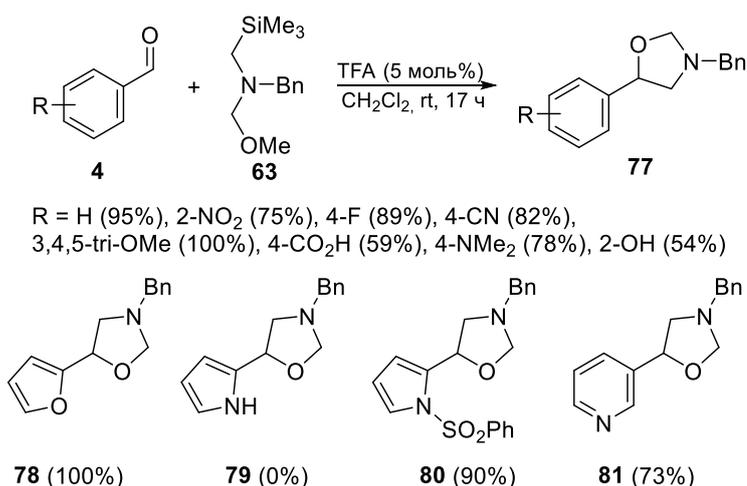
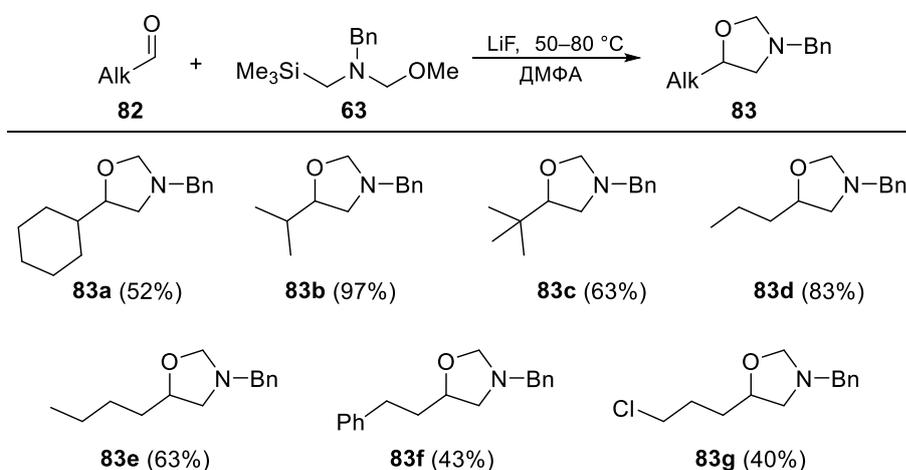


Схема 1.24

Гетероароматические альдегиды также вступали в реакцию с образованием арилоксазолидинов **78**, **80**, **81** с выходами 73–100%, за исключением *N*-метил- и *N*-незамещенного 2-формилпирролов (продукт **79**), которые дали сложные смеси с примесью

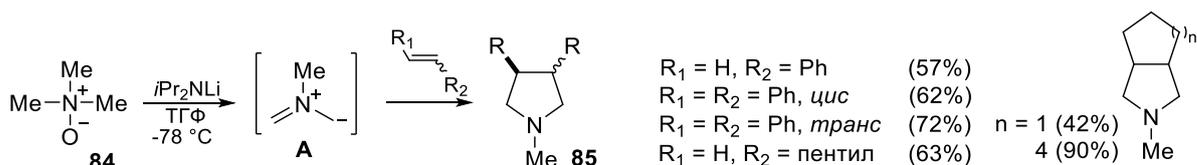
исходного альдегида, по-видимому, вследствие электронодонорного характера гетероцикла (схема 1.24).

В 2020-м году нашей научной группой была исследована реакция алифатических альдегидов **82** с нестабилизированными азометин-илидами [86]. Несмотря на то, что эти соединения являются базовыми в органической химии, длительное время основное внимание было сконцентрировано на ароматических альдегидах и кетонах, очевидно по причине трудности работы с алифатическими соединениями, обладающими повышенной СН-кислотностью и способностью к самоконденсации. Нами было показано, что такие альдегиды **82** легко вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с *N*-бензилазометин-илидом при катализе LiF и небольшом нагревании в ДМФА, что приводит к 5-алкилоксазолидинам **83** с выходами от удовлетворительных до высоких (схема 1.25).



#### 1.1.4 Использование *N*-оксидов третичных аминов

Одним из первых способов генерирования простейшего нестабилизированного *N*-метилазометин-илида **A** при низких температурах был предложен группой Роусси путем обработки *N*-оксида триметиламина **84** диизопропиламидом лития в тетрагидрофуране [87] (схема 1.26). Примечательной особенностью данного метода является возможность проведения реакции с неактивированными алкенами, такими как стильбены, стирол и циклоалкены, приводящей к нефункционализированным пирролидинам **85**.



В аналогичную реакцию вступают и другие циклические и ациклические *N*-оксиды аминов [88,89]. Например, *N*-оксид *N*-метилпирролидина **86** позволяет провести реакцию не только с неактивированными алкенами, но и с аллиловым спиртом [88] (схема 1.27).

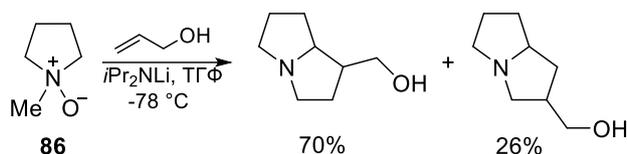


Схема 1.27

Развитие этой химии было продолжено Давореном и Грем. Авторы отметили на ряде примеров, что использование *N*-оксида **84** позволило провести реакции с различными *транс*-1,2-ди(гет)арилзамещенными алкенами (продукты **85a–d**), в то время как использование силиламина **63** в присутствии трифторуксусной кислоты не давало удовлетворительных результатов [90] (схема 1.28).

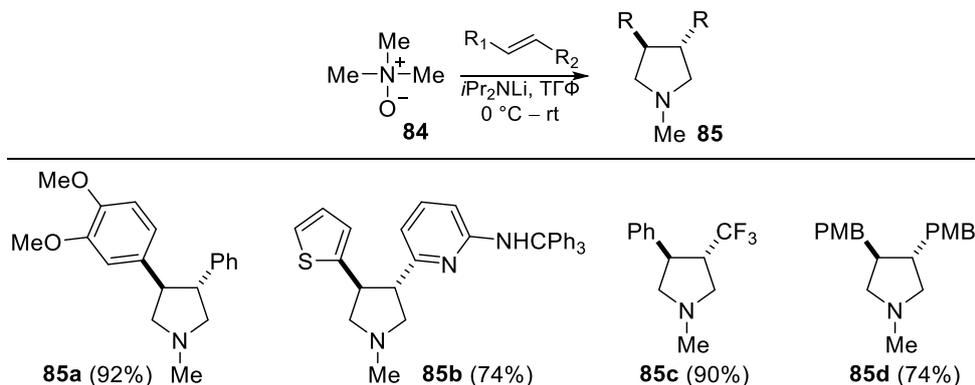


Схема 1.28

### 1.1.5 Использование оксазолидинов в качестве генераторов азометин-илидов

Как было показано выше, реакция конденсации вторичных  $\alpha$ -аминокислот с карбонильными соединениями протекает через образование оксазолидин-5-она **12**, который декарбоксилируется с образованием азометин-илида [47,49]. В некоторых случаях в зависимости от строения исходной аминокислоты промежуточные оксазолидиноны **12** могут быть выделены в чистом виде и затем аналогично реагировать с образованием азометин-илида **A** (схема 1.29).

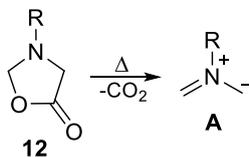
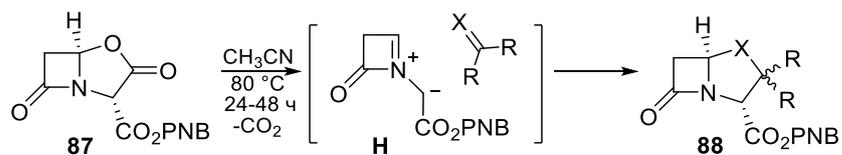


Схема 1.29

$\beta$ -Лактам-оксазолидин-5-он **87** привлек внимание со стороны исследовательского сообщества вследствие легкого образования стабилизированного азометин-илида **H** и возможности получения ключевых структур  $\beta$ -лактамовых антибиотиков **88**, а именно, пенамов, карбапенемов, оксапенамов (схема 1.30). В работах Галлера и Хэйлза было показано, что стабилизированный азометин-илид **H** вступает в реакцию

циклоприсоединения с различными диполярфилами, такими как алкены [91], алкины [92], карбонильные [93], тиокарбонильные [94], и селенкарбонильные диполярфила [95].



Типы диполярфилов:

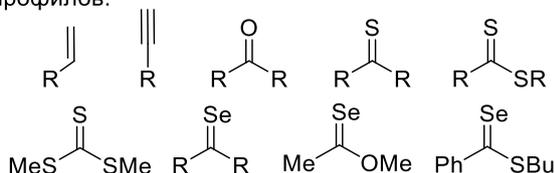


Схема 1.30

Помимо оксазолидин-5-онов **12**, некоторыми авторами была отмечена способность оксазолидинов подвергаться циклораспаду с образованием азометин-илидов, что показывает тесную связь этих молекул и обратимость реакции циклоприсоединения. Стоит отметить, что данный процесс является энергетически невыгодным и требует высокой температуры и образования стабильных продуктов циклораспада.

Григгом и соавторами было отмечено, что нагревание оксазоло[2,3-*a*]изохинолина **89** в кипящем ацетонитриле в присутствии хорошего диполярфила, например, такого как *N*-метилмалеимид **90**, приводит к реакции ретро-1,3-диполярного циклоприсоединения и улавливанию образующегося *анти*-азометин-илида  $\text{C}=\text{C}$  диполярфилом [51] (схема 1.31). Аналогичный процесс авторы наблюдали и в случае индолинового производного **91**.

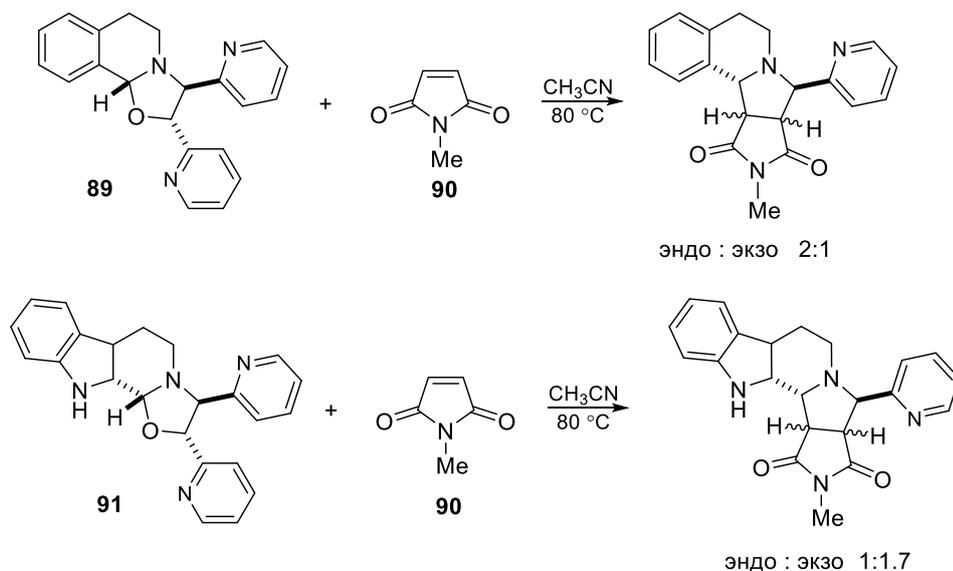


Схема 1.31

Специфический метод генерации азометин-илидов был предложен Джоукла с помощью флэш-вакуумного термолитза при  $500\text{--}550^\circ\text{C}$  [96]. Аллиловые эфиры  $\alpha$ -аминокислот **92** реагировали с параформальдегидом с образованием соответствующих

оксазолидинов **93**, которые при термоллизе выделяли молекулу формальдегида, образуя азометин-илид, вступающий во внутримолекулярную реакцию циклоприсоединения с образованием пирролидинов **94** с высокими выходами (схема 1.32). При отсутствии диполярфила промежуточные азометин-илиды претерпевают замыкание в замещенные азиридины **95** [97]. Циклораспад оксазолидина **96** протекал и при нагревании в растворе в запаянной ампуле, а промежуточный азометин-илид улавливали внешним диполярфилом.

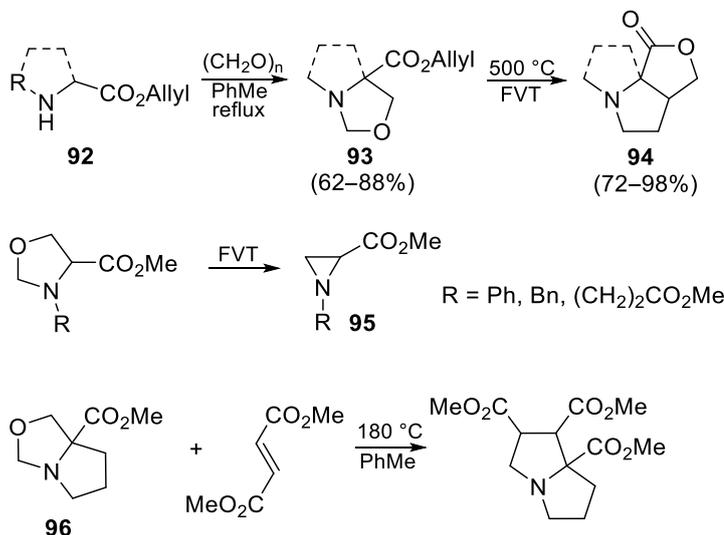


Схема 1.32

Валентином и соавторами было отмечено, что реакции алкилпролилатов **97** с ароматическими альдегидами приводит к образованию смеси стерео- и региоизомерных оксапирролизидинов **98**, соотношение которых изменяется со временем в растворе или твердой фазе [98] (схема 1.33).

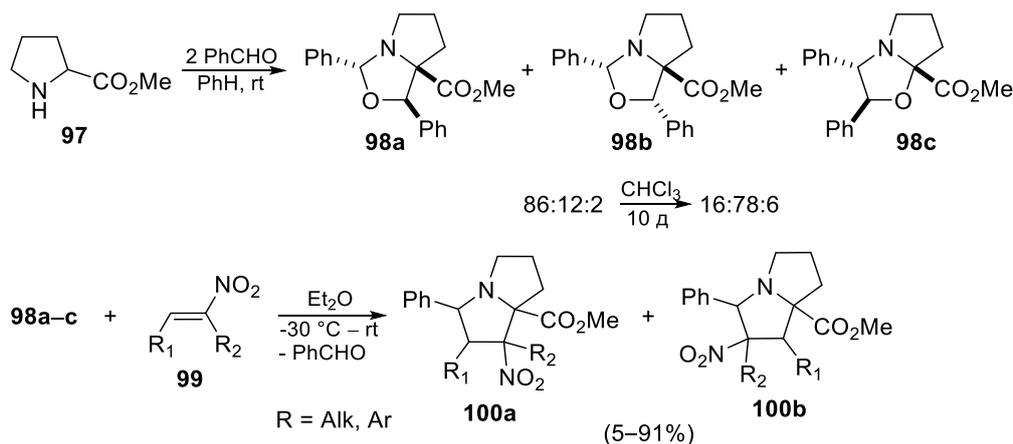


Схема 1.33

Для того чтобы подтвердить, что переход изомеров в более стабильный *транс-транс* изомер протекает через циклораспад оксазолидинов, образование промежуточных азометин-илидов и последующее циклоприсоединение, авторами были проведены реакции с нитроолефинами **99**. Действительно, реакция между смесью оксапирролизидинов и

нитроолефинами гладко приводит к смеси региоизомерных пирролидинов **100a** и **b** с соотношением, зависящим от природы заместителей в субстрате.

Несмотря на то, что несколькими научными группами наблюдался факт циклораспада оксазолидинового цикла с образованием стабилизированных азометин-илидов, только последняя работа имеет относительную ценность в плане практического применения в синтезе циклоаддуктов.

## 1.2 Реакции нестабилизированных азометин-илидов с C=C диполярфилами, синтез спиропирролидинов

Одной из наиболее распространенных реакций азометин-илидов является [3+2]-циклоприсоединение к алкенам, активированным электроноакцепторными группами с образованием пирролидинов [32]. Благодаря разнообразию методов генерации исходных диполей и быстрому увеличению молекулярной сложности субстратов, а также синхронному созданию двух C–C связей в одну стадию, данный метод приобрел большую популярность в синтезе природных и лекарственных соединений. Преимущества диполярного циклоприсоединения азометин-илидов особенно раскрываются в создании спироциклических соединений, в том числе спиропирролидинов, которые являются привлекательной целью для органического синтеза вследствие большого количества спиросочленений в природных молекулах [39,99]. В то же время создание спиросочленения с помощью классических методов органического синтеза является трудоемкой задачей [100,101].

Недавно было показано, что биомиметические исследования и биосинтетические теории подтверждают, что [3+2]-циклоприсоединение азометин-илидов происходит и в природных организмах [102]. С одной стороны, создание спиросочленения может быть обусловлено строением исходного азометин-илида **I**, обладающего циклическим заместителем у одного из атомов углерода (схема 1.34, путь А). В эту область попадает большое количество реакций стабилизированных азометин-илидов, генерируемых из циклических карбонильных соединений и аминокислот, например, из изатина и пролина [103,104]. Эти многокомпонентные реакции открывают кратчайший доступ к полифункциональным спиропирролидинам, в частности, к замещенным пирролидин-3,3'-оксиндолам с высокой диастереоселективностью [105,106]. С другой стороны, использование *экзо*-метилоновой группы циклоалкана **101** и нестабилизированных азометин-илидов **A** позволяет создавать функционализированные спироциклические системы **102**, не требующие дополнительной стадии удаления активирующей

функциональной группы в случае направленного многостадийного синтеза (схема 1.34, путь Б).

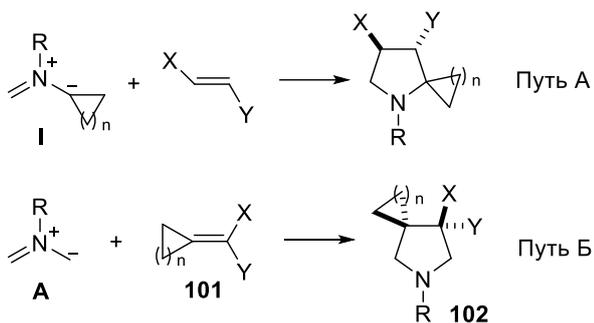


Схема 1.34

Несколькими научными группами были исследованы реакции арилиденовых производных циклогексанона, тетрагидронафталин-4-она [107], хроман-4-она [108] и 4-флаванона **103** [109] (схема 1.35). Последние по аналогии с халконами легко присоединяют *N*-метилазозетин-илид, генерируемый из саркозина (**7a**) и формальдегида, с образованием спиро-пирролидинов **104** с высокими выходами.

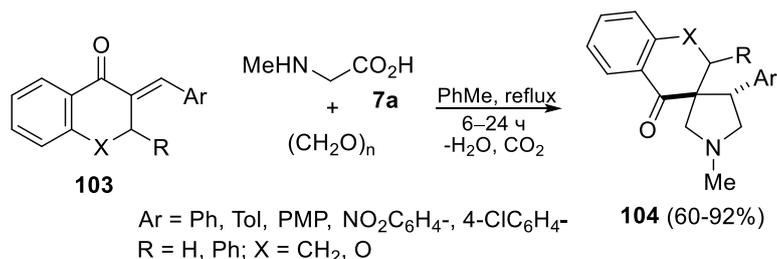


Схема 1.35

Группой Рагхунатхана был использован феноксиацетальдегид **105** и  $\alpha$ -аминокислоты, такие как саркозин, пролин, тиопролин, и тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, для схожей внутримолекулярной реакции циклоприсоединения к активированному алкену, что позволило с высокой диастереоселективностью получить хромено[3,4-*b*]пирролидины **106**, проявляющие антибактериальную и умеренную антигрибковую активности [110] (схема 1.36).

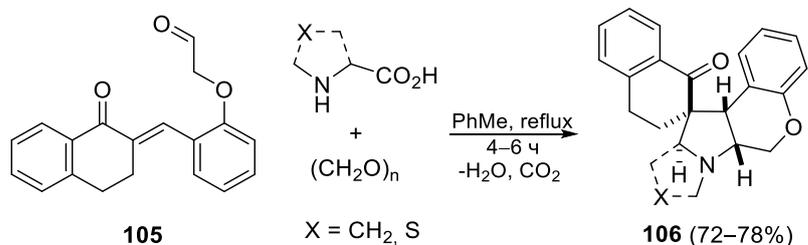


Схема 1.36

Реакции эфиров циклоалкилиденуксусных кислот также широко использовались для создания спиро-пирролидинов. Несмотря на наличие стерических препятствий, активация

алкена сложноэфирной группой позволяет легко проводить реакции с нестабилизированными азотин-илидами, генерируемыми различными методами. Особое внимание со стороны исследовательского сообщества уделялось спиропирролидинам при поиске билдинг-блоков для синтеза лекарственных средств. Брансом и соавторами была осуществлена реакция циклогексилиденциануксусного эфира **107** с азотин-илидом, полученным из *N*-бензилглицина (**7b**) и формальдегида, что обеспечило создание целевого скелета **108** конформационно закрепленного аналога антиконвульсанта габапентина **109** [111] (схема 1.37).

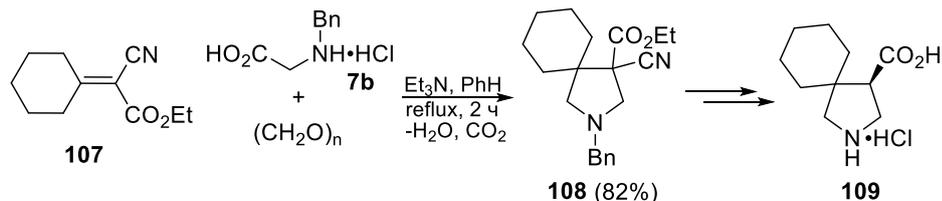


Схема 1.37

Реакция  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -лактонов **110**, обладающих электрооакцепторными группами, например, алкинил, тозилокси или 2-тиенил, а также незамещенный метиленлактон с азотин-илидами, генерируемыми из саркозина или пролина с параформальдегидом при кипячении в толуоле, приводила к образованию спиропирролидинов **111** с хорошими выходами, несмотря на наличие алкильного заместителя при двойной связи [112] (схема 1.38). Следует отметить, что *транс*-изомеры показывали несколько лучшие выходы реакции. В то же время лактоны, замещенные электронодонорными заместителями, такими как амино, алкокси, алкил и арил, оказались нереакционноспособными.

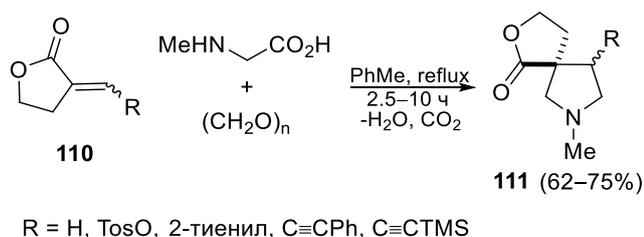


Схема 1.38

Использование пролина (**16**) и формальдегида в качестве генераторов азотин-илида привело к смеси четырех возможных изомеров пирролизидинов **112** с преобладанием региоизомерных аддуктов *эндо*-циклоприсоединения илида относительно карбонильной группы лактона (схема 1.39).

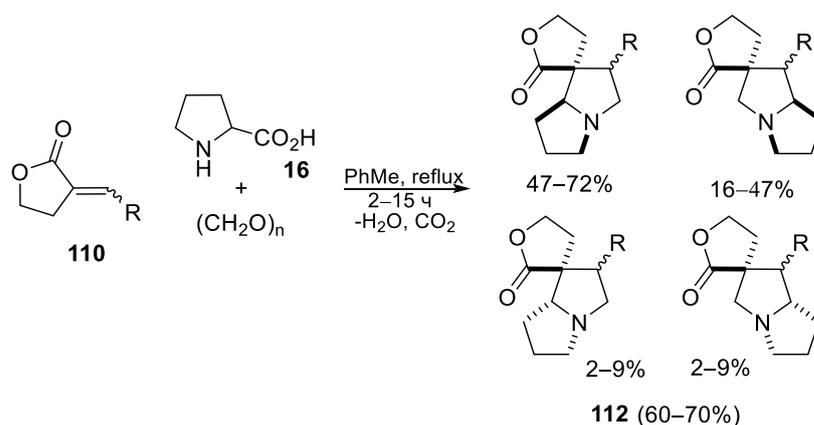


Схема 1.39

Несмотря на то, что разрозненные примеры реакций алкилиденных производных с азометин-идами были известны давно, только недавно группами Юл и Михайлюка были предприняты систематические исследования реакций сначала четырехчленных циклов, обладающих активированной *экзо*-метиленовой группой, а затем и других подобных циклических *экзо*-алкенов [113–115]. В целом, алкены **113**, обладающие 3–7-членными циклами, реагируют с *N*-метоксиметил(триметилсилилметил)бензиламином **63** схожим образом, давая спиропирролидины **114** с выходами, зависящими прямопропорционально от размера цикла, при этом наиболее высокие выходы демонстрировали напряженные трех- и четырехчленные циклы (схема 1.40). Авторы также исследовали дальнейшие возможности модификации полученных пирролидинов для синтеза геометрически-напряженных билдинг-блоков для фармацевтической химии, например, диамина **115**, являющегося фрагментом фторхинолоновых антибиотиков ситафлоксацина и оламуфлоксацина [114]. Аналогичная реакция силиламина **63** и циклопентилиденных производных уксусной кислоты, приводящая к пирролидинам с высокими выходами, была осуществлена группой Смирнова в 2019 году [116].

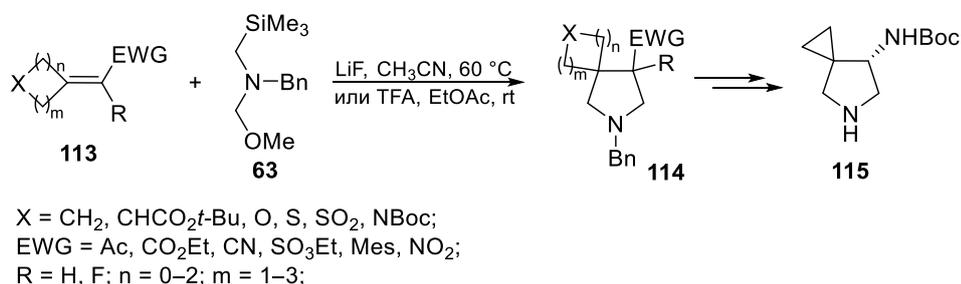


Схема 1.40

Подход к синтезу природной  $\alpha,\beta$ -диаминокислоты был предложен Вилльямсом и Феглей с использованием *экзо*-метиленового лактона **116** и нестабилизированного *N*-бензилазаметин-ида [117] (схема 1.41). Восстановление и гидролиз промежуточного

азалактона **117**, полученного в виде единственного диастереомера, завершились выделением *S*-кукурбитина **118** с высоким выходом.

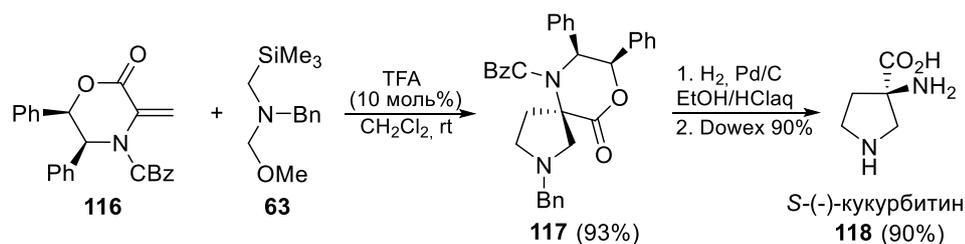


Схема 1.41

Недавно мы исследовали [3+2]-циклоприсоединение нестабилизированных азометин-илидов к 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онам **119** с целью разработки диастереоселективного синтеза алкалоидоподобных диазаспиро[4.4]ноненов **120** (схема 1.42). Последние также являются скрытыми аналогами арилкукурбитина и были использованы как промежуточные продукты для синтеза аминокислоты **121** путем гидролиза [118].

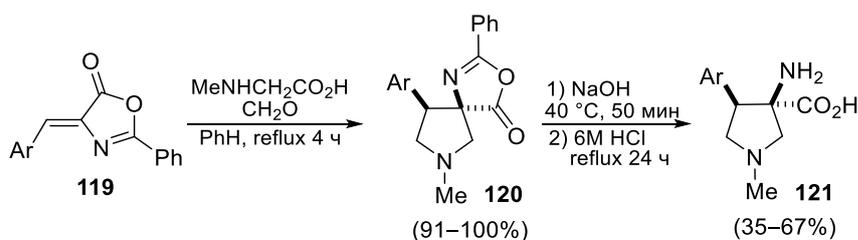


Схема 1.42

Интересно отметить необычную особенность спиропирролидинового кольца к цикloreверсии при нагревании до 100–210 °С. Так, раскрытие пирролидинового кольца **122** приводит к образованию иминиевого катиона и аниона азалактона **J** (схема 1.43). Последний цикл обладает ароматичностью, которая уменьшает скорость обратной циклизации и позволяет осуществиться повороту промежуточного соединения **J** в конформер **J'**, который затем циклизуется в диастереомер **122'**.

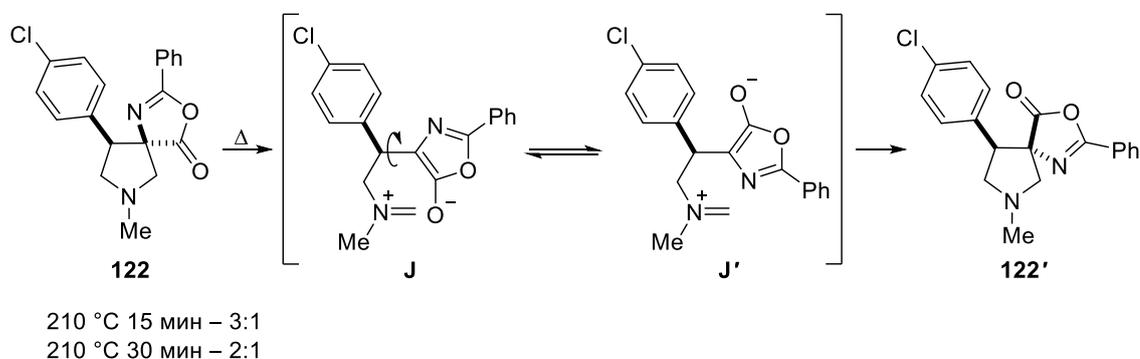


Схема 1.43

Не меньшее внимание со стороны научного сообщества привлекли и спиро[пирролидин-оксиндолы], являющиеся ключевым фрагментом большого количества алкалоидов [119–121]. Одним из используемых подходов к созданию данного скелета является 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов к 3-илиден-2-оксиндолам или замещенным 2-арилакриловым кислотам с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Пальмисано и соавторами был использован замещенный *o*-нитростирол **123** для двухстадийного синтеза алкалоида (–)-хорсфилина **125** путем циклоприсоединения с последующей восстановительной циклизацией пирролидина **124** [122] (схема 1.44).

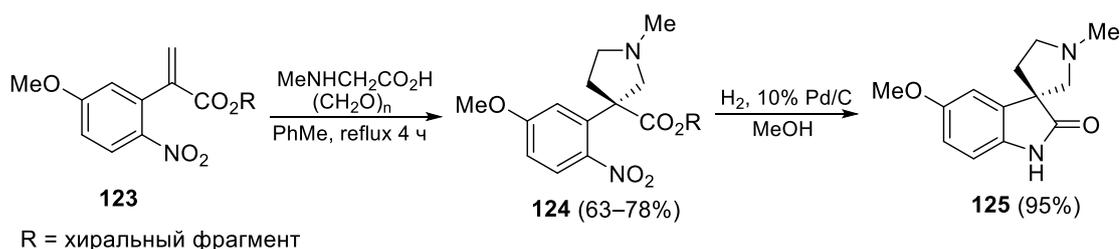


Схема 1.44

С другой стороны, использование различных 3-илиденпроизводных индолин-2-онов **126** также популярно у исследователей вследствие одностадийного подхода к оксиндольным алкалоидам и их производным **127** с помощью азометин-илидов, генерируемых как из саркозина и алифатических или ароматических альдегидов, так и из кремний органического прекурсора **63** [123,124] (схема 1.45).

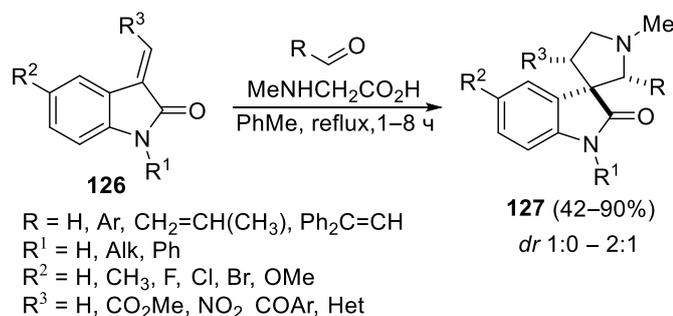


Схема 1.45

### 1.3 Реакции азометин-илидов с С=О диполярфилами, использование оксазолидинов в качестве интермедиатов в синтезе аза-соединений

Не менее важным направлением в реакциях нестабилизированных азометин-идидов являются их реакции с карбонильными соединениями, приводящие к образованию оксазолидинового цикла, который является ключевой структурой соединений, представляющих интерес в медицине и агрохимической области. Кроме того, 1,3-

оксазолидины исследовались в качестве нового типа пролекарств для  $\beta$ -аминоспиртов и альдегид-содержащих лекарств [125,126].

С химической точки зрения, оксазолидиновый цикл широко известен в органическом синтезе в качестве защитной группы, а также хирального фрагмента, получаемого путем реакции альдегида с хиральным 2-амино-1-этанолом [127–130]. Оксазолидины легко подвергаются циклораскрытию с образованием иминиевого катиона и последующим реакциям с восстановителями [131–134] и нуклеофилами, в том числе с металлоорганическими реагентами [135–137], фенолят-анионом, цианидами [138,139], изоцианидами [140,141], диэтилфосфитом [142] и водой, с последующим удалением метиленовой группы [127–130]. Стоит отметить, что в большинстве случаев требуется дополнительная активация оксазолидинового кольца кислотами Льюиса или Брэнстеда. Известны и специфические реакции расширения оксазолидинового цикла: под действием метилдизаоацетата и  $Rh(OAc)_4$  или путем перегруппировки Стивенсона четверичной аммониевой соли оксазолидинов в морфолины [143–145]; эфиров енолов в присутствии кислот Льюиса в пергидро-1,4-оксазепины [146]; термическая перегруппировка *N*-оксидов оксазолидинов в 1,5,2-диоксазины [147]; [2,3]-сигматропная перегруппировка 2-винилоксазолидина в 3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-1,4-оксазоцин под действием реагента Симмонса-Смита [148].

В то же время развитие химии азометин-илидов, простота их реакций с ароматическими альдегидами и кетонами, а также возможность быстрого увеличения молекулярной сложности субстратов, вызвали повышенный интерес к химии оксазолидинов и позволили рассматривать их не только в качестве целевых молекул, но и в качестве ключевых интермедиатов в двух-трех стадийных синтезах циклических и ациклических органических соединений, начиная с карбонильных субстратов.

### 1.3.1 Оксазолидины в синтезе 1-арил-2-аминоэтанола

Как было показано выше, конденсация *N*-замещенных  $\alpha$ -аминокислот **7** с ароматическими альдегидами **4** протекает через образование азометин-илидов и приводит, в основном, к смеси замещенных 1,3-оксазолидинов [50]. Однако использование в качестве карбонильной компоненты формальдегида в присутствии другого альдегида позволяет хемоселективно генерировать простейший *N*-замещенный азометин-илид **A** вследствие высокой реакционной способности формальдегида. Помимо этого, данный подход позволяет вводить малофункционализированные фрагменты в субстрат и соответственно избежать последующей необходимости в удалении функциональных групп, что может быть полезно при направленном синтезе. Так, в работе Ниергеш и соавторов *N*-метилазометин-илид, полученный путем кипячения саркозина (**7a**) и

параформа в бензоле с улавливанием воды в насадке Дина-Старка, реагировал с присутствующим в смеси ароматическим альдегидом **4** [149] (схема 1.46). В результате реакции селективно были получены 5-арил-3-метилоксазолидины **128** с выходами 58–98%. Последние были использованы в синтезе 1-арил-2,2-диметиламиноэтанолов **129** путем восстановления аминокетальной метиленовой группы  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$  с высокими выходами (87–95%). Впоследствии данный метод был использован для восстановления более замещенных оксазолидинов группой Хажра [60].

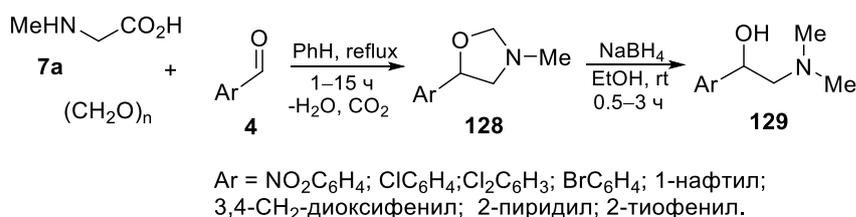


Схема 1.46

В схожий процесс были вовлечены замещенные 2-хлор-3-формилхинолины **130** с *N*-алкилазаметин-идами, генерированными из параформа и *N*-бензил- или *N*-метилглицина **7**, селективно приводя к оксазолидинам **131** при кипячении в толуоле с насадкой Дина-Старка [150] (Схема 1.47). К сожалению, свойства полученных циклоаддуктов далее изучены не были.

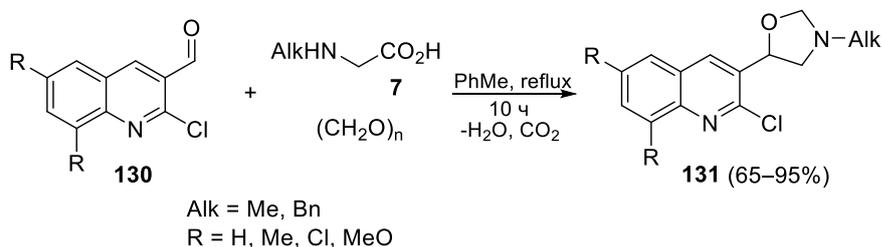


Схема 1.47

Сочетание циклоприсоединения азометин-илидов к ароматическим альдегидам **4** и дальнейшего гидролиза их аминокетальной метиленовой группы позволило нашей научной группе осуществить однозагрузочный синтез 1-арил-2-(алкиламино)этанолов **132**, в том числе рацемических природных алкалоидов галостацина **134** и гормона адреналина **133** [151] (схема 1.48). В случае электронодефицитных ароматических альдегидов ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ) промежуточные 5-арилоксазолидины **128** обрабатывали соляной кислотой при кипячении в метаноле. Однако, поскольку присутствие электронодонорных заместителей в ароматическом кольце ( $\text{MeO}$ ,  $\text{BnO}$ ,  $\text{VzO}$ ) не позволяло селективно провести деметилирование в кислых условиях вследствие протекания побочных внутримолекулярных процессов, авторами был предложен альтернативный способ деметилирования оксазолидинового кольца гидразингидратом в этаноле.

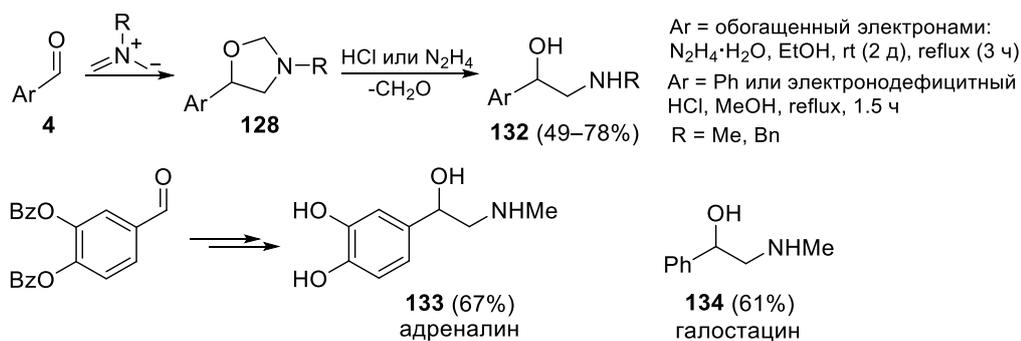


Схема 1.48

Вышерассмотренные работы представляют практический двухстадийный способ синтеза *N*-(ди)алкил-β-гидрокси-β-фенилэтиламина из ароматических альдегидов. Его также можно рассматривать как формальное C-нуклеофильное присоединение алкил- и диалкиламинометильных анионов к карбонильной группе альдегида.

Интересный пример реакции *транс*-4-гидроксипролина **135** с электроноакцепторными альдегидами **136**, протекающей путем домино-процесса, был опубликован в 2015 году Сонгом и соавторами [152] (схема 1.49). Первичное образование нестабилизированного азометин-ирида, дипольное циклоприсоединение второй молекулой альдегида и последующее циклораскрытие оксазолидинового кольца **K** приводило к интермедиату **L**. Ароматизация путем отщепления воды заканчивалась образованием *N*-β-гидроксиэтилпирролов **137** с умеренной диастереоселективностью и выходами 33–87%. Авторам также удалось использовать в данном процессе индолин-2-карбоновую кислоту.

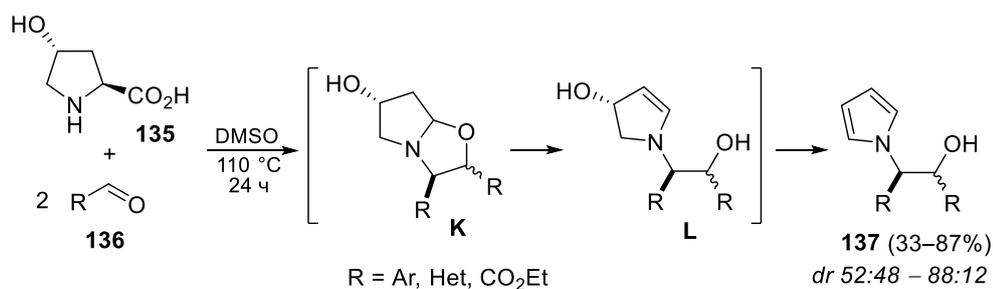


Схема 1.49

Помимо применения в синтезе производных 1,2-аминоспиртов, дифенилоксапирролизидины **138**, полученные по методу Орсини, были использованы в синтезе α-замещенных пирролидинов **140** (схема 1.50). Первичная обработка циклоаддуктов реагентами Гриньяра, расщепление промежуточного аминоспирта **139** с помощью  $Pb(OAc)_4$  и последующий гидролиз позволили в три стадии получить 2-арил(алкил)пирролидины **140** с общими выходами 36–42% [153].

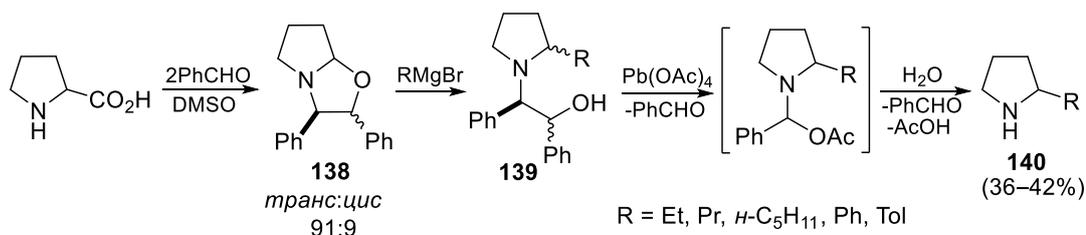


Схема 1.50

### 1.3.2 Оксазолидины в синтезе $\alpha$ -аминокислот

Стабилизированные азотин-илиды были также применены для синтеза производных  $\alpha$ -аминокислот через образование промежуточных оксазолидинов [154]. Харвуд и соавторы использовали оптически-активный морфолин **141**, который позволил провести стереоконтролируемое [3+2]-циклоприсоединение *анти*-азотин-илида [155] (схема 1.51). Дальнейший гидролиз оксазолидина **142** и восстановление приводили к (2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-аминокислотам **143**.

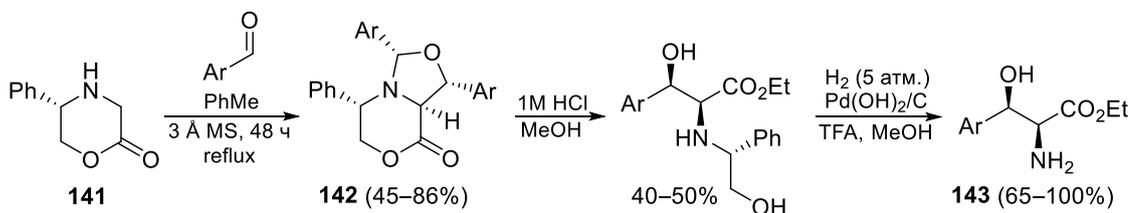


Схема 1.51

В то же время введение незакрепленного хирального заместителя при атоме азота не повлияло на стереоселективность реакции циклоприсоединения с формальдегидом и промежуточный оксазолидин **144** был получен Алезра и соавторами в виде смеси диастереомеров 1:1 [156] (схема 1.52). Дальнейшая диастереоселективная  $\alpha$ -функционализация, гидролиз и восстановление привели к энантиомерно чистым производным *трет*-бутилового эфира серина **145**.

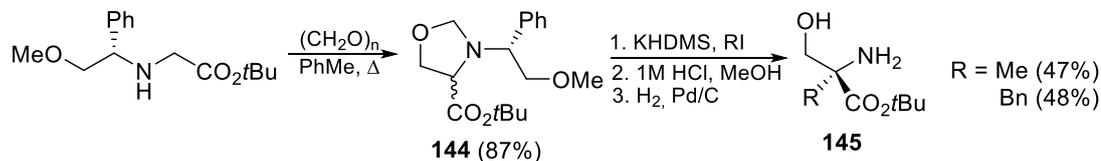


Схема 1.52

С целью получения *N*-незамещенных оксазолидинов **147** группой Сомфай были использованы *N*-металлированные илиды, полученные обработкой AgOTf/PPh<sub>3</sub> имина **146**, обладающего электроноакцепторной группой [157] (схема 1.53). Депротонирование комплекса Ag с помощью основания, образование азотин-илида и диастереоселективная реакция циклоприсоединения с ароматическими альдегидами **4** приводили к NH-

оксазолидинам **147** с выходами 51–95%. Последующий гидролиз HCl в метаноле с выделением бензофенона приводил к *син*-β-арил-β-гидрокси-α-аминокислотам **148**.

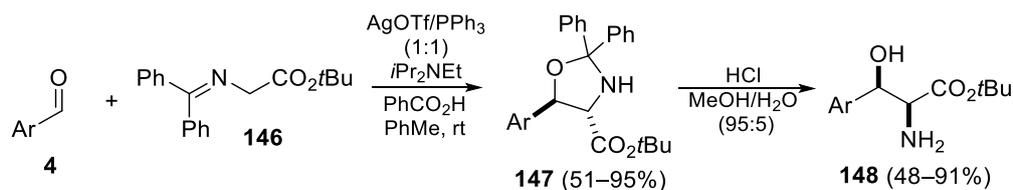


Схема 1.53

В аналогичный процесс были вовлечены и азотин-илиды, полученные путем термического раскрытия азиридина **149**, однако в данном случае циклоприсоединение протекало менее стереоселективно и смесь диастереомерных эфиров α-аминокислот **151** была разделена хроматографически после гидролиза промежуточных оксазолидинов **150** [44] (схема 1.54).

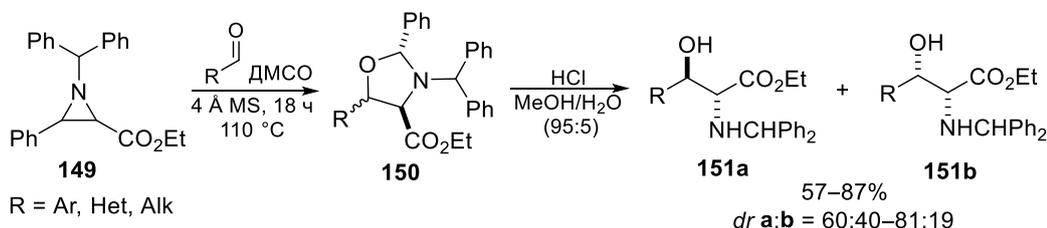


Схема 1.54

2-Оксапирролизидины **153**, полученные при взаимодействии *L*-метилпролината **152** с двумя молекулами ароматического альдегида, были использованы в качестве интермедиатов в 5-стадийной функционализации пролина в α-положение [158] (схема 1.55). Первичная стадия циклоприсоединения стабилизированного азотин-илида и последующий постадийный гидролиз циклоаддуктов **153** позволили выделить α-(α-гидроксибензил)пролины **154** преимущественно в виде одного диастереомера (*dr* 90:10 – 100:0) с общим выходом 33–50%.

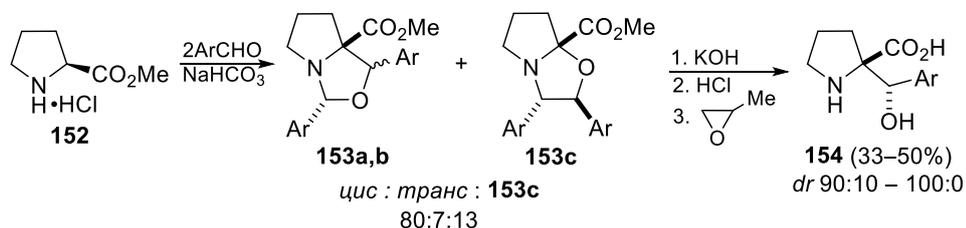


Схема 1.55

### 1.3.3 Оксазолидины в реакции Манниха и в качестве доноров атома углерода

Вследствие относительно легкого раскрытия оксазолидинового цикла и образования иминиевого катиона оксазолидины могут быть использованы не только для получения аминспиртов, но и в реакции Манниха [159]. Несколькими группами было показано, что оксазолидины **155** в присутствии катализа кислотами или этоксидом магния реагируют с

метилен-активными соединениями **156** с образованием неустойчивых оснований Манниха **157**, которые разлагаются *in situ* и образующийся алкен вступает в реакцию Михаэля со второй молекулой метилен-активного соединения [160–162] (схема 1.56). В некоторых случаях авторами было отмечено, что реакция останавливается также на стадии образования алкенов [160]. Кроме того, оксазолидины были использованы как доноры атома углерода в реакциях Пикте-Шпенглера в синтезе карболинов и изохинолинов [163].

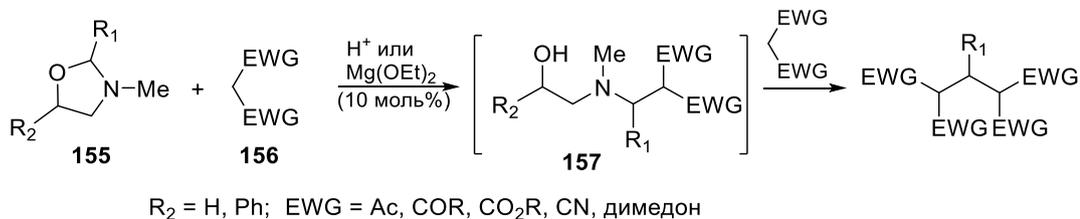


Схема 1.56

Хини и соавторами было продемонстрировано, что активация оксазолидиновой системы **158** кислотой Льюиса позволяет провести реакцию Манниха с электронодонорными гетероциклами и фенолами с получением как аминоспиртов **159–161**, так и эфиров силана [159,164] (схема 1.57). В аналогичных условиях оксазолидины вступают в реакцию и с ацетофеноном или метил(алкил)кетонами, что приводит к малоустойчивым в кислой среде аддуктам Манниха **162**.

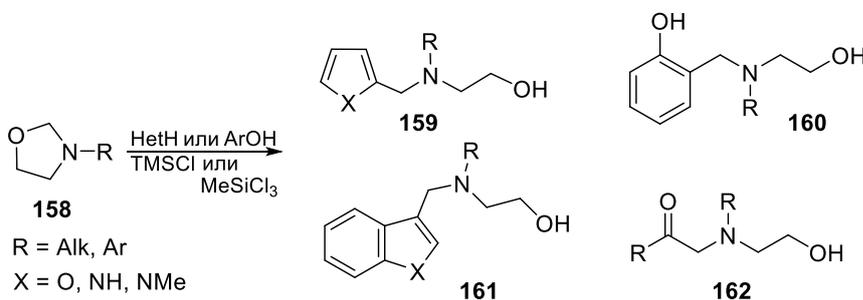


Схема 1.57

### 1.3.4 Оксазолидины в синтезе гетероциклов

Вследствие наличия нескольких реакционных центров, как нуклеофильного, так и электрофильного характера, оксазолидиновый цикл обладает существенным потенциалом в синтезе гетероциклических соединений. Известно, что нестабилизированные азометинилиды хорошо реагируют с активированными олефинами, альдегидами, имидами и тиокарбонильными соединениями. В то же время карбоновые кислоты, нитрилы и сложные эфиры остаются инертными в присутствии данных илидов. Учитывая это, экстраординарный пример был опубликован Райаном и соавторами в 2011 году [165]. Замещенные изатойные ангидриды **163** реагировали с *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламином (**63**) в безводных условиях в присутствии



использование ароматических альдегидов **4** с электронодонорными заместителями, таких как вератральдегид, 3-метоксибензальдегид или 2-тиофенкарбальдегид, позволило Мошкину и Сосновских использовать донорный 5-арильный фрагмент промежуточного оксазолидина **128** в качестве внутреннего нуклеофила для кислотно-катализируемой рециклизации оксазолидина в тетрагидроизохинолин-4-олы **168** [167] (схема 1.60). Две последовательные стадии можно рассматривать как формальное [3+3]-циклоприсоединение нестабилизированного азометин-илида к ароматическим альдегидам или кетонам, сопровождающееся миграцией протона.

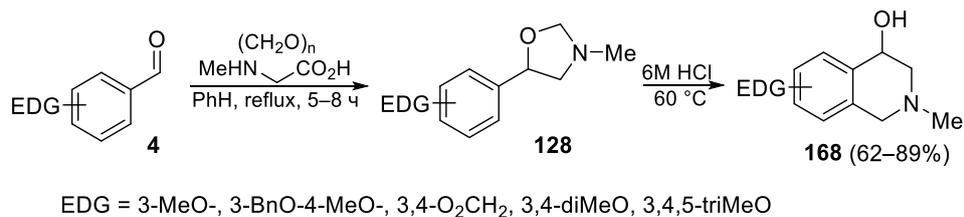


Схема 1.60

5-Арилоксазолидины **128**, полученные в результате реакции саркозина и формальдегида с альдегидами **4**, были использованы аналогичным образом в реакции с внешним нуклеофилом, роль которого выполняли реактивы Гриньяра [168] (схема 1.61). Полученные таким путем *N*-бензил-β-гидроксифенилэтиламины **169** циклизовали в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или AlCl<sub>3</sub> в 4-арилтетрагидроизохинолины **170** с общими выходами 32–65%, основываясь на исходных ароматических альдегидах.

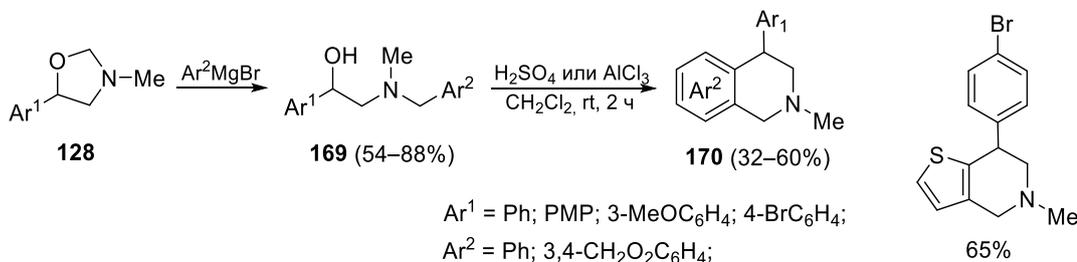


Схема 1.61

Оксазолидины **128**, полученные с помощью нестабилизированных азометин-илидов, реагировали с индолом или *N*-метилиндолом **171** в среде уксусной кислоты, что завершалось получением аддуктов Манниха **172** с высокими выходами [169] (схема 1.62). При этом реакция протекала по пути домино-процесса при использовании полифосфорной кислоты. Так, нагревание исходного оксазолидина с индолом при 90 °С в течение 1.5 ч приводит к электрофильному замещению по положениям 2 и 3 индола с участием бензильного и иминиевого карбкатионов и образованием тетрагидро-γ-карболинов **173** с выходами 21–43%.

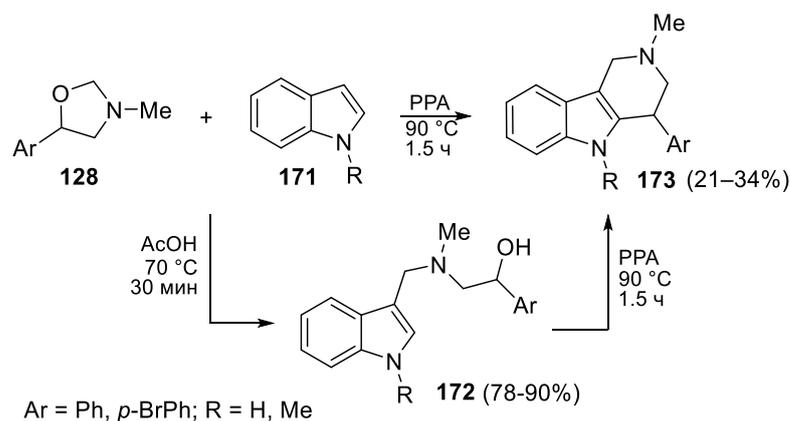


Схема 1.62

В ходе исследования реакционной способности замещенных хромонов в реакциях с нестабилизированными азометин-илидами **A** нами было показано, что при использовании избытка прекурсора илида **A** и 3-цианохромона **174** происходит двойное циклоприсоединение и формирование спирооксазолидина **175** [170] (схема 1.63). Нагревание последнего в среде соляной кислоты приводит к последовательному деметиленированию оксазолидина **175** и образованию аминспирта **N**, который циклизуется по смежной CN группе с образованием тетрациклической структуры бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидина **176** с выходами 34–73%.

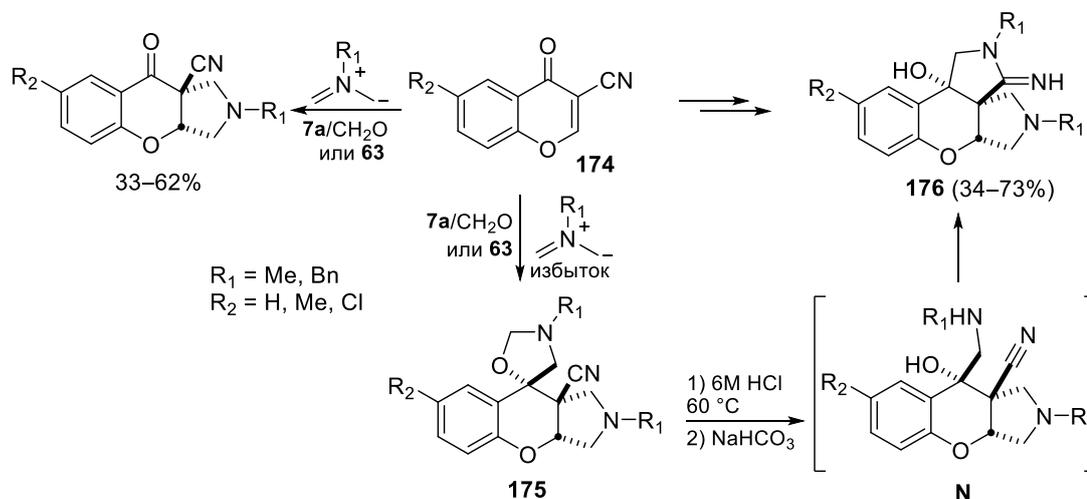


Схема 1.63

Рассмотренные работы хорошо показывают огромный потенциал реакций азометин-илидов с карбонильными соединениями и использования 5-арилоксазолидинов в качестве промежуточных веществ для синтеза различных гетероциклических систем.

## 1.4 Неперициклические реакции азометин-илидов

### 1.4.1 Реакции азометин-илидов с нуклеофилами в присутствии кислот

Известно, что нестабилизированные азометин-илиды – это высоконуклеофильные 1,3-диполи, способные в присутствии воды или кислот протонироваться, образуя иминиевый катион, который затем гидролизуется до амина [46,59]. Несколькими научными группами было продемонстрировано, что как стабилизированные, так и нестабилизированные азометин-илиды **O**, генерируемые из циклических *N*-алкил- $\alpha$ -аминокислот, например, пролина или пипеколиновой кислоты, или вторичных аминов, типа пирролидина, с альдегидами в присутствии карбоновых кислот, выступают в качестве оснований и протонируются преимущественно по ациклической метиленовой группе (схема 1.64). Образующийся в результате иминиевый катион **P** затем реагирует с внутренним или внешним C- [171–177], N- [178,179], O- [180], P- [181,182,182–184] или S- нуклеофилом [185]. Несмотря на то, что данное направление было широко исследовано, изучению ациклических *N*-алкилазометин-илидов с C-нуклеофилами в данных реакциях было уделено мало внимания [171,177,178,184].

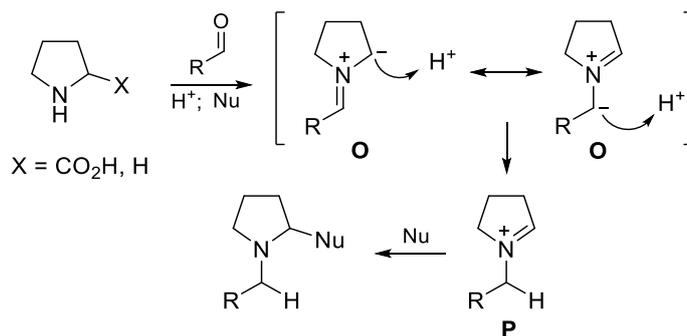


Схема 1.64

Тем не менее способность выступать в качестве основания характерна для всех азометин-илидов, в том числе и для нефункционализированных нестабилизированных илидов. Однако систематические исследования основных свойств *N*-алкилазометин-илида, насколько нам известно, не производились. В литературе присутствуют разрозненные сведения о специфических реакциях данного илида с СН- и ОН-кислотными соединениями.

Единичный пример реакции нестабилизированного азометин-илида с СН-кислотным соединением был описан Ниергеш и соавторами [186]. Реакция  $\gamma$ -пирона **177** с полуторакратным избытком силиламина **63** не останавливалась на первичном аддукте циклоприсоединения по C=C связи **Q**, но протекала далее через протонирование азометин-илида и реакцию Манниха, образующегося иминиевого катиона с енолизирующимся

кетон (соединение **178**, схема 1.65). Примечательно, что в реакцию с азометин-илидом не вступали оставшиеся кратные связи в молекуле первичного циклоаддукта и протекал менее выгодный процесс протонирования азометин-ирида.

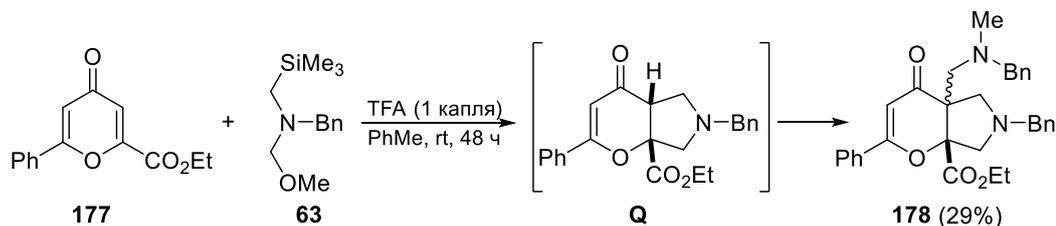


Схема 1.65

Как упоминалось ранее, (триметилсилилметил)бензиламин **63** вступает в реакцию с ароматическими альдегидами **4**, обладающими различными заместителями в ароматическом кольце, при катализе трифторуксусной кислотой или фторидом лития [85]. Несмотря на протекание реакции [3+2]-циклоприсоединения с салициловым альдегидом или 4-формилбензойной кислотой, 3-гидроксибензальдегид дал сложную смесь продуктов без примеси целевого оксазолидина. Для реакции с 4-гидроксибензальдегидом **179** Районом и соавторами был использован избыток азометин-ирида из-за недостаточной конверсии исходного альдегида, что привело к получению оксазолидина **R** и дальнейшему протонированию азометин-ирида фенольным протоном. Образующийся иминиевый катион далее вступал в реакцию Манниха с фенолом, что приводило к формированию бис-аддукта азометин-ирида **180** с выходом 53% (схема 1.66).

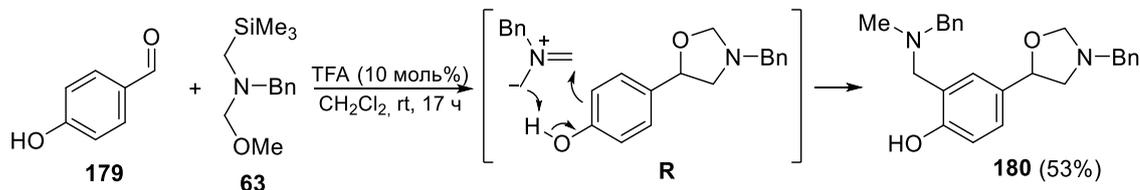


Схема 1.66

#### 1.4.2 Реакции азометин-илидов как C-нуклеофилов

Известны и редкие примеры реакций азометин-илидов как C-нуклеофилов. Например, реакция 3-замещенных кумаринов **181** с нестабилизированным азометин-илидом **S**, генерированным из циклогексанона и саркозина, приводит к смеси двух продуктов – бензопиранопирролидина **183**, продукта реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, и 4-арилпирролидона **182** в качестве основного продукта [187] (схема 1.67). Авторами был предложен механизм, согласно которому азометин-илид **S** вследствие стерических затруднений между функциональной группой субстрата и аксиальными протонами циклогексанового кольца не вступает в перициклическую реакцию, а реагирует нуклеофильным центром (терминальной метиленовой группой) с

получением аддукта Михаэля, элиминированием протона и образованием промежуточного енамина. Дальнейший гидролиз последнего и циклизация вторичной аминогруппы по карбонильной группе кумарина завершается получением пирролидона **182**.

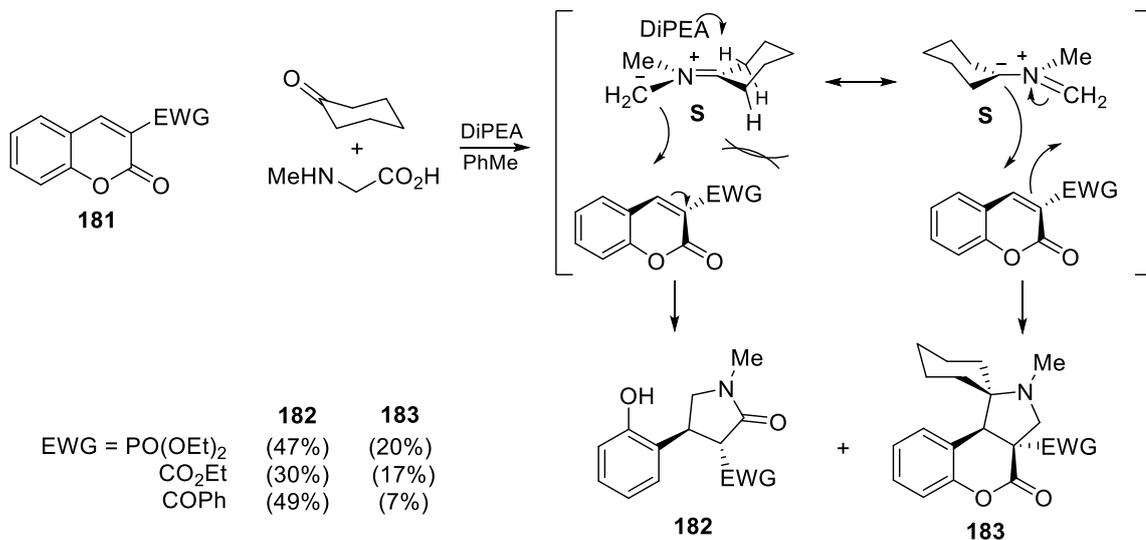


Схема 1.67

Трехкомпонентная реакция между изоксазолоном **184**, саркозином (**7a**) и ароматическими альдегидами **4** в присутствии изатиннов, вероятно, протекает по аналогичному механизму с образованием 4-арилпирролидинов **185** [188] (схема 1.68).

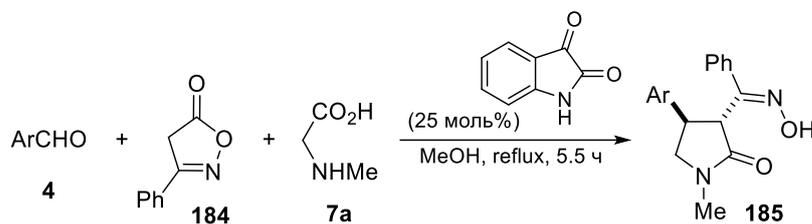


Схема 1.68

Таким образом, известные литературные данные подтверждают высокий потенциал нестабилизированных азометин-илидов в синтезе азагетероциклов. Однако, несмотря на обилие данных по их реакциям с C=C диполярфилами, реакции азометин-илидов с карбонильными соединениями все еще остаются недостаточно изученной областью. В то же время из литературных данных следует, что это направление особенно перспективно с точки зрения разработки двух-трехстадийных синтезов азагетероциклов с использованием многогранного синтетического потенциала оксазолидинов в качестве промежуточных соединений в комбинации с первоначальной реакцией [3+2]-циклоприсоединения азометин-илида. Кроме того, практически полное отсутствие данных о непериферических реакциях простых *N*-алкилазометин-илидов с СН-кислотными субстратами является очевидным пробелом в органической химии.

## 2 НОВЫЕ РЕАКЦИИ НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ АЗОМЕТИН-ИЛИДОВ И ИХ АДДУКТОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)\*

Реакция [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азометин-илидов является одним из наиболее удобных методов синтеза насыщенных азотсодержащих соединений [12,32]. Благодаря отсутствию на концах диполя стабилизирующих отрицательный заряд электроноакцепторных заместителей, они особенно эффективны для ввода в целевую молекулу алкиламино-фрагментов [149,151,167]. Несмотря на то, что реакции *N*-алкилазометин-илидов активно изучаются уже более полувека, основное внимание исследователей было сосредоточено главным образом на внутри- и межмолекулярных реакциях циклоприсоединения к активированным алкенам [19,38]. Первые систематические исследования, посвященные реакциям нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими альдегидами и синтезу 5-арилоксазолидинов, были проведены только в 2001-м и 2007-м годах группами Граундвотера и Райана [85,149]. При этом в литературе известны лишь редкие примеры реакций азометин-илидов с ароматическими кетонами, а систематическое исследование реакций с алифатическими альдегидами было предпринято уже только в 2020-м году [86].

С другой стороны, 1,3-оксазолидины, применяемые в классической органической химии в основном в качестве защитной группы, сами по себе обладают большим синтетическим потенциалом благодаря нескольким скрытым нуклеофильным и электрофильным центрам [лит.обзор 1.3]. Как уже было показано в литературном обзоре, они использовались в синтезе 1,2-аминоспиртов [149,151],  $\alpha$ -аминокислот [52], 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов [168] и тетрагидро- $\gamma$ -карболинов [169], что, однако, не исчерпывает возможности их применения. Литературные данные также указывают на прочную связь между азометин-илидами и 1,3-оксазолидиновым циклом, который в специфических условиях способен подвергаться циклораспаду до соответствующих илидов [96,98].

Перед нами стояла задача исследовать как малоизученные реакции азометин-илидов **A** с карбонильными соединениями **1**, так и различные превращения первичных циклоаддуктов этих реакций – оксазолидинов **2** (схема 2.1). Таким образом, настоящая работа преследует сразу две цели – это изучение реакционной способности *N*-алкилазометин-илидов **A** и разработка двух-трех стадийных подходов к синтезу насыщенных аза-соединений на основе доступных альдегидов и кетонов.

---

\* Нумерация соединений в разделах 1 и 2 независимая.

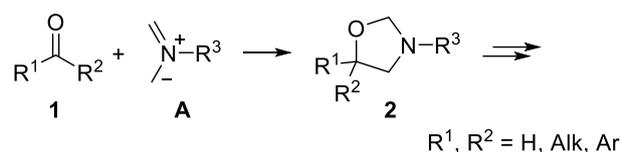


Схема 2.1

## 2.1 Реакции нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими кетонами.

### Синтез 2-амино-1-арилэтанолов

Из литературного обзора видно, что реакциям [3+2]-циклоприсоединения *N*-алкилазометин-илидов к ароматическим кетонам уделено мало внимания [34,84,189]. В связи с этим нашей первой задачей было восполнение этого пробела и применение азометин-илидов для получения новых оксазолидинов, в том числе содержащих спироузлы, а также использование их в качестве интермедиатов в синтезе соединений с полезными свойствами, таких как 2-алкиламино-1-арилэтанола. Последние представляют собой широко распространенный структурный фрагмент, который является частью большого числа природных и биоактивных веществ, таких как ингибиторы пептидных энзимов, алкалоиды, антибиотики и симпатомиметические амины [190]. Примерами подобных соединений являются алкалоиды галостацин (I), лонгимаммин (II) и нормакромерин [190–193], а также лекарства фенилэфрин (III) [194], эpineфрин (IV) [195,196], сальметерол (V) [197,198] и мефлохин (VI) [199,200] (рисунок 3).

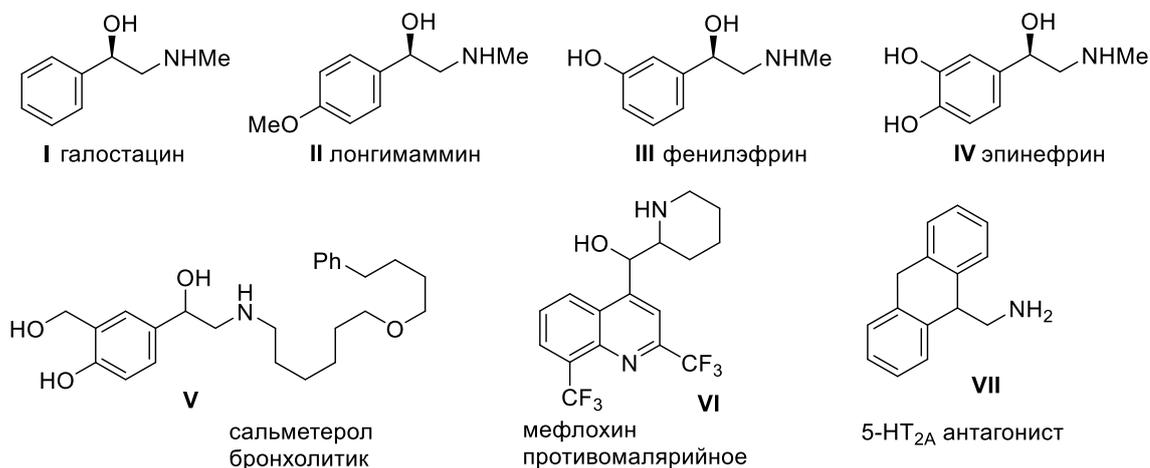


Рисунок 3. 2-Алкиламино-1-арилэтанола

Диарилэтаноламинами и их дезокси производные (VII) привлекают внимание научного сообщества вследствие их особых физиологических и биологических активностей [201,202]. Более того, 2-амино-1-арилэтанола являются важными прекурсорами в синтезе хиральных катализаторов [203] и лекарств [204].

Наиболее прямым способом синтеза арилэтанолamines **3**, с точки зрения ретросинтетического анализа, является введение аминотетильного аниона **B** в молекулу карбонильного соединения **1** (схема 2.2). Данный прием широко распространен в органической химии и достигается в большинстве случаев реакцией цианид аниона **C** [203,205] или реакцией Генри с помощью депротонированного нитрометана **D** [206,207] с последующей стадией восстановления. Введение более сложного алкиламинотетильного фрагмента по вышеописанному пути еще более многостадийно и включает стадию *N*-алкилирования первичных аминов [208,209]. С другой стороны, следуя логике органического синтеза, поиск синтетического эквивалента алкиламинотетильного аниона, образующего после взаимодействия  $sp^3$ -гибридный атом азота, несвязанный с гетероатомами и потому не нуждающийся в последующей стадии восстановления, требует, во-первых, отсутствия у него кислого NH, а во-вторых, какой-либо стабилизации отрицательного заряда на атоме углерода. Частицами такого типа являются литированный *O*-*трет*-бутил-*N*-(хлорметил)-*N*-метил карбамат (**4**) [210,211] или литированный *N,N*-диметилтиопиваламид **5** [212], однако, ненашедшие широкого применения вследствие трудностей их приготовления и применения. С другой стороны, синтетическими эквивалентами такого типа в полной мере являются 2-азааллильный анион **E** [213], который может быть генерирован из *N*-(триметилсилилметил)иминов; триметилсилилметиламины, путем фотокатализируемой комплексами иридия реакции введения аминотетильного аниона [214]; а также нестабилизированные азометин-илиды **A**.

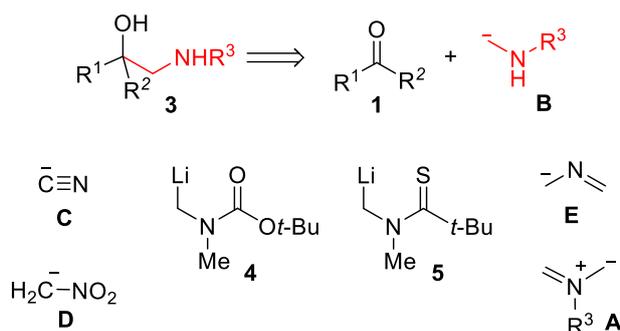


Схема 2.2

Первоначально мы осуществили реакцию флуорен-9-она **6a** с нестабилизированным *N*-метилазозометин-илидом **A**, генерируемым из саркозина (**7a**) и формальдегида (схема 2.3). В результате реакция прошла с высокой конверсией (96%) и ранее неизвестный твердый оксазолидин **8a** был выделен с выходом 61% после перекристаллизации из петролейного эфира. Вследствие того, что оксазолидиновое кольцо обладает электрофильной полуаминальной метиленовой группой, известны способы циклоаскрытия данного

гетероцикла [лит.обзор 1.3]. К сожалению, литературные условия, использованные для реакции деметилирования 5-арилоксазолидинового кольца (HCl/H<sub>2</sub>O/MeOH) [151], не привели к полной конверсии, но нагревание в более высококипящем *n*-BuOH при 90 °C в течение 1.5 ч дало гидрохлорид аминоспирта **3a** с выходом 83%. Попытка деметилирования оксазолидина путем кипячения с безводной HCl (SOCl<sub>2</sub>/MeOH) в метаноле неожиданно привела к образованию чистого гидрохлорида исходного соединения **8a**·HCl с выходом 74%. В то же время, аналогичная реакция с 5-(*n*-бромфенил)-3-метилоксазолидином, полученным из *n*-бромбензальдегида, завершилась получением смеси аминоспирта и исходного оксазолидина.

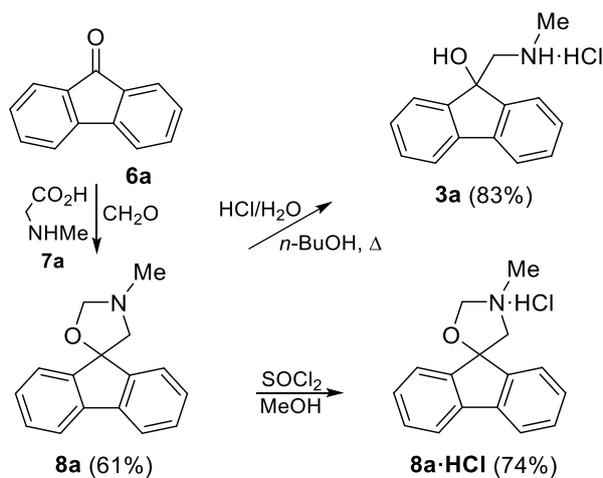


Схема 2.3

На основании этих данных можно сделать вывод о большей устойчивости к деметилированию 5,5-дизамещенных оксазолидинов, по-видимому, из-за стерических затруднений при атаке более объемным, чем вода, нуклеофилом – метиловым спиртом. Кроме этого, мы обнаружили, что деметилирование в метаноле с соляной кислотой других замещенных оксазолидинов не всегда протекает полно, поэтому для унификации процедуры для большинства субстратов был использован более высококипящий *n*-бутанол (80–90 °C, 1.5 ч).

В виду меньшей реакционной способности диарилкетонов по сравнению с флуореноном, реакция бензофенона протекала с низкой конверсией. Судя по данным <sup>1</sup>H ЯМР, прохождение этой реакции в ранее найденных условиях (1.2 экв. саркозина, 1.8 экв. формальдегида, PhH, кипячение с насадкой Дина-Старка, 3 ч) было несущественным (конверсия оксазолидина 13%). Увеличение количеств саркозина и формальдегида в два раза (выход 18%), а также усовершенствованная методика фрагментированного добавления избытка саркозина и формальдегида (выход 23%) привели лишь к незначительному улучшению. Ранее Падва и Дентом была предложена реакция *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) с бензофеноном, катализируемая

фторидом лития, под действием ультразвукового сонирования реагентов в течение 5 ч (выход оксазолидина 40%) [34]. Нами была предложена модификация данного метода: кипячение реагентов в ДМФА с LiF в течение 5 ч, что привело к образованию оксазолидина с ЯМР выходом 72%. Деметилирование последнего в кислой среде позволило выделить целевой 2-(бензиламино)-1,1-дифенилэтанол (**3b**) в виде гидрохлорида с общим выходом 34%, основываясь на исходном кетоне (схема 2.4).

Следует отметить, что такой алкиларилкетон, как ацетофенон, не реагировал с азометин-илидом из саркозина и формальдегида. Основным компонентом реакционной смеси в этом случае был исходный ацетофенон. С другой стороны, найденная нами методика с избытком *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) (LiF, ДМФА, кипячение, 8 ч) позволила получить соответствующий оксазолидин с выходом около 64% по данным <sup>1</sup>H ЯМР сырой реакционной смеси (схема 2.4). К сожалению, выделить кристаллический гидрохлорид аминоспирта **3c** из смеси не удалось ввиду того, что оксазолидин после стадии циклоприсоединения был в сложной смеси с другими аминами, образованными из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**).

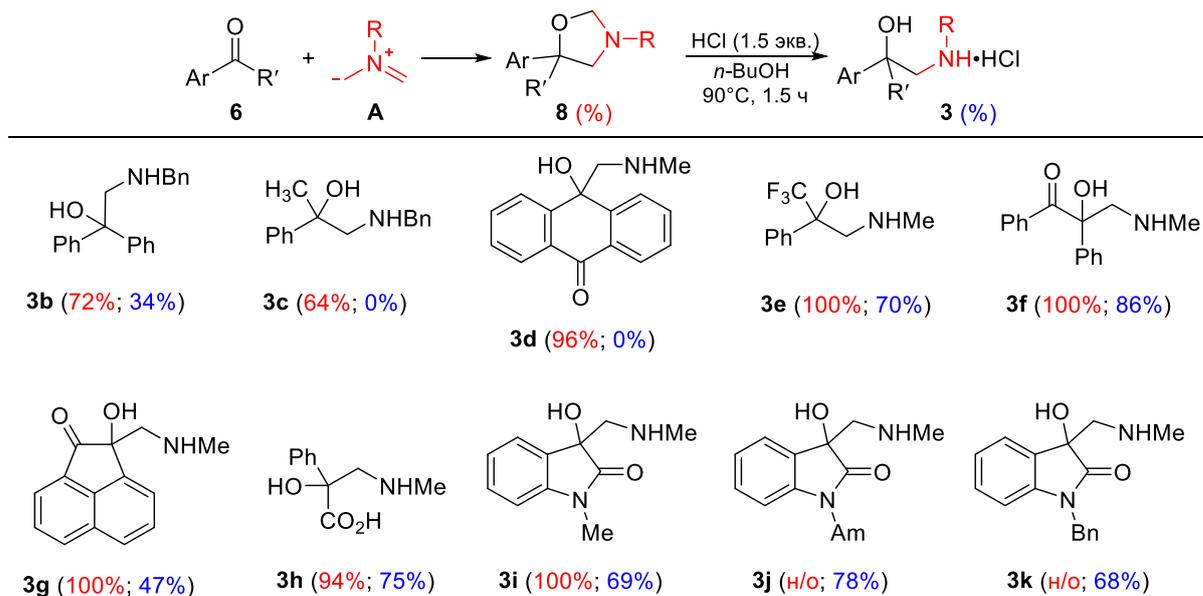


Схема 2.4

Условия: **R** = **Me**: саркозин (**7a**) (1.2 экв.) + CH<sub>2</sub>O (1.8 экв.), PhH, 3 ч;

**R** = **Bn**: (MeOCH<sub>2</sub>)(Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>)NBn **9** (2.5 экв.), LiF (3 экв.), ДМФА, кипячение, 5 ч;

Выход оксазолидина по данным <sup>1</sup>H ЯМР (%), препаративный выход гидрохлорида аминоспирта (%)

Другие кетоны **6**, обладающие электроноакцепторным заместителем в α-положении, гладко прореагировали с *N*-метилазометин-илидом **A** и промежуточные оксазолидины **8** были гидролизованы в соответствующие аминоспирты **3e–k** с общими выходами 47–86% (схема 2.4). Деметилирование 5-фенил-3-метил-5-этоксикарбонилноксазолидина, полученного из этилового эфира фенилглиоксилата, было сопряжено с проблемой

частичного гидролиза его сложноэфирного фрагмента. В связи с этим мы провели полный гидролиз в 6М HCl и гидрохлорид  $\beta$ -аминокислоты **3h** был выделен с выходом 75%.

Интересная особенность была обнаружена при попытке деметиленировать оксазолидин, полученный из антрахинона, саркозина и формальдегида. Попытки его перекристаллизации из метанола, а также деметиленирования в кислотной (HCl/H<sub>2</sub>O/BuOH) или в основной и сильно нуклеофильной среде (NH<sub>2</sub>OH·AcOH) привели не к образованию аминок спирта **3d**, но исходного антрахинона. Восстановление этого оксазолидина NaBH<sub>4</sub> в метаноле по известной методике [149] привело к трудноразделимой смеси продуктов. Ввиду наличия двух кетогрупп в антрахиноне можно было бы ожидать получения аддуктов бис-циклоприсоединения, аналогично реакции силлил-органического прекурсора **9** [189]. Однако, реакция антрахинона с 6 экв. саркозина и 10 экв. формальдегида привела к образованию лишь 9% бис-оксазолидина в смеси с моно-оксазолидином. Данный факт, вероятно, связан с понижением акцепторности карбонильной группы антрахинона после первичной реакции циклоприсоединения.

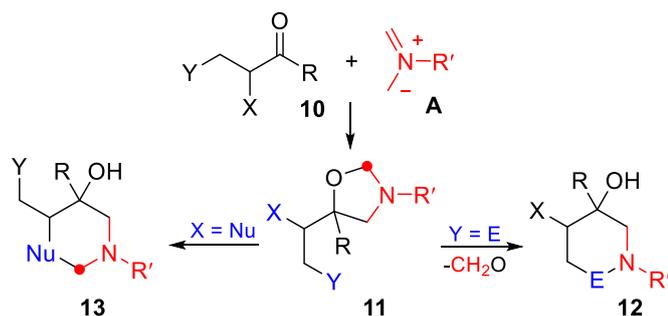
Исследованная реакция нестабилизированных азометин-илидов **A** с ароматическими кетонами **6** расширяет сведения о реакционной способности этих илидов и открывает доступ к важному классу 1,1-дизамещенных-2-алкиламиноэтан-1-олов **3**, полученных путем гидролиза промежуточных циклоаддуктов **8**. Разработанный нами однореакторный синтез можно рассматривать как формальное C-нуклеофильное присоединение метил(бензил)аминометильного аниона **B** к карбонильной группе, а *N*-алкилазаметин-илид **A** – как его синтетический эквивалент.

## 2.2 Внутримолекулярные рециклизации 5-арилоксазолидинов

Принимая во внимание амбивалентность оксазолидинового кольца, обусловленную наличием скрытых нуклеофильных и электрофильных центров, а также учитывая его легкодоступность из карбонильных соединений, мы решили применить 5-арилоксазолидины в качестве реакционных интермедиатов для синтеза гетероциклических соединений.

Для воплощения данной идеи исходный диполярофил **10** должен содержать не только фрагмент с высокой полярностью, такой как кетогруппа, но и дополнительную функциональную группу электрофильной или нуклеофильной природы (схема 2.5). Образующийся на первой стадии оксазолидиновый фрагмент **11**, благодаря присутствию аминоацетальной метиленовой группы, в кислых условиях может выступать в качестве синтетического эквивалента как иминиевого катиона, так и вторичного амина, что

позволяет ожидать протекания внутримолекулярных рециклизаций с образованием азагетероциклов **12** и **13**.



Подобная стратегия уже была нами ранее реализована на 3-цианохромолах, из которых через деметилирование оксазолидинового кольца и дальнейшую циклизацию по электрофильной цианогруппе были получены 1-бензопирано[2,3-*c*;3,4-*c'*]дипирролидины [170], а также на ароматических альдегидах путем образования иминиевого катиона и дальнейшей циклизации Пикте-Шпенглера в 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-4-олы [167].

### 2.2.1 Синтез (алкиламинометил)лактонов и гидроксипиперидонов с помощью алкиламинометильной методологии

На первом этапе реализации данной стратегии мы решили использовать скрытые нуклеофильные свойства оксазолидинового кольца и разработанную методологию введения алкиламинометильного аниона для синтеза  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактонов **16** и пиперидин-2-онов **17** (схема 2.6). В качестве исходных субстратов были выбраны ароматические альдегиды и кетоны **14**, содержащие сложноэфирную или цианогруппу в  $\beta$ - или  $\gamma$ -положениях относительно C=O. Такой выбор связан с тем, что в результате их рециклизации могут образоваться устойчивые 5–6-членные циклы **16** и **17**, а CO<sub>2</sub>R и CN группы не будут конкурировать с C=O группой ввиду малого сродства первых к азометин-идам.

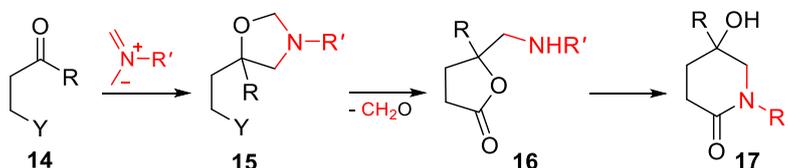


Схема 2.6

В качестве модельного эксперимента мы провели реакцию метилового эфира 2-формилбензойной кислоты (**14a**) с *N*-метилазометин-илидом **A**, генерируемым *in situ* из саркозина и формальдегида (схема 2.7). Вследствие наличия ароматической СНО группы

реакция с количественным выходом привела к образованию 5-ариллоксазолидина **15a** (R = Me), который был затем нагрет в 6М HCl (70 °С, 30 мин). Деметиленирование аминокетальной метиленовой группы и последующая внутримолекулярная циклизация завершили образование гидрохлорида 5-((метиламино)метил)бутиролактона **16a** с выходом 80%. По всей видимости, несмотря на наличие двух возможных нуклеофилов в промежуточной молекуле (ОН и NH группы), аминогруппа не являлась активной вследствие протонирования (схема 2.7, интермедиат F). В то же время гидрохлорид аминокетона после нейтрализации NaHCO<sub>3</sub> образовывал устойчивое основание, которое самопроизвольно не рециклизовалось в соответствующий амид **17a** при комнатной температуре.

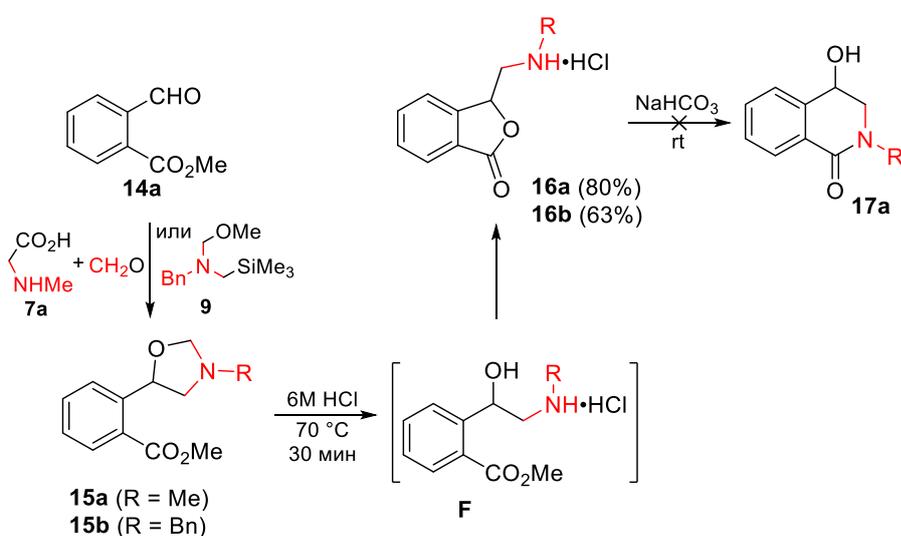


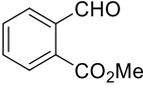
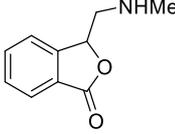
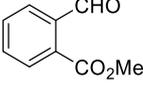
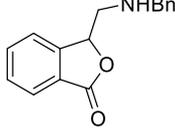
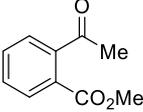
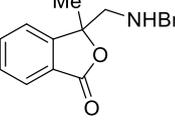
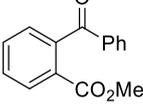
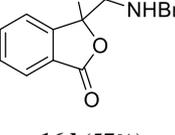
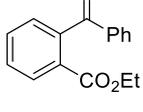
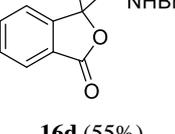
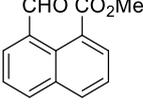
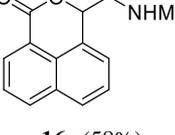
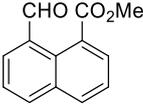
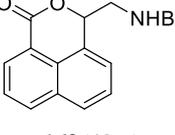
Схема 2.7

Использование другого прекурсора азометин-илида, *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) в присутствии трифторуксусной кислоты, позволило в аналогичных условиях рециклизовать промежуточный оксазолидин **15b** в *N*-бензиламинометилфталид **16b** с выходом 63% (таблица 1). Следует отметить, что обнаруженная оксазолидин-бутиролактонная рециклизация ранее не была известна, очевидно, ввиду малой доступности исходных функционализированных оксазолидинов типа **15**. Этот факт делает ключевым шагом в синтезе лактонов **16** именно стадию 1,3-диполярного циклоприсоединения к кетосоединению **14** нестабилизированных азометин-илидов **A**.

Взаимодействие метилового эфира *o*-ацетилбензойной кислоты **14b** с саркозином и формальдегидом не привело к образованию соответствующего оксазолидина, по-видимому, из-за стерических затруднений. Поэтому были использованы более жесткие условия для реакции циклоприсоединения *N*-бензилазозометин-илида, найденные для реакции с ацетофеноном (схема 2.4, продукт **3c**), а именно, кипячение субстрата в течение

5 ч с 2.5 экв. прекурсора азометин-илида **7** и 3 экв. LiF в ДМФА. Таким путем удалось получить соответствующий 5-метилоксазолидин с конверсией 74%, для очистки которого от продуктов разложения илидогена **9** была осуществлена стадия омыления сложноэфирной группы под действием КОН с образованием соли, растворимой в воде. Дальнейшее нагревание с 37% HCl в *n*-BuOH (90 °C, 1.5 ч) привело к рециклизации оксазолидина в гидрохлорид аминометилфталида **16с** с выходом 35% (таблица 1).

Таблица 1 – Методы получения и выходы гидрохлоридов (алкиламинометил)лактонов **16**

Исходный субстрат	Метод генерации илида	Метод рециклизации	Выход гидрохлорида лактона (%)
 <b>14a</b>	А	Г	 <b>16a</b> (80%)
 <b>14a</b>	Б	Г	 <b>16b</b> (63%)
 <b>14b</b>	В	Д	 <b>16c</b> (35%)
 <b>14c</b>	В	Г	 <b>16d</b> (57%)
 <b>14d</b>	В	Г	 <b>16d</b> (55%)
 <b>14e</b>	А	Г	 <b>16e</b> (58%)
 <b>14e</b>	Б	Г	 <b>16f</b> (40%)

Условия: **А**: саркозин (**7a**)+CH<sub>2</sub>O, PhH, 3 ч; **Б**: (MeOCH<sub>2</sub>)(Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>)NBn **9** (1 экв.), TFA; **В**: (MeOCH<sub>2</sub>)(Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>)NBn **9** (2.5 экв.), LiF, ДМФА, кипячение, 5 ч; **Г**: 6М HCl, 70 °C, 30 мин; **Д**: 11.5М HCl, *n*-BuOH, 90 °C, 1.5 ч.

Метилловый и этиловый эфиры бензоилбензойной кислоты **14c** и **14d** оказались нереакционноспособными в условиях генерирования азометин-илида из саркозина (**7a**) и формальдегида или кремний органического прекурсора **9** при катализе трифторуксусной кислотой. Однако кипячение последнего в ДМФА в присутствии LiF позволило получить соответствующий оксазолидин, который был далее рециклизован в лактон **16d** с выходами 57% и 55% соответственно. Используя найденные условия, мы получили 6-(алкиламинометил)- $\delta$ -лактоны **16e** и **16f** из 1-карбоксиметил-8-формилнафталина (**14e**). Все лактоны были выделены с общими выходами 40–80% в виде аналитически чистых гидрохлоридов после отмывания от побочных продуктов в кипящем ацетоне (таблица 1).

На следующем этапе мы изучили условия рециклизации (аминометил)лактонов **16** в амиды **17**. Сугимото с соавторами для рециклизации основания **16a** в циклический амид **17a** предложили нагревание в течение 14 ч в MeOH в запаянной ампуле при 80 °C (выход 74%) [215]. Такие жесткие условия, очевидно, потребовались из-за того, что атом азота боковой (метиламино)метильной части не способен внутримолекулярно атаковать сложноэфирный карбонил. Мы подтвердили эти данные и обнаружили, что только нагревание в метаноле в микроволновом реакторе при 130 °C в течение 2 ч позволяет достаточно полно провести трансформацию в амид **17a** (ЯМР выход 77%). В то же время кипячение в бутаноле в течение полутора часов или в бутаноле с небольшим количеством воды в течение 17 ч малоэффективно и конверсия составляет всего 20% и 47% соответственно. С другой стороны, мы выяснили, что лактон **16a** можно полностью рециклизовать в соответствующий амид **17a** путем его первоначального раскрытия NaOH с последующей нейтрализацией NH<sub>4</sub>Cl и циклизацией при кипячении в *n*-BuOH (выход 52%, схема 2.8). Аналогичные условия были использованы для рециклизации лактона **16d** в 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол-1-он (**17d**) с выходом 60%.

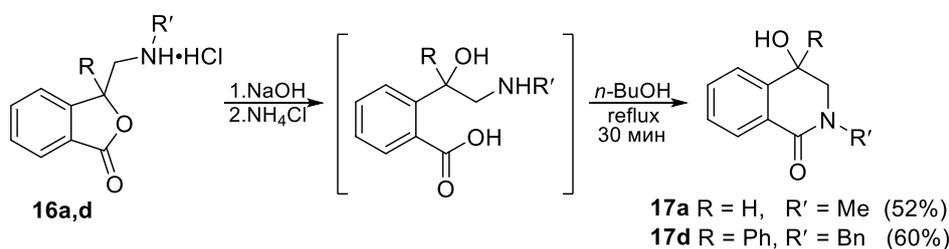


Схема 2.8

Исследуя широту применения нашего подхода, мы провели реакцию  $\beta$ -толуоилпропионата **18a** с *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламином **7** в присутствии LiF (схема 2.9). Как и в синтезе амина **16c**, с помощью KOH нами была проведена стадия омыления для очистки от побочных аминов. Примечательно, что промежуточный оксазолидин **19a** не подвергался деметилированию в HCl/H<sub>2</sub>O или в

HCl/H<sub>2</sub>O/MeOH при 70 °С. Однако нагревание в *n*-BuOH с 37% HCl при 90 °С с последующим подщелачиванием привело к рециклизации в ожидаемый пиперидин-2-он **20a** с выходом 44%. Аналогичная последовательность была осуществлена с 4-(4-этоксифенил)-4-оксобутанонитрилом **18b** и 5-арил-5-гидрокси-2-пиперидон **20b** был выделен с выходом 38%.

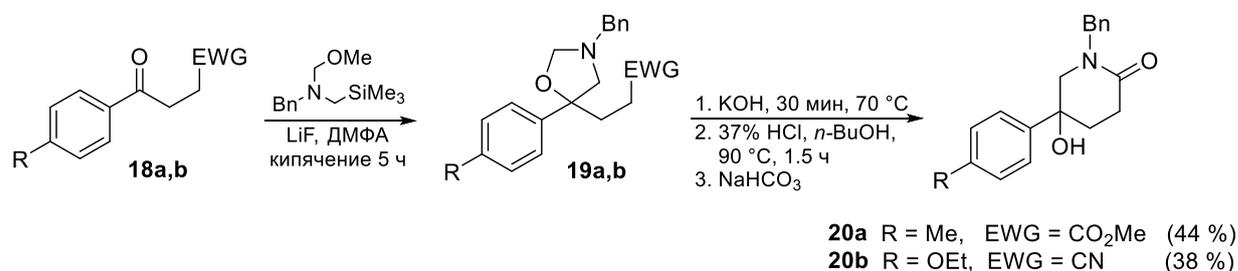


Схема 2.9

Таким образом, нами был предложен новый удобный способ синтеза (алкиламинометил)лактонов **16** и гидроксипиперидонов **17** и **20** из функционализированных карбонильных соединений, протекающий через стадию [3+2]-циклоприсоединения азометин-илидов и использующий 5-арилоксазолидины в качестве ключевых интермедиатов. Описанный синтез можно рассматривать как формальное C-нуклеофильное присоединение метил(бензил)аминометильного аниона **B** к карбонильной группе, сопровождаемое последующими циклизациями. Данный метод позволяет получать сложные фенэтиламиновые производные, интересные с точки зрения их потенциальной биологической активности и возможности последующей синтетической модификации.

### 2.2.2 Синтез дигидро-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцинов и 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов из ароматических альдегидов

Далее, продолжая изучение оксазолидиновой системы, мы решили использовать его скрытые электрофильные центры для синтеза тетрагидроизохинолинового скелета, который является хорошо известной ключевой структурой широкого спектра алкалоидов и фармацевтических препаратов [216–218]. Подгруппа этих алкалоидов представлена 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами [219]. Например, *Amaryllidaceae* алкалоиды, такие как (–)-чериллин (**VIII**), выделенный из *Crinum latifolium* и других видов *Crinum* [220] (рисунок 4). Структурно близким к последнему является синтетический препарат номифензин (**IX**), ингибитор обратного захвата моноаминов, обладающий двойной активностью ингибирования норадреналина и дофамина, который продавался как антидепрессант в 1970–80-х годах [221–223]. Значительные усилия были предприняты для синтеза лекарств, основанных на структуре номифензина [224–226]. (–)-Амурензинин **X**,

алкалоид семейства изопавинов, обнаруженный в некоторых видах *Papaver*, представляет собой напряженный 4-арилтетрагидроизохинолин, обладающий метиленовой связью между С-1 и вератрильной группой [227,228]. Другим природным гетероциклом, обладающим мостиком между азотом и частично гидрированной 4-арильной группой, является *Amaryllidaceae* алкалоид (-)-монтанин **XI**, проявляющий противораковую активность и сродство к транспортеру серотонина [229,230].

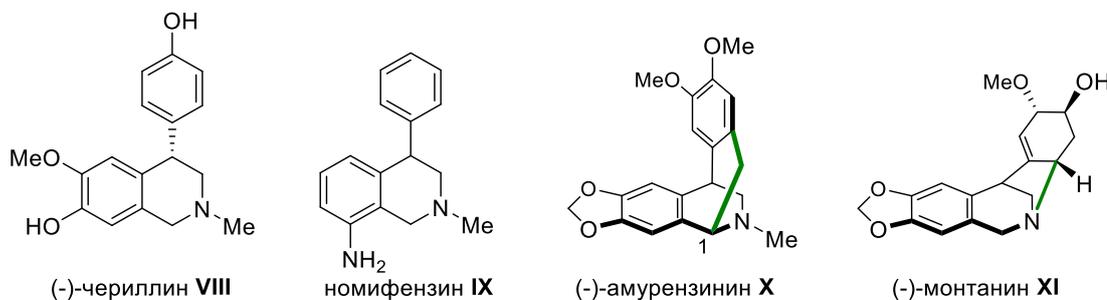


Рисунок 4. 4-Арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины

В дополнение к природным мостиковым 4-арилтетрагидроизохинолинам **X** и **XI** значительный интерес вызывают и близкие по строению дигидро-6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцины **21** [231,232] (схема 2.10). Эти соединения обладают мостиковой метиленовой связью между 4-арильным фрагментом и изохинолиновым атомом азота, который образует скелет тетрациклической структуры, напоминающий изопавиновые алкалоиды. В ряде работ дибензо[*c,f*]азоцины **21** использовались в качестве прекурсоров в синтезах изопавинов с помощью перегруппировки Стивенса [233] и (-)-чериллина **VIII** с помощью реакции типа Полоновского [234].

Среди статей, посвященных синтезу дигидро-6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцинов **21**, большинство работ посвящено двойной внутримолекулярной циклизации Фриделя-Крафтса *N,N*-дибензиламиноацетальдегидов **22** [231,233] (схема 2.10а), их диалкилацеталей [235–238], родственных кетонов [239] и, редко, *N*-бензилтетрагидроизохинолинов [240]. Существует также один пример противоположного подхода к этому синтезу посредством двойной циклизации Пикте-Шпенглера 2,2-диарилэтан-1-амина **23** (схема 2.10b) [229]. При изучении структуры азоцина **21** мы усмотрели еще одно возможное направление ретросинтеза данных соединений. Это расщепление связей С(4а)–С(5) и С(11а)–С(12), что приводит к синтону **G**, обладающему как иминиевым, так и бензильным карбокатионами (схема 2.10с). Учитывая структуру синтона **G**, наиболее подходящим синтетическим эквивалентом для синтеза дибензо[*c,f*]азоцинов **21** представляется 5-арил-3-бензилоксазолидин **24** в свете простой модификации синтона **G** атомом кислорода. Насколько нам известно, такой тип трансформации ранее не исследовался.

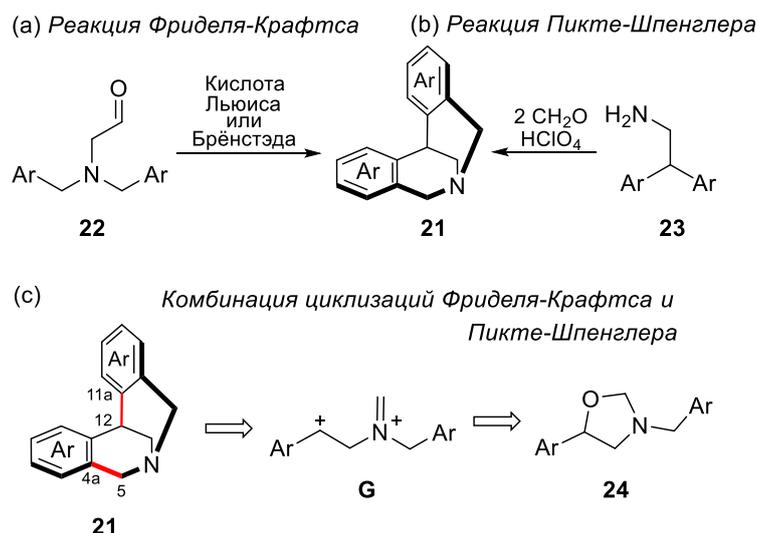


Схема 2.10

Мы начали наше исследование с реакции [3+2]-циклоприсоединения *N*-бензилазаметин-ида, генерируемого из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) в присутствии трифторуксусной кислоты, с вератровым альдегидом (**25a**), который был выбран в качестве модельного субстрата для облегчения дальнейшей реакции Пикте-Шпенглера и для увеличения стабильности бензильного карбокатиона (схема 2.11, таблица 1). Первоначально образующийся *N*-бензилоксазолидин **24a** был обработан серной кислотой (96%) при комнатной температуре в течение 2 ч, что привело к его двойной рециклизации в 2,3-диметокси-6,12-метанодибензо[*c,f*]азоцин **21a** с участием обоих бензольных колец с выходом 32% (таблица 2, опыт 1). Использование хлорной кислоты (70%) позволило улучшить эффективность реакции и получить азоцин **21a** с выходом 44% (опыт 5).

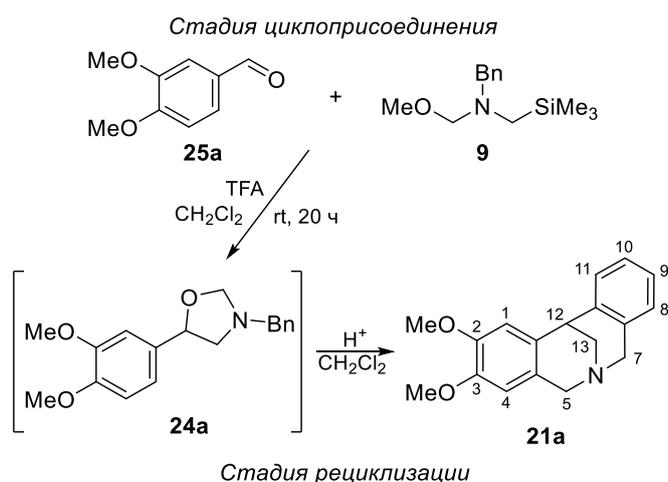


Схема 2.11

После оптимизации условий рециклизации (опыты 1–6) мы исследовали возможность комбинирования стадий циклоприсоединения и рециклизации в одном

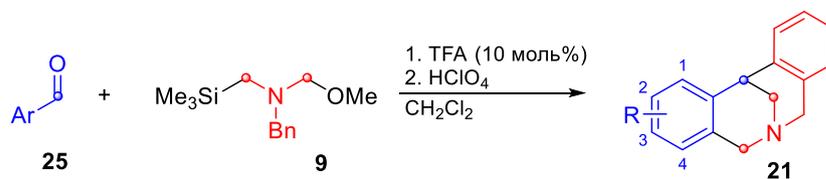
экспериментально простом процессе, состоящем из последовательного катализа двумя кислотами без выделения промежуточного оксазолидина **24a** (опыты 7,8). Оптимальными условиями оказалась обработка смеси вератрового альдегида (**25a**) и прекурсора азометин-илида **9** с TFA (5 мол.%) в течение 20 ч, а затем с избытком HClO<sub>4</sub> (70%) в течение 3 ч. Это позволило нам синтезировать целевой 6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцин **21a** с выходом 57% (опыт 8). Следует отметить, что катализ наблюдаемого домино-процесса только хлорной кислотой не удался, по-видимому, из-за чувствительности азометин-илидов к сильным кислотам и окислителям (опыт 9). Несмотря на то, что AlCl<sub>3</sub> и FeCl<sub>3</sub>, как было ранее известно, катализируют циклизацию Фриделя-Крафтса в синтезе динбензоазоцинов **21** (схема 2.10a) [233,238,241], они не вызвали рециклизацию оксазолидина **24a** в азоцин **21a** (опыты 10,11).

Таблица 2. Оптимизация синтеза 6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцин **21a**

Номер опыта	Условия реакции	Выход <b>21a</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>24a</b> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (96%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 2 ч <sup>b</sup>	32
2	<b>24a</b> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (80%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 2 ч <sup>b</sup>	33
3	<b>24a</b> , PPA, 90 °C, 1.5 ч <sup>b</sup>	–
4	<b>24a</b> , HClO <sub>4</sub> (65%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 24 ч <sup>b</sup>	24
5	<b>24a</b> , HClO <sub>4</sub> (70%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 3 ч <sup>b</sup>	44
6	<b>24a</b> , HClO <sub>4</sub> (70%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 24 ч <sup>b</sup>	43
7	<b>25a</b> (1.0 ммоль), <b>9</b> (1.1 ммоль), TFA (5 моль%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 20 ч, затем 70% HClO <sub>4</sub> (2 мл), 20 °C, 4 ч <sup>c</sup>	52
8	<b>25a</b> (1.0 ммоль), <b>9</b> (1.5 ммоль), TFA (10 моль%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 20 ч, затем 70% HClO <sub>4</sub> (2 мл), 20 °C, 3 ч <sup>c</sup>	57
9	<b>25a</b> (1.0 ммоль), <b>9</b> (1.1 ммоль), HClO <sub>4</sub> (3 моль%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 20 ч, затем 70% HClO <sub>4</sub> (2 мл), 20 °C, 3 ч <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>
10	<b>24a</b> , AlCl <sub>3</sub> (4.0 ммоль), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C, 4 ч <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>
11	<b>24a</b> , FeCl <sub>3</sub> (4.0 ммоль), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C, 3 ч <sup>b</sup>	– <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Загрузка реакций 1.0 ммоль **25a**. Указан выход продукта, рассчитанный на исходный вератральдегид (**25a**). <sup>b</sup>Сырой оксазолидин **24a** был получен, используя **25a** (1.0 ммоль), **9** (1.07 ммоль), TFA (5 моль%), и далее был использован в стадии рециклизации без дополнительной очистки. <sup>c</sup>HClO<sub>4</sub> (2 мл) была добавлена в реакционную смесь спустя 20 ч. <sup>d</sup>Сложная смесь. <sup>e</sup>Сложная смесь с примесью исходного оксазолидина **24a**.

Воодушевленные разработкой простой в реализации методологии синтеза азоцинов **21**, мы исследовали бензальдегид в оптимизированных условиях, найденных для вератральдегида, однако, в результате был получен только промежуточный 3-бензил-5-фенилоксазолидин **24b**. Этот результат заставил нас повысить температуру стадии рециклизации. Обработка реакционной смеси избытком хлорной кислоты при 80 °C в течение 3 ч привела к 7,12-дигидро-5*H*-6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцину (**21b**) с выходом 85% (схема 2.12). В аналогичных условиях 3-метилазоцин **21c** был получен из *n*-толилальдегида, в то время как *n*-изопропилбензальдегид давал родственный 3-изопропилазоцин **21d**.



<b>21b:</b> R = H	(85%) <sup>b</sup>	<b>21g:</b> R = 3-MeO	(60%) <sup>b</sup>
<b>21c:</b> R = 3-Me	(59%) <sup>b</sup>	<b>21h:</b> R = 2-MeO, 3-EtO	(55%) <sup>e</sup>
<b>21d:</b> R = 3- <i>i</i> Pr	(46%) <sup>b</sup>	<b>21i:</b> R = 2-MeO, 3-PrO	(47%) <sup>e</sup>
<b>21e:</b> R = 2-Br	(50%) <sup>c</sup>	<b>21j:</b> R = 1,2,3-triMeO	(71%) <sup>e</sup>
<b>21e'</b> : R = 4-Br	(19%) <sup>c</sup>	<b>21l:</b> R = 2-NO <sub>2</sub>	(0%)
<b>21f:</b> R = 2-MeO	(62%) <sup>d</sup>	<b>21m:</b> R = 3-CF <sub>3</sub>	(0%)

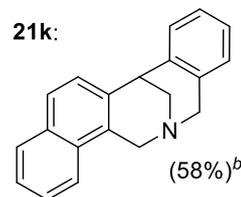


Схема 2.12<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Условия реакции: **25** (1.0 ммоль), **9** (1.5 ммоль), TFA (10 моль%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С, 20 ч, затем 70% HClO<sub>4</sub> (2 мл на 1 ммоль альдегида **25**), 20 или 80 °С, 3 ч. <sup>b</sup>HClO<sub>4</sub>, 80 °С, 3 ч. <sup>c</sup>HClO<sub>4</sub>, 80 °С, 3 ч, затем 20 °С, 120 ч. Азоцины **21e** и **21e'** были получены из 3-бромбензальдегида в виде смеси и были разделены с помощью колоночной хроматографии. <sup>d</sup>HClO<sub>4</sub>, 80 °С, 70 мин. <sup>e</sup>HClO<sub>4</sub>, 20 °С, 3 ч.

Реакция 3-бромбензальдегида приводила к образованию 2-бромазоцина **21e** вместе с 4-бромазоцином **21e'**, которые были разделены колоночной хроматографией с выходами 50% и 19% соответственно. В случае 3-метоксибензальдегида проведение рециклизации при комнатной температуре не привело к полному превращению промежуточного оксазолидина **24f** в азоцин **21f** (соотношение по данным <sup>1</sup>H ЯМР в полученной смеси **24f:21f** составляло 30:70 соответственно). Этот факт указывает на недостаточность одной электронодонорной группы в исходном субстрате для завершения процесса в мягких условиях (~20 °С, 3 ч). Улучшенный результат был получен при нагревании реакционной смеси при 80 °С в течение 70 мин, что позволило выделить 2-метоксиметаноидибензо[*c,f*]азоцин **21f** в качестве единственного региоизомера с выходом 62%.

Учитывая вышеизложенное, мы провели реакцию *p*-анисового альдегида в условиях нагревания (70% HClO<sub>4</sub>, 80 °С, 3 ч), что привело к 3-метоксиазоцину **21g** с выходом 60%. Альдегиды, обладающие электронодонорными заместителями, такие как алкилированные ванилины и 2,3,4-триметоксибензальдегид, легко дали продукты **21h–j** при комнатной температуре с выходами 47–71%. 2-Нафтальдегид также был успешно превращен в пентациклический пиперидин **21k** с выходом 58% в виде единственного региоизомера в условиях нагревания. 3-Нитро- и 4-(трифторметил)бензальдегиды, содержащие электроноакцепторные заместители, не привели к образованию азоцинов **21l** и **21m** при 80 °С. Вместо них основными продуктами являлись промежуточные *N*-бензилоксазолидины **24** и 2-(бензиламино)-1-арилэтанола.

Далее мы исследовали реакцию *p*-анисового альдегида при комнатной температуре (HClO<sub>4</sub>, 20 °С, 3 ч, схема 2.13) и неожиданно обнаружили, что реакция не останавливается на промежуточном оксазолидине **24**, а ведет к образованию бис-тетрагидроизохинолина

**26**, связанного метиленовой группой, в виде смеси двух диастереомеров, которые затем были деметиленированы путем нагревания с соляной кислотой в метаноле. Таким образом, *N*-незамещенный 4-(4-анизил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**27g**) был выделен с общим выходом 45%. 4-Галогензамещенные бензальдегиды были также вовлечены в эту реакцию при нагревании на стадии рециклизации (HClO<sub>4</sub>, 80 °C, 3 ч), что дало ряд *N*-незамещенных тетрагидроизохинолинов **27n–p** с выходами 42–59%.

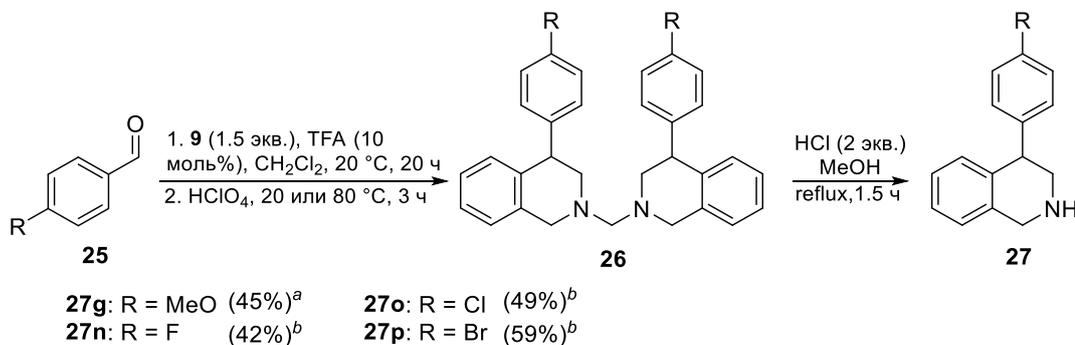
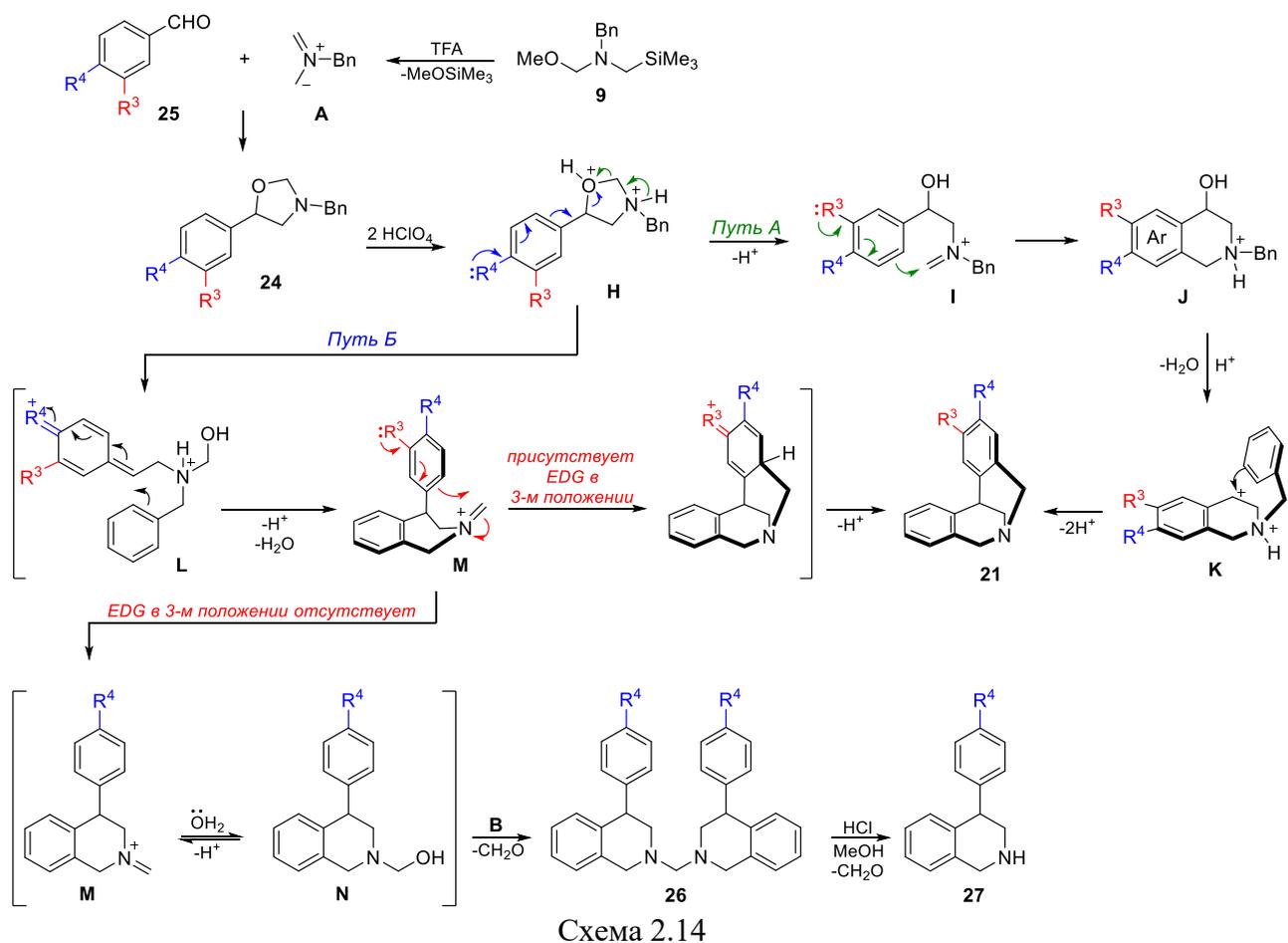


Схема 2.13

<sup>a</sup>HClO<sub>4</sub>, 20 °C, 3 ч. <sup>b</sup>HClO<sub>4</sub>, 80 °C, 3 ч.

Предполагаемый общий механизм вышеописанных реакции, включая образование 4-арилтетрагидроизохинолинов **27**, изображен на схеме 2.14. Первоначально мы предполагали, что катализируемое кислотой раскрытие оксазолидинового кольца **24** и образование катиона иминия **I** приводит к циклизации Пикте-Шпенглера в тетрагидроизохинолин-4-ол **J** (схема 2.14, путь *A*). Последующая внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса образующегося бензильного карбкатиона **K** с *N*-бензильным фрагментом завершается образованием целевого азоцина **21**. Однако реакция 5-(3-метоксифенил)-3-бензилоксазолидина плохо протекала при комнатной температуре, несмотря на благоприятное положение электронодонорной группы, которая должна способствовать циклизации Пиктета-Шпенглера в азоцин **21f**. Для сравнения, 5-(3-метоксифенил)-3-метилоксазолидин легко рециклизуется в *N*-метилтетрагидроизохинолин-4-ол типа **J** при обработке HCl [167]. Этот факт побудил нас рассмотреть альтернативный механизм наблюдаемой реакции (схема 2.14, путь *B*). По-видимому, в хлорной кислоте в отличие от HCl происходит двойное протонирование оксазолидина **24** (интермедиат **H**, схема 3). Образование бензильного карбкатиона и внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса приводят к 4-арилтетрагидроизохинолину **N**, обладающему геминальной группой. Удаление воды и реакция Пикте-Шпенглера иминиевого катиона **M** в конечном итоге приводят к дибензоазоцину **21**. В случае отсутствия *meta*-мезомерного донора, способствующего циклизации Пикте-Шпенглера катиона **M**, происходит реакция между промежуточными соединениями **M** и **N**. В

результате образуется метилен-связанный тетрагидроизохиолин **26**, гидролиз которого приводит к *N*-незамещенным тетрагидроизохиолинам **27**.



Принимая во внимание, что тетрагидроизохиолины являются промежуточными звеньями домино-рециклизации *N*-бензилоксазолидинов **24** в дибензо[*c,f*]азоцины **21**, мы попытались обнаружить другие возможности остановки реакции на стадии их образования независимо от заместителей в исходном ароматическом альдегиде. В общем, решение этой проблемы состоит в предотвращении циклизации Пикте-Шпенглера. Учитывая, что интермедиатом этой реакции является иминиевый катион, самый простой подход состоит в подавлении его образования. Это, в свою очередь, может быть достигнуто путем лишения атома азота его неподеленной пары, а четвертичные аммониевые соли, полученные на основе оксазолидинов **24**, представляют вполне подходящее решение этой задачи.

Осуществимость этой идеи была сначала проверена на примере 3-метоксибензальдегида (схема 2.15). Сырой *N*-бензилоксазолидин **24** был получен по стандартной методике, а затем был обработан MeI. Образующаяся четвертичная аммониевая соль **28** была нагрета в 70% хлорной кислоте при 80 °С в течение 3 ч, что привело к *N*-метил-4-(3-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолину (**29a**) с общим

выходом 28% в расчете на исходный альдегид **25**. Аналогично, 4-хлорбензальдегид дал тетрагидроизохиолин **29b** с общим выходом 47%.

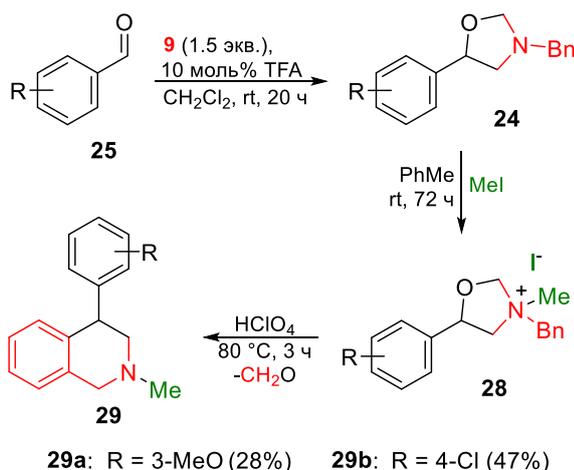


Схема 2.15

<sup>a</sup>Условия реакций: **25** (1.0 ммоль), **9** (1.5 ммоль), TFA (10 моль%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 20 ч, затем MeI (3.0 ммоль), PhMe, rt, 96 ч, затем 70% HClO<sub>4</sub> (2 мл/1 ммоль альдегида **25**), 80 °С, 3 ч. Показаны общие выходы, рассчитанные на исходные ароматические альдегиды **25**.

Далее мы намеревались расширить вариативность разработанной методологии синтеза *N*-метилтетрагидроизохиолинов **29**. Учитывая структуру промежуточной четвертичной аммониевой соли **28**, содержащей бензильную и метильную группы, мы решили изменить порядок введения этих фрагментов в молекулу. Таким образом, реакция [3+2]-циклоприсоединения 3-метоксибензальдегида с *N*-метилазотетрагидроизохиолином, полученным из саркозина и формальдегида, привела к 3-метил-5-(3-метоксифенил)оксазолидину **30**, который легко дал кватернат **28** в результате нагревания с бензилхлоридом (схема 2.16). Дальнейшая рециклизация в хлорной кислоте в течение 3 ч давала изохиолин **29a** с общим выходом 24%. Следует отметить, что использование самых недорогих реагентов для генерации азотетрагидроизохиолинов делает этот подход мощным инструментом для конструирования 4-арилтетрагидроизохиолинов, которые привлекли значительное внимание при поиске фармацевтических препаратов [224–226].

Мы также исследовали бензальдегид в аналогичном одnoreакторном процессе, и 4-фенилтетрагидроизохиолин **29c** был выделен с выходом 57% (схема 2.16). Чтобы продемонстрировать возможность модификации заместителей в обоих ароматических фрагментах мы осуществили вышеупомянутый процесс с использованием 4-метилбензальдегида, при этом 2,8-диметил-4-(4-толил)тетрагидроизохиолин **29d** был получен с общим выходом 27% с использованием 2-метилбензилхлорида в качестве алкилирующего реагента (схема 2.16). Также был синтезирован запатентованный 4-(4-бромфенил)тетрагидроизохиолин **29e**, обладающий антидепрессантной и противоязвенной активностью [242], из 4-бромбензальдегида с общим выходом 43%.

Соответствующие анизильные производные **29f** и **29g** были получены с общими выходами 50% и 62% соответственно.

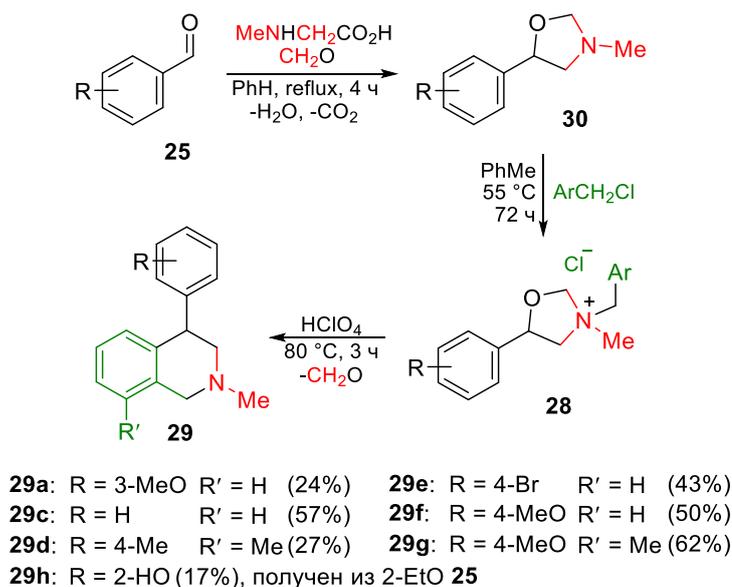


Схема 2.16

<sup>a</sup>Условия реакций: **25** (2.0 ммоль), саркозин (2.4 ммоль), параформ (3.6 ммоль CH<sub>2</sub>O), PhH, 3 ч, затем ArCH<sub>2</sub>Cl (2.2 ммоль), PhMe, 55 °C, 72 ч, затем 70% HClO<sub>4</sub> (2 мл на 1 ммоль альдегида **25**), 80 °C, 3 ч. Показаны общие выходы, рассчитанные на исходные ароматические альдегиды **25**.

*o*-Этоксibenзальдегид неожиданно дал 4-(2-гидроксифенил)тетрагидроизохинолин **29h** с общим выходом 17% вместо этоксизамещенного продукта **29h'**. По-видимому, это указывает на неблагоприятное влияние громоздкого *орто*-заместителя на циклизацию (интермедиат **O**), которое вызывает снижение ее скорости и превращение EtO группы в фенольный OH (схема 2.17).

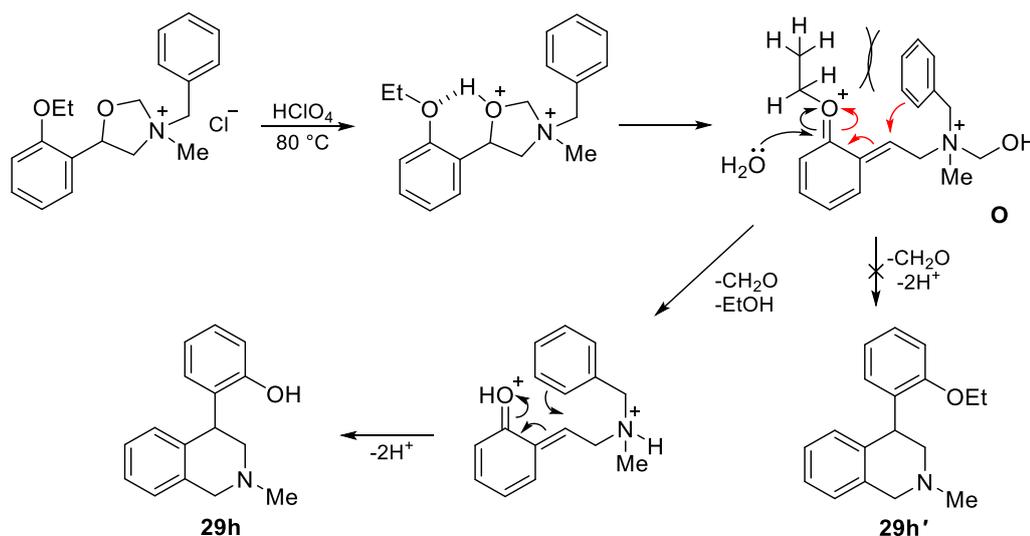


Схема 2.17

В заключение, мы разработали простой и гибкий подход к конструированию аза-полициклов из ароматических альдегидов, состоящий в последовательном [3+2]-

циклоприсоединении *N*-алкилазаметин-илидов к ароматическим альдегидам и кислотнокатализируемой домино-рециклизации промежуточных 5-арилоксазолидинов. Этот новый метод представляет большую ценность благодаря быстрому и атом-экономному построению каркасной структуры, легкодоступным субстратам и реагентам. Мы надеемся, что он найдет широкое применение в синтезе 4-арилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов, а также 6,12-метанодибензо[*c,f*]азацинов.

Таким образом, используя комбинацию реакции [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированных азаметин-илидов к карбонильным субстратам и последующей кислотнокатализируемой рециклизации оксазолидинового циклоаддукта путем домино- или одно-двухстадийного процесса можно получить широкий спектр различных гетероцилических соединений из коммерчески доступных реагентов (схема 2.18).

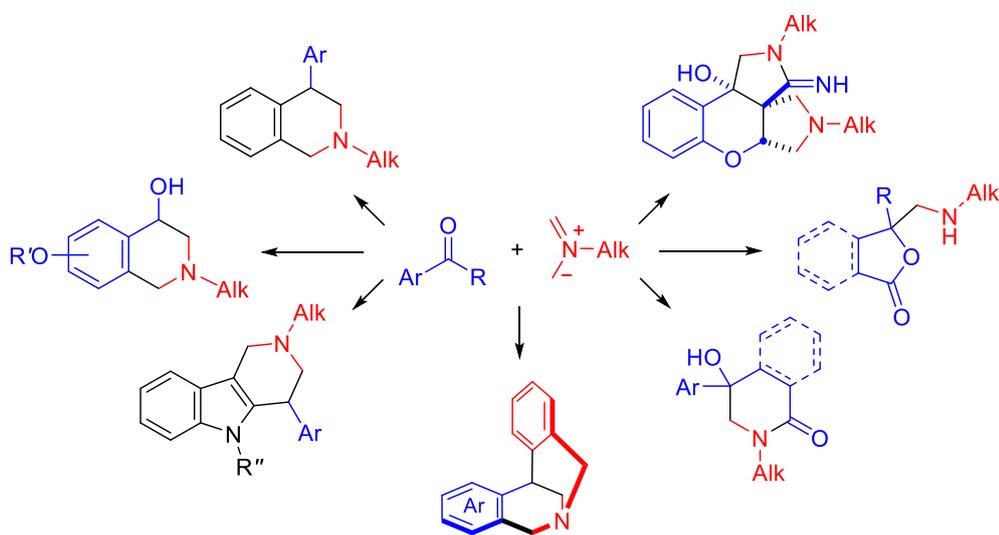


Схема 2.18

### 2.3 Спириоксазолидины в качестве прекурсоров нестабилизированных азаметин-илидов

Как было показано в литературном обзоре, нестабилизированные азаметин-илиды являются ценным типом высокореакционных интермедиатов, вследствие чего они до сих пор не были выделены в индивидуальном виде. В синтезах их генерируют *in situ* в реакционной среде такими методами, как десилилирование метилиминиевых частиц ( $H^+$ , кислоты Льюиса,  $F^-$ , окислители), взаимодействием *N*-оксидов с сильными основаниями, такими как BuLi или LDA, взаимодействием  $\alpha$ -аминокислот с карбонильными соединениями, экстразией  $CO_2$  из оксазолидинонов. Далеко не все методы просты, поэтому большая часть работ связана с генерацией таких илидов из *N*-алкил- $\alpha$ -аминокислот **7** с карбонильными соединениями и *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина

(9) в присутствии трифторуксусной кислоты. В этой связи поиск легкодоступных и эффективных методов генерации азометин-илидов весьма востребован.

В ходе нашего исследования реакций нестабилизированных азометин-илидов с ароматическими карбонильными соединениями (схема 2.4), мы обратили внимание на необычные свойства 3'-метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она (**31a**), полученного из антрахинона (**32**), саркозина (**7a**) и формальдегида (схема 2.19). Первые попытки провести с ним какие-либо реакции характерные для других оксазолидинов, например гидролиз до аминоспирта **3d**, восстановление с помощью NaBH<sub>4</sub> или даже простую очистку перекристаллизацией из MeOH, привели к образованию сложной смеси продуктов. Весьма неожиданным фактом явилось образование во всех случаях исходного антрахинона (**32**) и диметиламина (продукта взаимодействия азометин-илида с водой), чего ранее мы не наблюдали ни с одним из оксазолидинов **2**, полученных из карбонильных соединений **1**. Все это натолкнуло нас на мысль об обратимости образования данного оксазолидина и на то, что антрахинон (**32**) может оказаться специфическим акцептором, а затем и донором нестабилизированного азометин-илида **A**. Следует отметить, что ранее в литературе были известны три специфических примера образования стабилизированных акцепторными группами азометин-илидов при разложении замещенных оксазолидинов и один пример флэш-вакуумного пиролиза 3-метил-2-фенилоксазолидина с предполагаемым промежуточным образованием фенил-замещенного азометин-илида [49,96,97]. Кроме того, известна работа по созданию более синтетически пригодной генерации стабилизированного илида путем циклораспада оксазолидина, предварительно полученного из метилпролината и бензальдегида [98]. Однако, примеров генерации простых нестабилизированных азометин-илидов из оксазолидинов для реакции [3+2]-циклоприсоединения найти в литературе нам не удалось.

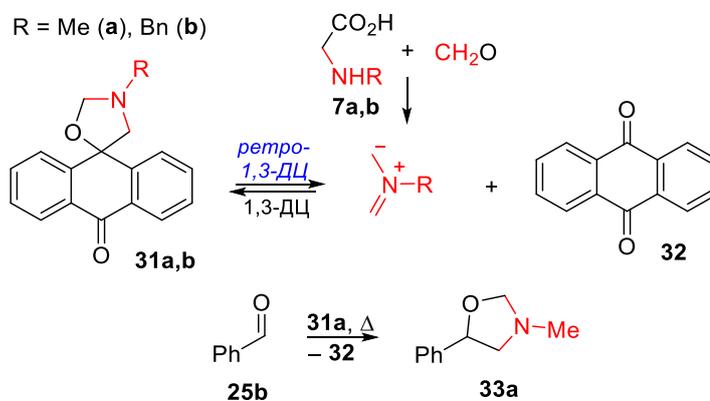


Схема 2.19\*

\*Нумерация циклоаддуктов, полученных из спиро[антрацен-оксазолидинов] **31**, отличается от номеров этих соединений, полученных ранее с помощью других прекурсоров азометин-илидов.

Твердый спиро[антрацен-оксазолидин] **31a** (т.пл. 102–103 °С) был легко получен из антрахинона (**32**), саркозина (**7a**) и формальдегида с выходом 97% (с высокой чистотой и незначительными следами антрахинона в качестве примеси). Аналогично, аддукт **31b** (R = Vn) был получен из антрахинона (**32**), бензилглицина **7b** и формальдегида с количественным выходом. Оба оксазолидина **31a,b** были использованы в дальнейших экспериментах без какой-либо дополнительной очистки. Чтобы исследовать последовательность ретро-1,3-ДЦ/1,3-ДЦ, мы выбрали взаимодействие между **31a** и бензальдегидом (**25b**) (схема 2.19). Действительно, кипячение реагентов в толуоле в течение 45 мин с обратным холодильником привело к образованию 5-фенил-3-метилоксазолидина (**33a**) с ЯМР выходом 8%. В ходе последующих экспериментов мы оптимизировали условия и достигли 95% конверсии спирооксазолидина **31a** в оксазолидин **33a**, выделенный с выходом 73% (*o*-ксилол, 4.5 ч, кипячение, молярное соотношение субстратов 1:1, таблица 3).

Таблица 3. Реакция оксазолидина **31a** с бензальдегидом. Оптимизация условий.

Номер опыта	условия реакции	ЯМР выход <b>33a</b> <sup>a</sup>
1	PhMe, кипячение, 45 мин	8%
2	PhMe, MW, 160 °С, 20 мин	72%
3	<i>o</i> -ксилол, кипячение, 3.5 ч	83%
<b>4</b>	<b><i>o</i>-ксилол, кипячение, 4.5 ч</b>	<b>95%</b>
5	<i>o</i> -ксилол, кипячение, 4.5 ч, затем выделение <b>33a</b>	73% выход <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Выход был рассчитан на основе данных <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии сырой смеси. <sup>b</sup>Выход очищенного продукта.

Надо сказать, что равновесие между образованием оксазолидина **31a** и его циклораспадом до илида **A** и антрахинона (**32**) – необычный процесс. С одной стороны, отщепление такой высокореакционноспособной электронодонорной частицы, как нестабилизированный азометин-илид, говорит о нестабильности и большой потенциальной энергии оксазолидина **31a**, с другой стороны, его все же можно получить и легко хранить при комнатной температуре долгое время (хранение реагента в течение 6 месяцев в закрытом сосуде без доступа влаги не приводит к значительной потере чистоты). По-видимому, эти два факта ограничивают количество карбонильных соединений подобных антрахинону. Сравнивая эти данные с химией стабилизированных азометин-илидов, отметим, что эти реакции отличаются от наблюдаемого явления существенно большей устойчивостью генерируемых илидов (некоторые из стабилизированных азометин-илидов могут быть выделены в индивидуальном виде) [15,17]. Следовательно, найти частицу, которая способна образовать с ними нестойкий аддукт, а в более жестких условиях разрушиться, гораздо легче. Так, в ранее

опубликованной работе Валентина бензальдегид выступал как донором, так и акцептором стабилизированного илида [98], в то время как при взаимодействии с оксазолидином **31a** бензальдегид выступил лишь как акцептор. По всей видимости, уникальные свойства оксазолидина **31a** связаны с его геометрией и напряжением, которое вносит  $sp^3$ -гибридный спиратом углерода в плоскую систему  $sp^2$ -углеродов. С другой стороны, возможность получения **31a** связана с высокой электроноакцепторностью антрахинона и донорностью нестабилизированного азометин-илида.

Используя найденные условия генерации нестабилизированного азометин-илида, мы решили испытать последовательность ретро-1,3-ДЦ/1,3-ДЦ на других альдегидах **25** и кетонах **6**. Такой выбор был обусловлен тем, что в ходе наших предыдущих исследований стало понятно, что они гладко реагируют с *N*-метилазометин-илидом **A**, в то время как малоакцепторные карбонильные субстраты, а также соединения, содержащие разветвленный фрагмент или конформационно свободный алкильный заместитель, чаще всего не реагируют.

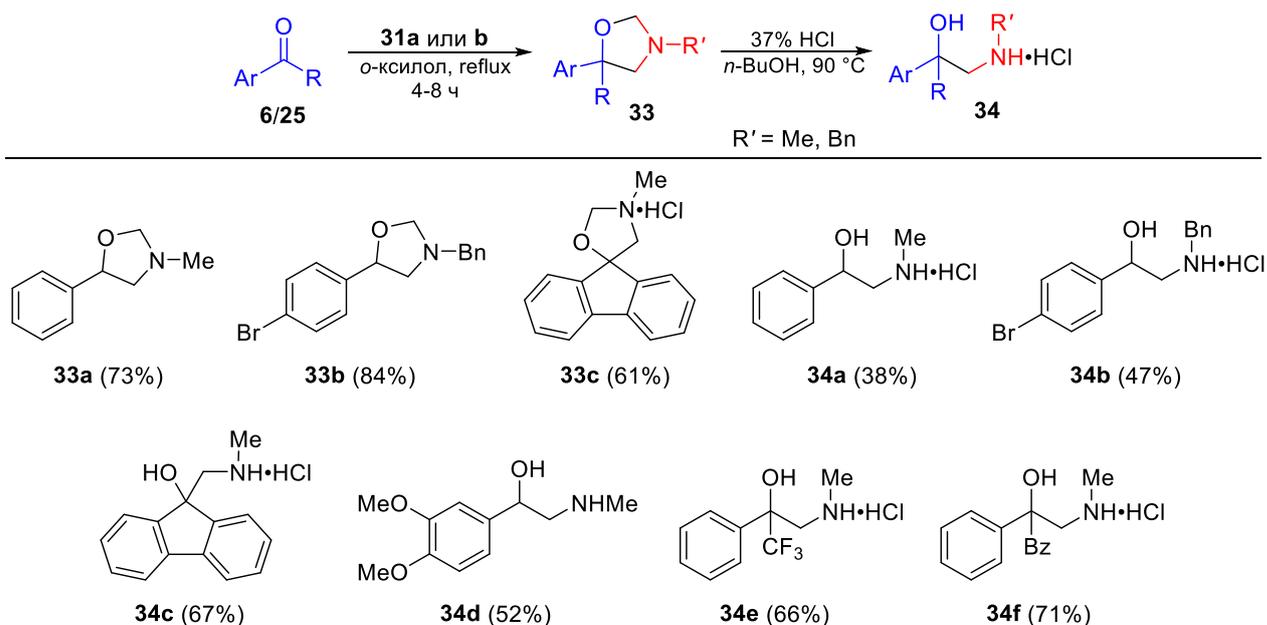


Схема 2.20

4-Бромбензальдегид и флуоренон реагировали подобно бензальдегиду с образованием соответствующих 5-арилоксазолидинов **33b,c**, которые затем были выделены с хорошими выходами (схема 2.20). Реакции спирооксазолидина **31a** с обогащенным электронами вератровым альдегидом и такими электронодефицитными кетонами, как (трифторметил)фенилкетон и бензил, приводили к аддуктам **33d-f** с высоким ЯМР выходом. Все арилоксазолидины **33** были гидролизованы до ариламиноэтанолов **34a-f** со средним или хорошим выходом (38–71%, указаны общие выходы из карбонильного соединения). Такое превращение является примером

формального введения алкиламинометиланиона в карбонильное соединение с использованием нового генератора азометин-илидов **31**. Эта последовательность проста для практического применения и не требует использования токсичного бензола в отличие от ранее использовавшегося метода [151,243] для синтеза биологически ценных галостацина **34a** и его производных **34b–f**. Почти количественные ЯМР выходы и высокие выходы чистых продуктов во всех реакциях ретро-1,3-ДЦ/1,3-ДЦ с рядом ароматических карбонильных соединений подтвердили, что спирооксазолидины **31a,b** являются особыми видами циклоаддуктов и значительно отличаются от аналогичных 5-арилоксазолидинов **8**, **24**, **30**, **33**. Нам также удалось провести гидролиз исходного оксазолидина **31a** (схема 2.21) в мягких условиях (2 экв. 12М HCl, MeOH, кипячение с обратным холодильником в течение 1.5 ч), что привело к образованию гидрохлорида 2-амино-1-арилэтанола **3d** с выходом 62% (его нагрев выше 80 °С приводит к медленному разложению; основание аминоспирта нестабильно).

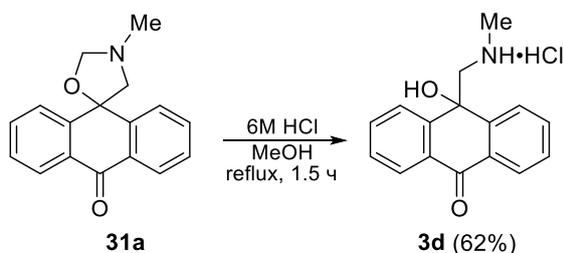


Схема 2.21

Чтобы продемонстрировать синтетическую ценность обнаруженного метода, мы изучили возможность использования в этих условиях алкенов с электроакцепторными заместителями. Учитывая большую устойчивость пирролидинового цикла по сравнению с оксазолидиновым, можно было ожидать, что C=C связь будет ничуть не худшим диполярфилом. Действительно, стиролы **35** легко реагируют с оксазолидинами **31a,b** и дают замещенные пирролидины **36a–k** с выходами от умеренных до высоких (схема 2.22).

При анализе полученных результатов нас интересовало, является ли оксазолидин **31** уникальным соединением или способность элиминировать нестабилизированный азометин-илид **A** в присутствии более сильных диполярфилов относительно исходного карбонильного соединения типична и для других оксазолидинов. Для проверки этой идеи мы синтезировали более простой 5-(4-бромфенил)-3-метилоксазолидин **33d** из 4-бромбензальдегида [151]. В качестве модельного эксперимента был выбран нагрев оксазолидина с диэтил 2-бензилиденмалонатом **35e** в *o*-ксилоле при 210 °С в запечатанной ампуле в микроволновом реакторе в течение 1.5 ч (схема 2.23). Эта реакция привела к получению сложной смеси и образованию только следов циклоаддукта **36e** (молярное соотношение исходного диполярфила и циклоаддукта составляло 32:1 по данным  $^1\text{H}$





молярное соотношение **35e** : **36e** по данным ЯМР:

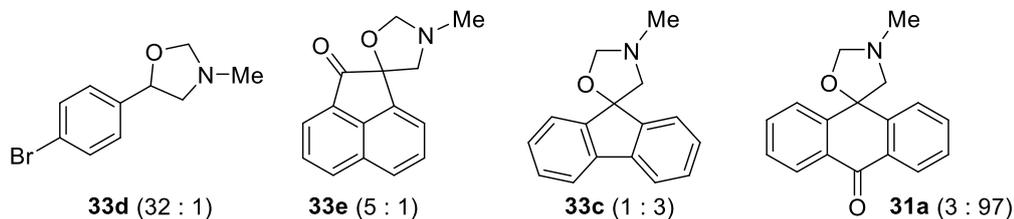


Схема 2.23

С другой стороны, предлагаемый способ получения илидов из спиро[антрацен-оксазолидинов] **31**, полученных из антрахинона, обладает рядом очевидных преимуществ перед взаимодействием диполярфилов с саркозином и формальдегидом: отсутствие образующейся воды и необходимости ее удаления из реакционной среды; осуществление синтеза в *o*-ксилоле вместо токсичного бензола (лучший растворитель для получения 5-арилоксазолидинов азеотропным методом); возможность получения высокой концентрации реагентов в реакционной смеси, а также осуществление синтеза путем сплавления. Учитывая особенности, изложенные выше, этот способ генерации нестабилизированных азометин-илидов имеет перспективное препаративное значение. Кроме того, еще одной перспективной особенностью оксазолидинов **31** является предоставление возможности проводить реакции при высокой температуре. Хотя кипячение с обратным холодильником в бензоле или толуоле является подходящим методом для [3+2]-циклоприсоединения азометин-илида, образующегося из саркозина и формальдегида, более высококипящие растворители не увеличивают выход циклоаддукта, а, напротив, приводят к побочным процессам. Так, например, сплавление *N*-метилспиро[антрацен-оксазолидина] **31a** с диэтил 2-бензилиденмалонатом **35e** при 180 °С в течение 1 ч позволило выделить соответствующий пирролидин **36e** с выходом 76%.

Ранее мы обнаружили, что реакция бензофенона приводит только к 23% ЯМР-выходу неочищенного 3-метил-5,5-дифенилоксазолидина **38a** после кипячения с большим избытком саркозина (**7a**) и формальдегида в бензоле [раздел 2.1]. В то же время нагревание оксазолидина **31a** с Ph<sub>2</sub>CO в запечатанной ампуле при 210 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе приводит к увеличению выхода ЯМР до 50%. Аналогичная реакция была проведена с 4-метилбензофеноном, и промежуточные оксазолидины **38a,b** были успешно деметилированы с образованием кристаллических гидрохлоридов 2-метиламино-1,1-диарилэтанола **34g,h** (схема 2.24). Найденные условия затем были



насколько нам известно, в литературе присутствуют лишь фрагментарные данные о степени влияния кислотного фрагмента в исходном субстрате на протекание реакции циклоприсоединения симметричных *N*-алкилазаметин-илидов [85,186,244].

В продолжение изучения реакций нестабилизированных азаметин-илидов с диполярфилами, содержащими кислые фрагменты [244], представляло интерес узнать, как поведет себя азаметин-илид в реакции с СН-кислотным соединением, не обладающим кратными связями, способными к циклоприсоединению. В качестве модельного эксперимента нами была выбрана реакция диэтилмалоната **39a** с *N*-метилазаметин-илидом **A**, образованным *in situ* из саркозина (**7a**) и формальдегида при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч в смеси ДМФА и *o*-ксилола (1/1) (схема 2.25). Примечательно, что эта реакция не остановилась, как изначально ожидалось, на стадии образования основания Манниха **P**, а протекала далее через элиминирование диметиламина из промежуточного соединения **P** и последующего [3+2]-циклоприсоединения метиленмалоната **Q** с другим эквивалентом исходного илида **A** (схема 2.25, таблица 4, опыты 1 и 2). Вышеуказанный процесс привел к образованию простого диэтил-1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилата (**40a**), ранее неизвестного в литературе.

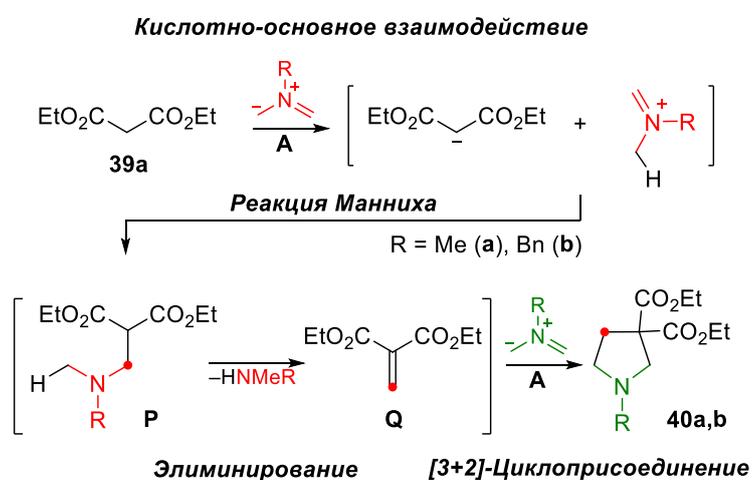


Схема 2.25

Использование малоната **39a** и избытка спиро[антрацен-оксазолидина] **31a** в микроволновом реакторе при температуре 210 °С в течение 45 мин привело к образованию продукта **40a** (таблица 4, опыты 3 и 4). Попытки провести реакцию при более низких температурах (кипячение с обратным холодильником в *o*-ксилоле или толуоле), в том числе с добавлением кислоты или основания в качестве потенциальных катализаторов, не увенчались успехом (опыты 5–8). Однако было обнаружено, что реакцию со спирооксазолидином **31a** можно проводить без микроволнового реактора путем

нагревания реагентов в *N*-метилпирролидоне при 210 °С, но выход продукта составлял только 25% (опыт 9).

Таблица 4. Реакция *N*-алкилазаметин-илида с диэтил малонатом **39a**

Номер опыта	Условия реакции	Выход (%)
1	<b>7a</b> (1.5 экв.), CH <sub>2</sub> O (2.3 экв.), ДМФА/ <i>o</i> -ксилол (1:1), кипячение, 2 ч	37
2	<b>7a</b> (3 экв.), CH <sub>2</sub> O (5 экв.), ДМФА/ <i>o</i> -ксилол (1:1), кипячение, 2 ч	38
3	<b>31a</b> (2.5 экв.), <i>o</i> -ксилол, MW, 210 °С, 90 мин	50
4	<b>31a</b> (2.3 экв.), <i>o</i> -ксилол, MW, 210 °С, 45 мин	64
5	<b>31a</b> (2.3 экв.), <i>o</i> -ксилол, кипячение, 144 °С, 2 ч	— <sup>a</sup>
6	<b>31a</b> (2.3 экв.), <i>o</i> -ксилол, кипячение, 144 °С, 5 ч	— <sup>a</sup>
7	<b>31a</b> (2.3 экв.), PhCO <sub>2</sub> H (0.1 экв.), толуол, кипячение, 5 ч	— <sup>b</sup>
8	<b>31a</b> (1.1 экв.), <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.), толуол, кипячение, 2 ч	— <sup>b</sup>
9	<b>31a</b> (2.5 экв.), <i>N</i> -метилпирролидон, 210 °С, 45 мин	25
10	<b>9</b> (2.5 экв.), LiF (4 экв.), ДМФА, MW, 210 °С, 45 мин	47

<sup>a</sup>Смесь продукта **40a** и исходного оксазолидина **31a** 1:1, определенная по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии. <sup>b</sup>Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР, основным продуктом в реакционной смеси был исходный оксазолидин **31a**. <sup>c</sup> По сравнению с синтезом продукта **40a** (опыты 1-4,9) продукт **40b** нуждался в очистке колоночной хроматографией.

Нам также удалось осуществить этот домино-процесс, используя *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (**9**) в качестве предшественника нестабилизированного азометин-илида **A** (R = Vn) в присутствии LiF в микроволновой печи при 210 °С в течение 45 мин. Однако пирролидин **40b** образовывался в виде смеси с побочными бензиламинами и, в отличие от **40a**, был выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 47% (таблица 1, опыт 10; схема 2.26).

На следующем этапе нашего исследования мы осуществили реакцию спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** с другими метиленактивными соединениями **39** (схема 2.26). Как и ожидалось, диметил-1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (**40c**) образовывался с хорошим выходом. Интересно, что этилбензоилацетат **39d** привел к пирролидину **40d** в смеси с дебензоилированным продуктом **40'd**, количество которого зависело от продолжительности реакции (схема 2.27). Скорее всего, нуклеофильный диметиламин, выделяющийся из основания Манниха, или следы воды в реакционной смеси, атаковали бензоильную группу основного продукта **40d**. Последующая реакция ретро-Кляйзена приводила к 3-этоксикарбонилпирролидину **40'd**. Чистый пирролидин **40d** был выделен колоночной хроматографией с выходом 52%.

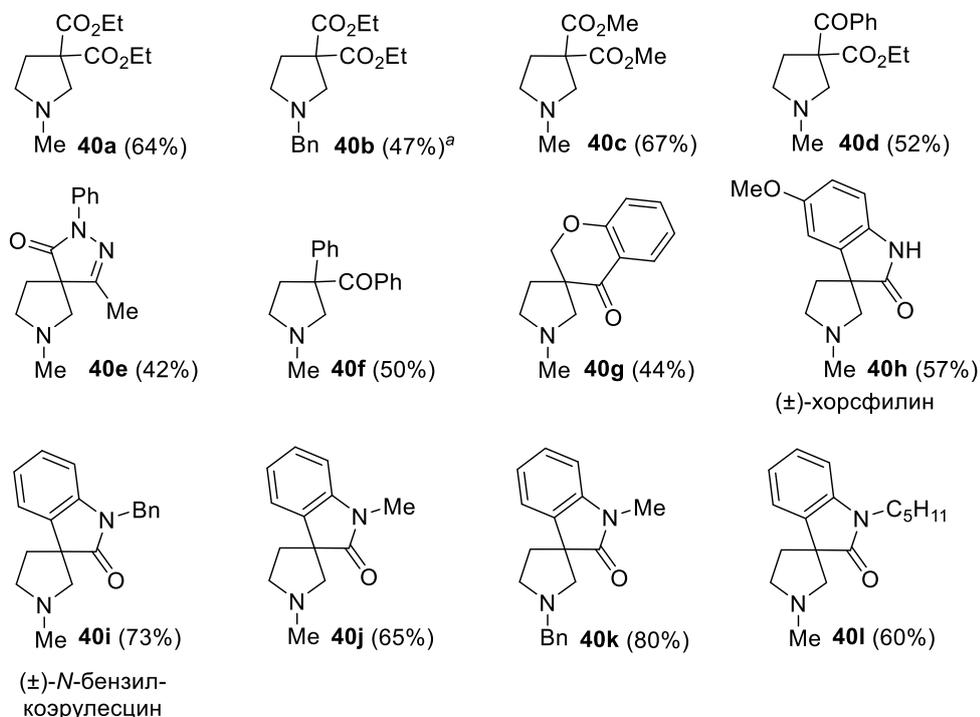
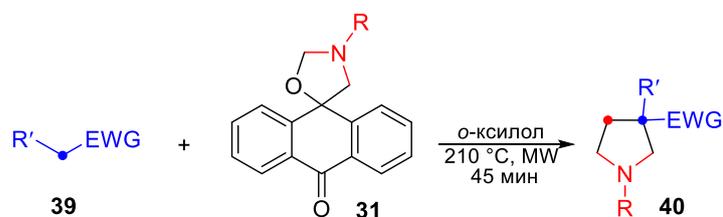


Схема 2.26

<sup>a</sup>В качестве прекурсора азометин-ирида был использован силиламин 9

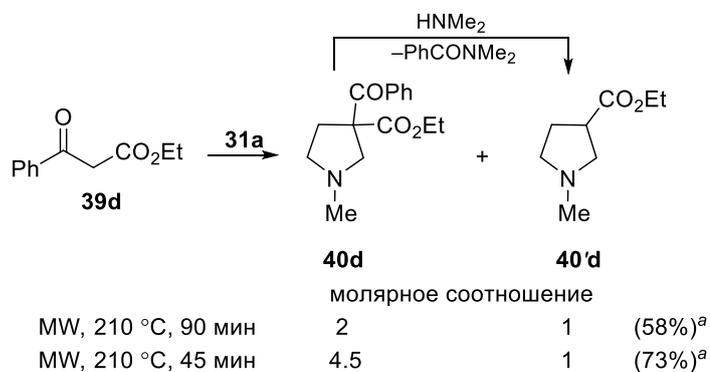


Схема 2.27

<sup>a</sup>Приведен выход смесей продуктов 40d и 40'd

5-Метил-2-фенилпиразол-3-он, содержащий иминогруппу в качестве второй активирующей группы, также реагировал с оксазолидином **31a**, давая спиропиirroлидин **40e** с умеренным выходом. Бензилфенилкетон, содержащий активирующие карбонильную и фенильные группы, позволил выделить пиirroлидин **40f** с выходом 50%. Кроме того, хроман-4-он, имеющий только одну активирующую кетогруппу, также реагировал с оксазолидином **31a** и привел к образованию спироконденсированного пиirroлидина **40g**. В то же время реакции **31a** с метилфенилацетатом, а также с фенилацетонитрилом, не были

успешными. Таким образом, субстраты с конформационно подвижными и слабо-активирующими группами не подходят для этого процесса.

Особый интерес представляет исследование реакции между спирооксазолидинами **31** и индолин-2-онами, которая может привести к образованию оксиндольных алкалоидов, коэрулесцина и хорсфилина **40h** (схема 2.26). Последний был выделен из растения *Horsfieldia superba* и привлек значительное внимание научного сообщества в качестве обезболивающего лекарственного соединения [119,246]. Мы обнаружили, что незамещенный индолин-2-он реагирует со спиро[антрацен-оксазолидином] **31a** с образованием трудно очищаемого коэрулесцина с низким выходом. Причиной этого, по-видимому, является конкурентный кислотный амидный фрагмент. Тем не менее 5-метоксииндолин-2-он легко реагировал с азометин-илидом благодаря присутствию в его структуре одного электронодонорного заместителя в *para*-положении относительно 1-NH, что, по-видимому, снижает его кислотность. В результате ( $\pm$ )-хорсфилин **40h** был получен с выходом 57%. 1-Замещенные индолин-2-оны плавно реагировали с предшественниками азометин-илидов **31** с образованием спирооксиндолов **40i-1** с выходом от хорошего до высокого (60–80%). Принимая во внимание тот факт, что эффективный метод дебензилирования **40i** известен в литературе (выход 83%) [247], данный двухэтапный подход к синтезу коэрулесцина довольно привлекателен.

К сожалению, попытка вовлечь в этот процесс конформационно свободный кетон, такой как ацетофенон, не увенчалась успехом. Реакции со способными к самоконденсации кислотными соединениями (ацетилацетон, индан-1,3-дион, диэтил 3-кетоглутарат, малонитрил), приводили в основном к сложной смеси продуктов. В целом, можно сделать вывод, что для описываемого процесса достаточно только одной кетогруппы в конформационно закрепленном метиленактивном соединении или двух электроноакцепторных групп в конформационно свободном субстрате. Несмотря на эти ограничения, очевидно, что обнаруженная домино-реакция может быть осуществлена на широком ряде  $\text{CH}_2$ -кислотных соединений. Таким образом, разработанная азометин-илидная методология для синтеза спироциклических систем в одну стадию обеспечивает эффективный и прямой доступ к различным спиропирролидинам, трудно синтезируемым другими способами.

Ввиду того, что вероятным промежуточным звеном этого домино-процесса является нестабильное основание Манниха **P** (схема 2.25), мы решили выделить его с использованием замещенных  $\text{CH}$ -кислотных субстратов, которые не способны элиминировать диметиламин. С этой целью нами была проведена реакция спиро[антрацен-оксазолидина] **31a** с диэтиловым эфиром *S*-бензилмалоновой кислоты **41a**

(схема 2.28). Действительно, ранее найденные условия для пирролидинирования СН<sub>2</sub>-кислотных соединений (2.3 экв. оксазолидина **31a**, нагревание при 210 °С) привели к внедрению азометин-ида в С–Н связь.

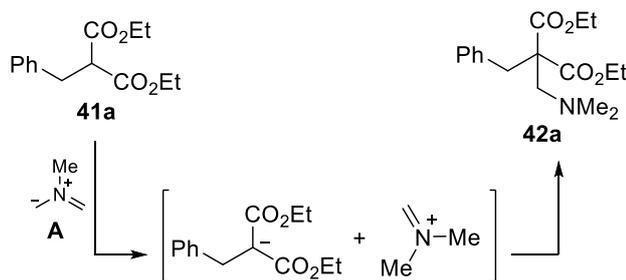


Схема 2.28

Однако полученный продукт **42a** находился в смеси с исходным спиро[антрацен-оксазолидином] **31a** (таблица 5, опыты 1 и 2). В то же время простая модификация условий реакции, состоящая в использовании 1.5 экв. исходного бензилмалоната, позволила выделить чистое основание Манниха **42a** с выходом 65% (опыт 3). Нестабилизированный азометин-илид **A**, полученный *in situ* из саркозина (**7a**) и формальдегида, также реагировал с диэтилбензилмалонатом **41a** с образованием аддукта Манниха **42a**, но со значительно более низким выходом (опыт 4).

Таблица 5. Реакция бензилмалоната со спирооксазолидином **31a**

Номер опыта	Условия реакции	Выход (%) <b>42a</b>
1	<b>31a</b> (2.3 экв.), <i>o</i> -ксилол, MW, 210 °С, 45 мин	– <sup>a</sup>
2	<b>31a</b> (1.4 экв.), <i>o</i> -ксилол, MW, 210 °С, 60 мин	67 <sup>b</sup>
3	<b>31a</b> (1.0 экв.), <b>41a</b> (1.5 экв.), <i>o</i> -ксилол, MW, 210 °С, 45 мин	65 <sup>c</sup>
4	саркозин ( <b>7a</b> ) (1.5 экв.), параформальдегид (2.25 экв.), ДМФА/ <i>o</i> -ксилол (1:1), кипячение, 2 ч	22

<sup>a</sup>Смесь продукта **42a** и исходного оксазолидина **31a** 2:1 (определено по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии). <sup>b</sup>Продукт **42a** был загрязнен сложноотделимым исходным оксазолидином **31a**. <sup>c</sup>Выход рассчитан основываясь на исходном оксазолидине **31a**.

Учитывая полученные результаты, мы провели подобную реакцию на ряде других СН-кислотных соединений **41** и соответствующие амины **42b–d** были успешно синтезированы с выходами 59–84% (схема 2.29, выход рассчитан по исходному оксазолидину **31a**). Обнаруженная реакция диметиламинометилирования является необычной модификацией реакции Манниха и спирооксазолидин **31a** можно рассматривать в качестве основного аналога соли Эшенмозера.

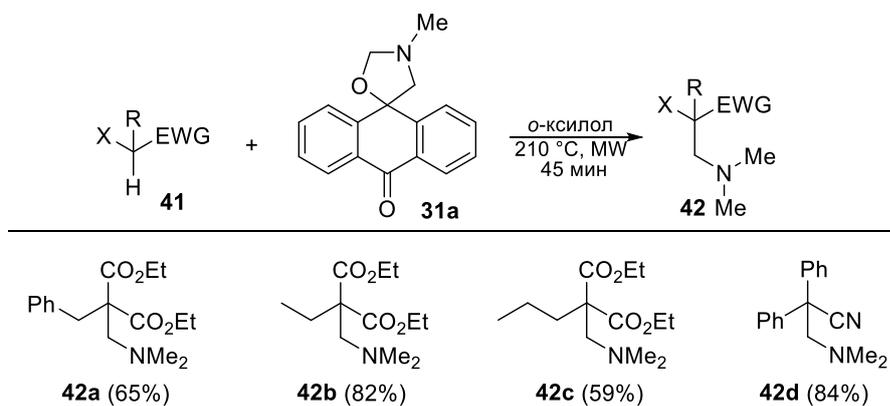


Схема 2.29

Таким образом, реакции СН-кислотных соединений с нестабилизированными азометин-идами в зависимости от количества реакционноспособных атомов водорода либо останавливаются на стадии образования основания Манниха, либо протекают по пути домино-процесса, что приводит к образованию пирролидинового цикла. В первом случае *N*-алкилазометин-иды протонируются и реагируют как иминиевые катионы Манниха, а во втором – действуют как синтетический эквивалент формальдегида и как 1,3-диполь. Применение напряженных спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** было особенно эффективным в этих реакциях, что позволило значительно расширить синтетические возможности нестабилизированных азометин-идов. Обнаруженный подход, позволяющий в одну стадию осуществить пирролидинирование метиленактивного субстрата, особенно важен в свете нового пути к биологически активным спирооксиндольным алкалоидам и родственным 3,3-дизамещенным пирролидинам.

## 2.5 Реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с циклопропанами

В продолжение изучения реакционной способности спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** представляло интерес выяснить, как они поведут себя в реакциях с донорно-акцепторными (ДА) циклопропанами **43** [248–250]. Последние тоже являются напряженными системами и, как первые, способны образовывать 1,3-диполи [251–255]. В связи с этим изначально можно было предположить, что такое взаимодействие должно пойти по пути формального [3+3]-циклоприсоединения с образованием замещенных пиперидинов **44** (схема 2.30). В качестве модельного эксперимента мы провели реакцию спирооксазолидина **31a** с диэтил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилатом (**43a**) в *o*-ксилоле при микроволновом облучении (210 °С, 80 мин, таблица 6, опыт 1). В этих условиях реакция не прошла, однако при добавлении эфирата бромиды магния (1 экв.

MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, *o*-ксилол, кипячение, 144 °С, 3.5 ч, опыт 2) реагенты **31a** и **43a** прореагировали и привели не к ожидаемому пиперидину **44**, а к пирролидину **45a**.

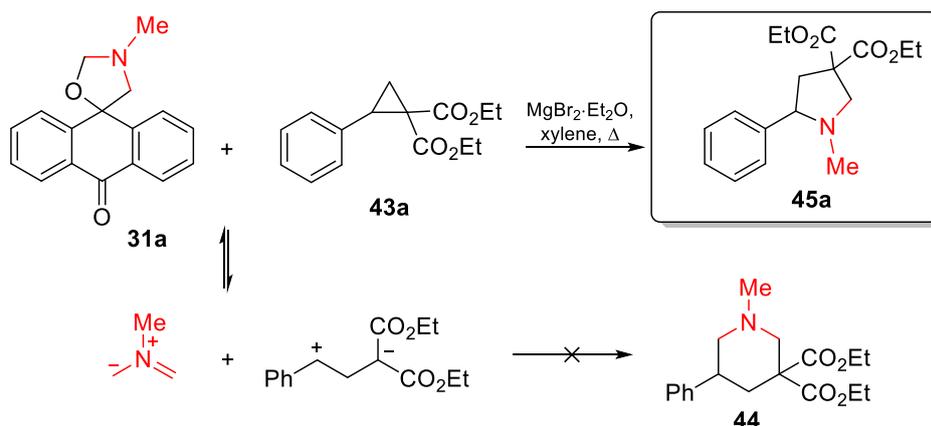


Схема 2.30

Наилучший результат с точки зрения выхода и простоты выделения был достигнут при нагревании реагентов в течение 1 ч в микроволновом реакторе при 200 °С в присутствии MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (таблица 6, опыт 3). В аналогичных условиях мы также осуществили синтез 5-(3-метоксифенил)пирролидина **45b** с выходом 54% (схема 2.31).

Таблица 6. Реакция 2-фенилциклопропана **43a** со спирооксазолидином **31a**

Номер опыта	Условия реакции	Выход <b>45a</b> <sup>a</sup>
1	1.3 экв. <b>31a</b> , <i>o</i> -ксилол, 210 °С, 80 мин	0% <sup>b</sup>
2	1.5 экв. <b>31a</b> , <i>o</i> -ксилол, 1.0 экв. MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O, кипячение, 3.5 ч	39% <sup>c</sup>
3	1.7 экв. <b>31a</b> , <i>o</i> -ксилол, 1.0 экв. MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 200 °С, 1 ч	37%

<sup>a</sup> Выходы рассчитаны основываясь на исходном циклопропане. <sup>b</sup> Смесь исходных веществ. <sup>c</sup> Загрязнен, очистить сложно. <sup>d</sup> Основной компонент – исходный циклопропан.

Принимая во внимание тот факт, что реакция циклопропана с донорным 4-метоксифенильным заместителем должна идти легче, мы оптимизировали условия, понизив температуру реакции до температуры кипения *o*-ксилола, и получили чистый продукт **45c** (таблица 7). Найденные условия для донорных субстратов позволили впервые получить ряд замещенных 5-арилпирролидинов **45d–f** (схема 2.31).

Таблица 7. Реакция 2-(*n*-метоксифенил)циклопропана **43c** с оксазолидином **31a**

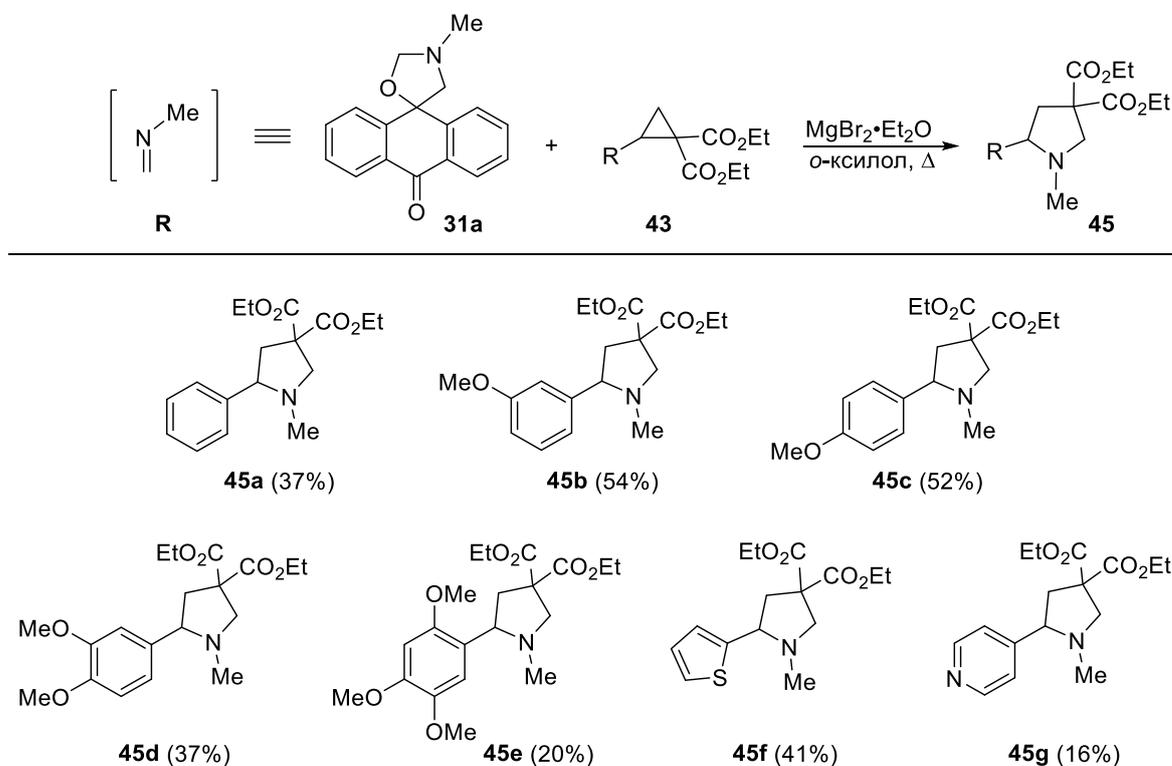
Номер опыта	Условия реакции	Выход <b>45c</b> <sup>a</sup>
1	1.7 экв. <b>31a</b> , <i>o</i> -ксилол, 1 экв. MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 190 °С, 1 ч	44%
2	1.35 экв. <b>31a</b> , <i>o</i> -ксилол, 1 экв. MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 100 °С, 1 ч	– <sup>b</sup>
3	1.5 экв. <b>31a</b> , <i>o</i> -ксилол, 1 экв. MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O, кипячение, 3.5 ч	52%

<sup>a</sup> Выходы рассчитаны основываясь на исходном циклопропане **43c**.

<sup>b</sup> Была получена смесь **31a**, **45c**, **43c**.

Представляло интерес выяснить, возможно ли использовать в данной реакции другие прекурсоры азометин-илидов, например, *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин **9**? Однако все попытки провести взаимодействие

последнего с ДА-циклопропаном **43a** ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , *o*-ксилол при 200 °С, 1 ч; либо LiF, ДМФА, кипячение, 10 ч) не увенчались успехом и привели к сложной смеси продуктов. Важно отметить, что и простой оксазолидин, 3-метил-5-фенилоксазолидин (**33a**), не реагирует с циклопропаном **43a** (*o*-ксилол, 1 экв.  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 200 °С, 1 ч). В этом случае был выделен лишь загрязненный исходный **43a**.



Условия реакции: **45a,b**: 200 °С, MW, 1 ч; **45c-f**: кипячение, 3.5 ч; **45g**: 215 °С, MW, 2 ч.

В целом, спиро[антрацен-оксазолидин] **31a** в реакции с циклопропанами **43** повел себя как синтетический эквивалент *N*-метилметанимина **R**, а все полученные нами 2-арилпирролидины **45** ранее известны не были.

В развитие тематики реакций донорно-акцепторных циклопропанов со спиро[антрацен-оксазолидинами] в синтезе пирролидинов мы обратили внимание на другие циклопропаны, такие как спиро[оксиндол-3,3'-циклопропаны] **46** (схема 2.32), которые согласно литературным данным способны вступать в реакцию с иминами или 1,3,5-триазианами с образованием пирролидинов [256–261]. Было обнаружено, что ранее разработанные условия для ДА циклопропанов **43** (*o*-ксилол,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , кипячение, 3.5 ч) оказались неподходящими (схема 2.32, таблица 8, опыт 1). После оптимизации условий реакции было выяснено, что оптимальными условиями являются нагревание реагентов в 1,4-диоксане с  $\text{MgI}_2$  (0.5 экв.) в микроволновом реакторе при 190 °С в течение 1 ч, что позволило выделить желаемый *N*-бензилкоэрулесцин (**40i**) с выходом 58% (опыт 9). Попытки использовать другие растворители или кислоты Льюиса не улучшили выход

(опыты 5, 6, 7, 8). Далее мы синтезировали ряд оксиндолпирролидинов **40i,j,l-o** по реакции *N*-замещенных спиро[циклопропан-оксиндолов] **46** со спиро[антрацен-оксазолидином] **31a** с выходами 42–65% (схема 2.32).

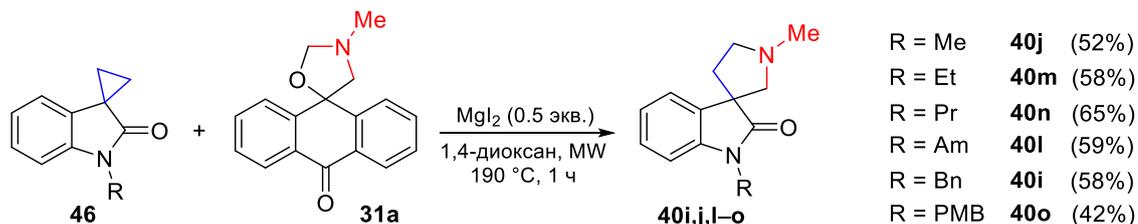


Схема 2.32

Таблица 8. Реакция оксиндолциклопропана **46a** со спирооксазолидином **31a**

Номер опыта	Условия реакции	Растворитель	Кислота Льюиса (экв.)	Выход <b>40i</b> (%) <sup>b</sup>
1	<b>31a</b> (1.7 экв.), кипячение, 4 ч	<i>o</i> -ксилол	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	— <sup>c</sup>
2	<b>31a</b> (2.25 экв.), MW, 210 °C, 2 ч	<i>o</i> -ксилол	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	25 <sup>d</sup>
3	<b>31a</b> (1.1 экв.), MW, 120 °C, 30 мин	ТГФ	MgI <sub>2</sub> (0.1)	исходный <b>46a</b>
4	<b>31a</b> (1.3 экв.), MW, 170 °C, 1 ч	1,4-диоксан	MgI <sub>2</sub> (0.2)	29 <sup>d</sup>
5	<b>31a</b> (1.45 экв.), MW, 210 °C, 1 ч	ДМФА	MgI <sub>2</sub> (0.2)	27 <sup>d</sup>
6	<b>31a</b> (1.2 экв.), MW, 150 °C, 15 мин	ТГФ	BBr <sub>3</sub> (1.0)	— <sup>c</sup>
7	<b>31a</b> (1.3 экв.), MW, 170 °C, 1 ч	ТГФ	MgBr <sub>2</sub> (0.2)	30 <sup>d</sup>
8	<b>31a</b> (1.2 экв.), MW, 170 °C, 1 ч	1,4-диоксан	MgBr <sub>2</sub> (1.1)	27
9	<b>31a</b> (1.45 экв.), MW, 190 °C, 1 ч	1,4-диоксан	MgI <sub>2</sub> (0.5)	58

<sup>a</sup>Реакции были осуществлены на 0.8 ммоль. <sup>b</sup>Выходы продукта **40i** основаны на исходном циклопропане **46a**.

<sup>c</sup>Сложная смесь продуктов. <sup>d</sup>Приведен ЯМР выход, продукт был загрязнен исходным оксазолидином **31a**.

Интересно, что реакция *N*-бензилспиро[антрацен-оксазолидина] **31b** привела к неожиданному результату: нагревание **31b** с 1-метилспиро[циклопропан-индолин-2-оном] (**46**, R = Me) с использованием ранее разработанных условий привело к образованию смеси *N*-бензил- и *N*-метил[пирролидин-оксиндолов] **40k** и **40j** в соотношении 1.7:1 согласно данным ЯМР (схема 2.33). Последующая хроматографическая очистка позволила выделить *N*-бензилпирролидин **40k** и *N*-метилпирролидин **40j** с выходами 35% и 20% соответственно. Тот же результат был получен в реакциях *N*-этил- и *N*-пропилзамещенных спиро[циклопропан-3,3'-оксиндолов] (схема 2.33).

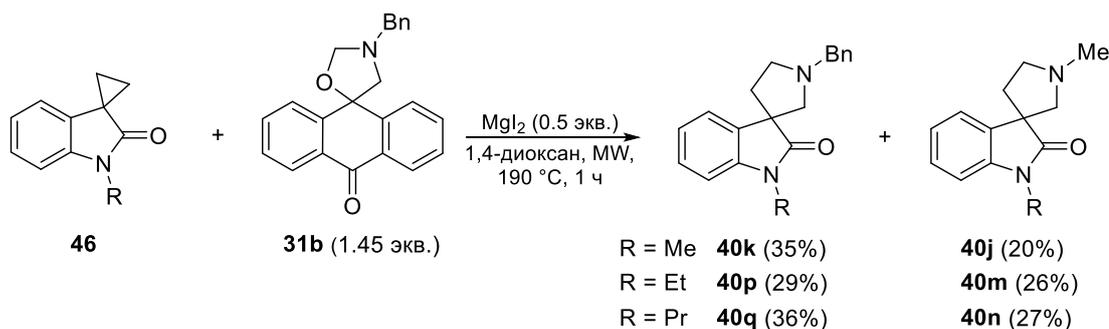


Схема 2.33

Стоит отметить, что реакция ДА циклопропана **43b** с *N*-бензилспиро[антрацен-оксазолидином] **31b** привела к аналогичному результату (схема 2.34), при этом *N*-метилпирролидин **45b** преобладал над *N*-бензильным соединением **45h** (молярное соотношение **45b:45h** = 3 : 1 согласно данным ЯМР).

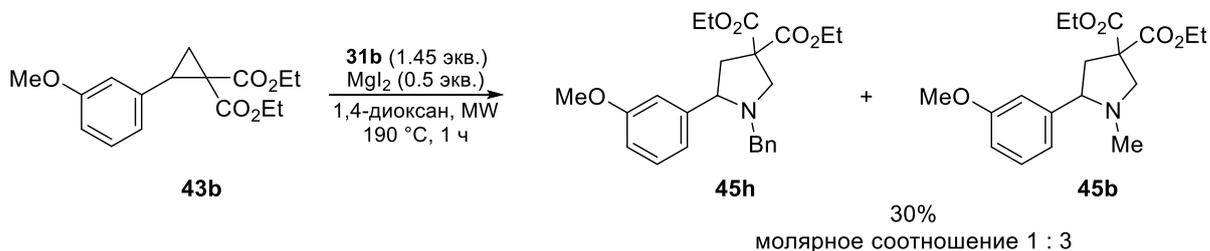


Схема 2.34

Таким образом, реакция спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** с циклопропанами, в том числе и с донорно-акцепторными, значительно отличается от известных реакций иминов и триазинов [262–264]. Предположительно, оксазолидин **31b** первоначально подвергается цикловерсии с образованием нестабилизированного азометин-илида **A** (схема 2.35). Затем илид **A** протонируется следами воды в реакционной смеси, и иминиевый катион **S** реагирует с енолятом **T**. Последующая внутримолекулярная циклизация промежуточного соединения **U** приводит к четвертичному аммониевому основанию **V**. Последний обладает бензильным фрагментом, и, по-видимому, имеет место конкуренция между dealкилированием Me и Bn групп. В результате образуется смесь метил и бензил пирролидинов, когда исходным соединением является *N*-бензилспиро[антрацен-оксазолидин] **31b**. Очевидно, что *N*-метилспиро[антрацен-9,5'-оксазолидин] **31a** реагирует по тому же пути, однако в результате получается единственный продукт – *N*-метилпирролидин.

Такая гипотеза согласуется с недавно обнаруженным нами фактом неселективного dealкилирования *N*-бензил-*N*-метиламмониевых солей [265]. Чтобы проверить это предположение, мы получили четвертичную соль **47** из метилпирролидина **40j** и бензилхлорида (схема 2.35). Нагревание этой соли в ДМФА при 190 °C в течение 30 мин привело к образованию смеси **40k** и **40j** в соотношении 2:1 (согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР). Этот результат хорошо согласуется с реакцией 1-метилспиро[циклопропан-3,3'-индолин-2-она] (**46**, R = Me) и спирооксазолидина **31b** (схема 2.33). Дополнительным фактом, подтверждающим предложенный механизм, является реакция спиро[антрацен-оксазолидинов] **31** с СН-кислотными соединениями и их участие в реакции Манниха (схемы 2.25 и 2.29), что свидетельствует о формировании иминиевого катиона **S** и его дальнейшей реакции Манниха с раскрытой формой циклопропана.

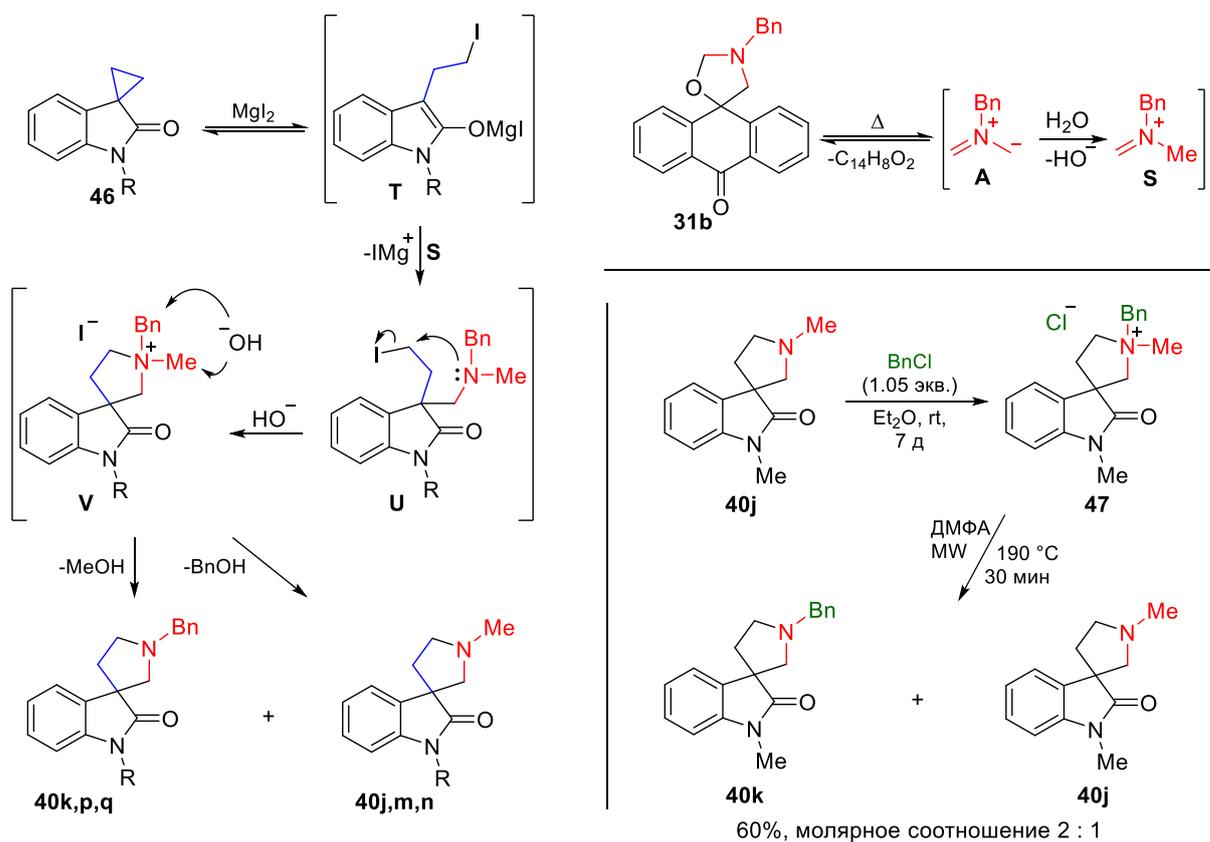


Схема 2.35

Реакция спиро[антрацен-оксазолидинов] с циклопропанами, с одной стороны, является необычным примером реакции оксазолидина, в которой от исходного реагента в построении молекулы продукта формально участвуют лишь два атома. С другой стороны, данные реакции подтверждают основное свойство спирооксазолидинов **31** – способность реагировать в качестве генераторов нестабилизированных азометин-илидов.

Интересно, что использование спиро[антрацен-оксазолидина] **31** открывает путь к спиро[пирролидин-3,3'-оксиндолам] **40h–q**, как из метиленактивных соединений **39**, так и из циклопропанов **46**. Например, ( $\pm$ )-*N*-бензилкоэрулесцин **40i** был нами получен двумя разными реакциями со сравнимыми выходами из спирооксазолидина **31a** (схема 2.36).

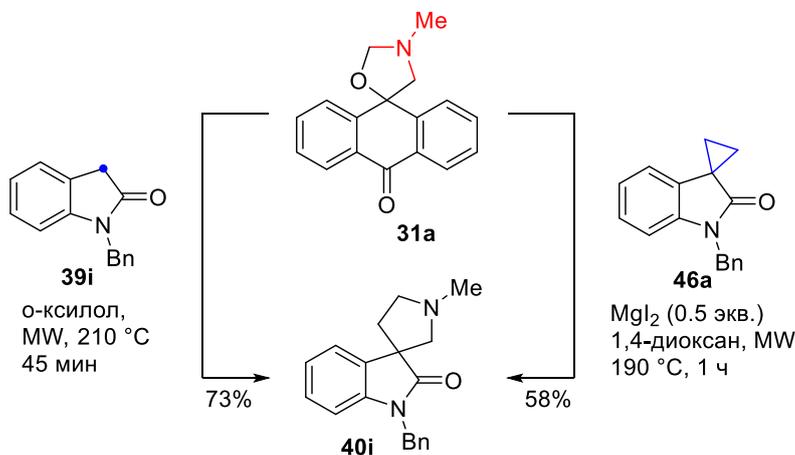


Схема 2.36

Таким образом, спиро[антрацен-оксазолидины] **31** имеют особенность приводить к образованию пирролидинового кольца в реакциях с различными по своей природе субстратами: метиленактивными соединениями, алкенами и циклопропанами (схема 2.37). При этом в реакциях участвуют один, два или три атома исходного субстрата соответственно, а реакционным интермедиатом всегда выступает нестабилизированный азометин-илид **A**. Данные факты делают спиро[антрацен-оксазолидины] **31** уникальными реагентами для синтеза различных замещенных пирролидинов.

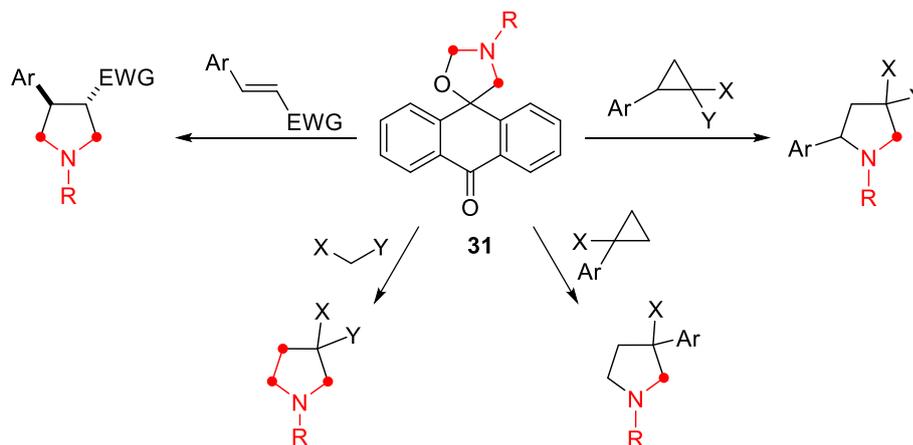


Схема 2.37

Применение реакций нестабилизированных азометин-илидов с карбонильными соединениями и последующие модификации их циклоаддуктов, а также генерация этих илидов из спиро[антрацен-оксазолидинов], позволили нам использовать азометин-илиды **A** не только в качестве 1,3-диполей, но и как синтетические эквиваленты аминотетильного аниона **B**, иминиевого катиона **S**, имина формальдегида **R** и самого формальдегида (схема 2.38).

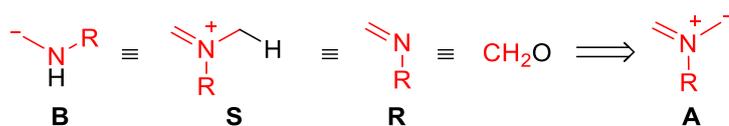


Схема 2.38

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ\*

Все растворители были высушены и перегнаны согласно стандартным процедурам. Исходные соединения были приобретены из коммерчески доступных источников или синтезированы согласно стандартным процедурам. Колоночная хроматография осуществлялась с использованием силикагеля (40–63  $\mu\text{m}$ , ASTM). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (рабочие частоты 400, 376 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance-500 (рабочие частоты 500, 471 и 126 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-}d_6$ , внутренние стандарты: ТМС для ЯМР  $^1\text{H}$  и сигнал растворителя для ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-}d_6$ , 77.16 и 39.52 м.д. соответственно). Масс-спектры высокого разрешения были записаны с использованием TOF ESI масс-спектрометра. Температуры плавления определены на приборе «Stuart SMP30».

**Методика А. [3+2]-Циклоприсоединение нестабилизированного азометин-илида, генерированного из *N*-замещенного глицина **7** и формальдегида.** При перемешивании кипят смесь диполярфила (1.0 ммоль), мелкорастертого саркозина **7a** (107 мг, 1.2 ммоль) и параформа (54 мг, 1.8 ммоль  $\text{CH}_2\text{O}$ ) в 8 мл сухого PhH в колбе с насадкой Дина–Старка и обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, взвесь отфильтровывают и растворитель отгоняют на роторном испарителе при пониженном давлении, что приводит к циклоаддукту. Для реакции с *N*-бензилглицином (**7b**) (190 мг, 1.15 ммоль) используют аналогичные условия.

**Методика Б. Реакция [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированного азометин-илида из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) с TFA.** К охлажденной до 0 °С смеси соответствующего диполярфила (1.0 ммоль) и  $(\text{MeOCH}_2)(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{NBn}$  **9** (249 мг, 1.05 ммоль) в 3 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прикапывают раствор трифторуксусной кислоты (6 мг, 0.05 ммоль) в 1 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 ч. Раствор промывают концентрированным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе, что приводит к циклоаддукту.

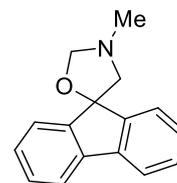
**Методика В. Реакция [3+2]-циклоприсоединения нестабилизированного азометин-илида из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) с LiF в ДМФА.** Смесь диполярфила (1.0 ммоль),  $(\text{MeOCH}_2)(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{NBn}$  **9** (593 мг, 2.5 ммоль) и LiF (78 мг, 3.0 ммоль) кипят в сухом ДМФА (5 мл) с обратным холодильником при перемешивании в течение 5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры,

---

\*Нумерация соединений соответствует разделу 2.

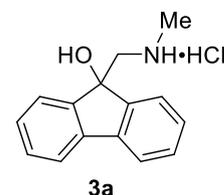
разбавляют H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагируют Et<sub>2</sub>O (2×10 мл). Раствор сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении, что приводит к циклоаддукту.

**3'-Метилспиро[флуорен-9,5'-оксазолидин] (8a)** получают по методике А и перекристаллизовывают из петролейного эфира. Светло-желтые кристаллы, выход 61%, т.пл. 72–73 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.59 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ar), 7.34 (т.д, *J* = 7.4, 1.2 Гц, 2H, Ar), 7.28 (т.д, *J* = 7.5, 1.2 Гц, 2H, Ar), 4.65 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>N), 3.21 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (с, 3H, MeN). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, гидрохлорид) δ 12.89 (уш.с, 1H, NH<sup>+</sup>), 8.25–7.90 (м, 2H, Ar), 7.80 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.48 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.38 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 5.57–5.33 (м, 1H, 2'-CHH), 5.12–4.90 (м, 1H, 2'-CHH), 4.32–4.07 (м, 1H, 3'-CHH), 3.87–3.67 (м, 1H, 3'-CHH), 3.08 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.6, 139.9, 129.2, 128.1, 124.6, 119.9, 89.9 (OCH<sub>2</sub>N), 88.8 (C<sub>бензильный</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (Me). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO·HCl: C, 70.20; H, 5.89; N, 5.12. Найдено: C, 69.97; H, 5.88; N, 5.12.

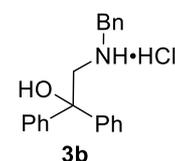


**Методика Г. Гидролиза 5-арилоксазолидинов 8 и получение 2-алкиламино-1-арилэтанола 3.** 5-Арилоксазолидин 8 (1.0 ммоль) получают по методике А, растворяют в *n*-BuOH (5 мл) и добавляют 37% HCl (0.11 мл, 1.3 ммоль). Смесь нагревают в течение 1.5 ч при температуре 90 °С на масляной бане при перемешивании. Растворитель упаривают при пониженном давлении и получают гидрохлорид соответствующего 2-аминоэтанола.

**9-(Метиламинометил)-9H-флуорен-9-ол гидрохлорид (3a)** получают по методике Г из флуоренона и отмывают горячим ацетоном. Белый порошок, выход 83%, т.пл. 228–229 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.86 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.68 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.58 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.49 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 3.67 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.68 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 146.3, 142.3, 133.4, 131.4, 126.6, 123.7, 81.1 (C<sub>бензильный</sub>), 58.5 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (Me). Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO·HCl: C, 68.83; H, 6.16; N, 5.35. Найдено: C, 68.47; H, 6.21; N, 5.37.

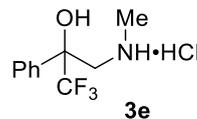


**2-Бензиламино-1,1-дифенилэтанол гидрохлорид (3b).** 5,5-Дифенил-3-бензилоксазолидин, полученный из бензофенона по методике В, растворяют в *n*-BuOH (5 мл), обрабатывают 37% HCl (0.17 мл, 2.0 ммоль) и нагревают в течение 1.5 ч при температуре 90 °С на масляной бане при перемешивании. Растворитель упаривают при пониженном давлении и получают гидрохлорид 1,1-дифенилэтаноламина 3b. Продукт отмывают горячим ацетоном и затем холодной водой. Белый порошок, выход 116 мг (34%), т.пл. 246–249 °С (лит. [266]). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 7.55–7.52 (м, 2H, Ph), 7.44–7.40 (м, 7H,

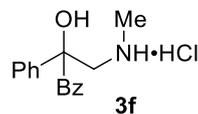


Ph), 7.34 (т,  $J = 7.7$  Гц, 4H, Ph), 7.26 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H, Ph), 6.67 (с, 1H, OH), 4.10 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.68 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

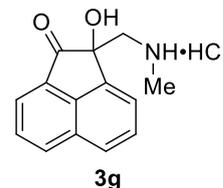
**1,1,1-Трифтор-3-(метиламино)-2-фенилпропан-2-ол гидрохлорид (3e)** получают по методике Г из фенил(трифторметил)кетона и отмывают горячим ацетоном. Белый порошок, выход 70%, т.пл. 232–235 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.70–7.66 (м, 2H, Ph), 7.59–7.54 (м, 3H, Ph), 3.82 (AB система,  $J = 13.4$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 135.7, 132.9, 132.0, 128.9, 127.1 (к,  $J = 285.7$  Гц, CF<sub>3</sub>), 77.5 (к,  $J = 29.4$  Гц, C<sub>бензильный</sub>), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (Me). Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO·HCl·0.25H<sub>2</sub>O: C, 46.17; H, 5.23; N, 5.38. Найдено: C, 46.04; H, 5.02; N, 5.46.



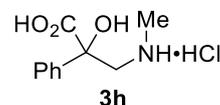
**2-Гидрокси-3-метиламино-1,2-дифенилпропан-1-он гидрохлорид (3f)** получают по методике Г из бензила и отмывают горячим ацетоном. Белый порошок, выход 86%, т.пл. 221–223 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.90 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H, Ph), 7.63–7.46 (м, 6H, Ph), 7.41 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H, Ph), 3.75 (AB система,  $J = 13.3$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 202.7 (CO), 139.2, 136.8, 135.7, 132.9, 132.4, 132.1, 131.2, 127.6, 82.7 (C<sub>бензильный</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (Me). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl: C, 65.86; H, 6.22; N, 4.80. Найдено: C, 65.60; H, 6.27; N, 4.81.



**2-Гидрокси-2-(метиламинометил)аценафтилен-1(2H)-он гидрохлорид (3g).** Промежуточный оксазолидин получают по методике А из аценафтенхинона, в качестве растворителя используя смесь сухих PhH и 1,4-диоксана (2:1). Гидрохлорид аминспирта **3g** растворяют в смеси *i*-PrOH и MeOH (2:1), медленно пропускают через слой силикагеля и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH/MeOH. Светло-коричневый порошок, выход 47%, т.пл. 178–180 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8.29 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H-8), 8.08–8.03 (м, 2H, Ar), 7.86–7.78 (м, 3H, Ar), 3.76 (д,  $J = 13.4$  Гц, 1H, CHH), 3.44 (д,  $J = 13.4$  Гц, 1H, CHH), 2.90 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 207.3 (CO), 143.8, 137.9, 136.5, 133.2, 131.7, 131.6, 131.3, 129.6, 126.3, 123.8, 78.5 (C<sub>бензильный</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (Me). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O: C, 59.68; H, 5.72; N, 4.97. Найдено: C, 60.02; H, 5.38; N, 5.16.



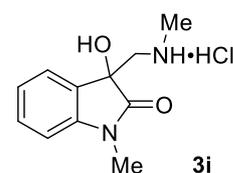
**2-Гидрокси-3-метиламино-2-фенилпропановая кислота гидрохлорид (3h).** Промежуточный оксазолидин получают по методике А из этил 2-оксо-2-фенилацетата и затем кипятят с обратным холодильником в *i*-PrOH (6 мл) с 37% HCl (1.3 ммоль) в течение 1.5 часов. Растворитель упаривают при



пониженном давлении и остаток растворяют в 6М HCl (6 мл) и нагревают при 90 °С на масляной бане в течение 3 часов при перемешивании. Растворители удаляют при пониженном давлении и сырой продукт отмывают горячим ацетоном. Белый порошок, выход 75%, т.пл. 191–194 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.62–7.59 (м, 2H, Ph), 7.53–7.44 (м, 3H, Ph), 3.78 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H, CHH), 3.63 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H, CHH), 2.74 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 177.2 (CO), 140.1, 132.0, 131.9, 127.7, 78.7 (C<sub>бензильный</sub>), 58.4 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (Me). Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·0.25H<sub>2</sub>O: С, 50.85; Н, 6.19; N, 5.93. Найдено: С, 50.90; Н, 6.46; N, 6.15.

**3-Гидрокси-1-метил-3-(метиламинометил)индолин-2-он гидрохлорид (3i)**

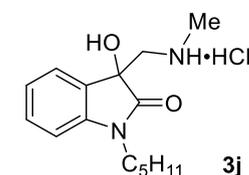
получают по общей методике из *N*-метилизатина и отмывают горячим ацетоном. Светло-бежевый порошок, выход 69%, т.пл. 190–192 °С (разл.), известно как основание [267]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.55–



7.49 (м, 2H, H-4, H-6), 7.27 (т.д, *J* = 7.7, 0.8 Гц, 1H, H-5), 7.15 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-7), 3.62 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, CHH), 3.36 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, CHH), 3.24 (с, 3H, MeN), 2.82 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 179.1 (CO), 145.4, 134.1, 129.2, 126.8, 126.5, 112.9, 74.9 (C<sub>бензильный</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (Me), 28.9 (Me). Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl: С, 54.44; Н, 6.23; N, 11.54. Найдено: С, 54.40; Н, 6.29; N, 11.30.

**3-Гидрокси-3-(метиламинометил)-1-пентилиндолин-2-он гидрохлорид (3j)**

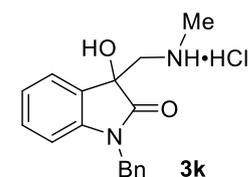
получают по общей методике из *N*-пентилизатина и перекристаллизовывают из смеси Me<sub>2</sub>CO/PhMe. Бежевый порошок, выход 78%, т.пл. 153–156 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.58–



7.51 (м, 2H, H-4, H-6), 7.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H-5), 7.20 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-7), 3.77 (AB-система, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.65 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, CHH), 3.36 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, CHH), 2.87 (с, 3H, MeN), 1.77–1.68 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.30 (м, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (т, *J* = 6.4 Гц, 3H, Me). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 178.8 (CO), 144.6, 133.9, 129.2, 126.6, 113.1, 74.6, 56.2, 42.8, 36.9, 30.9, 28.7, 24.3, 15.8. Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.1H<sub>2</sub>O: С, 59.93; Н, 7.78; N, 9.32. Найдено: С, 60.03; Н, 7.80; N, 9.24.

**1-Бензил-3-гидрокси-3-(метиламинометил)индолин-2-он**

**гидрохлорид (3k)** получают по общей методике из *N*-бензилизатина и отмывают горячим ацетоном. Бледно-серый порошок, выход 68%, т.пл. 203–205 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.55 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, H-



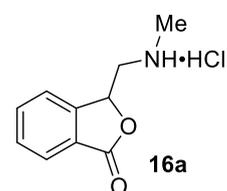
4), 7.44–7.35 (м, 6H, H-6, Ph), 7.25 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, H-5), 7.02 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, H-7), 5.06 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H, CHHPh), 4.93 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H, CHHPh), 3.67 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, CHH), 3.39 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, CHH), 2.87 (с, 3H, MeN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 179.2

(CO), 144.3, 137.6, 133.9, 131.7, 130.7, 129.9, 129.2, 127.0, 126.8, 113.5, 74.8, 56.3, 46.2, 37.0. Вычислено для  $C_{17}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ : C, 63.16; H, 6.08; N, 8.66. Найдено: C, 63.50; H, 6.00; N, 8.49.

**Общая методика перегруппировки 5-арилоксазолидинов 15 в замещенные лактоны 16a,b,e,f.** Сырой 5-арилоксазолидин (1.0 ммоль) получают по методике А (NHAlk = NHMe) или Б (NHAlk = NHBn) и затем обрабатывают 6М HCl (6 мл) и нагревают при 60–70 °С на глицериновой бане в течение 30 минут. Смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают Et<sub>2</sub>O (10 мл), водный раствор отделяют и упаривают при пониженном давлении с образованием твердого гидрохлорида (метиламино)метилфталида **16**, который отмывают кипящим ацетоном и сушат при температуре 60–70 °С.

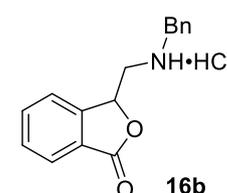
**3-((Метиламино)метил)изобензофуран-1(3H)-он гидрохлорид (16a).**

Промежуточный оксазолидин получают по методике А из метил 2-формилбензоата (**14a**). Белый порошок, выход 80%, т.пл. 238–239 °С (разл.), известно как основание [215,268]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.98 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, H-7), 7.89 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H-5), 7.76–7.69 (м, 2H, Ar), 6.03 (д,д, *J* = 8.6, 2.6 Гц, 1H, CH), 3.91 (д,д, *J* = 13.9, 2.6 Гц, 1H, CHN), 3.44 (д,д, *J* = 13.9, 8.6 Гц, 1H, CHN), 2.85 (с, 3H, MeN). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 178.0863. Найдено: 178.0864.



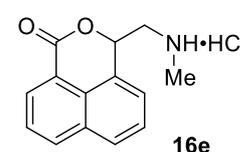
**3-((Бензиламино)метил)изобензофуран-1(3H)-он гидрохлорид (16b).**

Промежуточный оксазолидин получают по методике Б из метил 2-формилбензоата (**14a**). Белый порошок, выход 63%, т.пл. 243–244 °С (лит т.пл. 237–239 °С [269]). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.22 (уш.с, 1H, NHN), 9.77 (уш.с, 1H, NHN), 7.91 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, H-7), 7.85 (т,д, *J* = 7.5, 0.9 Гц, 1H, H-5), 7.79 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, H-4), 7.68 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, H-6), 7.62–7.57 (м, 2H, Ph), 7.47–7.40 (м, 3H, Ph), 6.14 (д,д, *J* = 9.5, 2.5 Гц, 1H, CH), 4.25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.88–3.79 (м, 1H, CHN), 3.21 (д,д, *J* = 13.5, 9.5 Гц, 1H, CHN). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 169.1 (C=O), 146.1, 134.7, 131.6, 130.3, 130.1, 129.0, 128.6, 125.31, 125.28, 123.1, 76.7 (C–O), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>).



**3-((Метиламино)метил)-1H,3H-бензо[de]изохромен-1-он гидрохлорид (16e).**

Промежуточный оксазолидин получают по методике А из метил 8-формил-1-нафтоата (**14e**). Белый порошок, выход 58%, т.пл. 221–223 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8.21–8.16 (м, 2H, Ar), 7.95 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, Ar), 7.63 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H, Ar), 6.24 (д,д, *J* = 9.1, 3.1 Гц, 1H, CH),



3.70 (д.д,  $J = 13.7$ , 3.1 Гц, 1H, CHH), 3.61 (д.д,  $J = 13.7$ , 9.1 Гц, 1H, CHH), 2.85 (с, 3H, MeN).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  167.6 (C=O), 137.8, 134.3, 132.4, 131.0, 129.6, 129.4, 129.3, 126.7, 126.3, 120.0, 79.5 (C–O), 56.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 (Me). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2)^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 228.1019. Найдено: 228.1022.

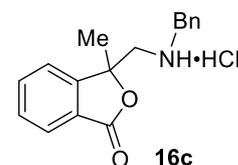
### 3-((Бензиламино)метил)-1*H*,3*H*-бензо[*de*]изохромен-1-он гидрохлорид (16f).

Промежуточный оксазолидин получают по методике Б из метил 8-формил-1-нафтоата (14е). Белый порошок, выход 40%, т.пл. 252–253 °С (разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  10.11 (уш.с, 1H, NHH), 9.66 (уш.с, 1H, NHH), 8.37 (д,  $J = 8.2$  Гц, Ar), 8.32 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H, Ar), 8.10 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, Ar), 7.80 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, Ar), 7.73 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, Ar), 7.68 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H, Ar), 7.64–7.57 (м, 2H, Ph), 7.48–7.40 (м, 3H, Ph), 6.56 (д.д,  $J = 9.0$ , 2.5 Гц, 1H, CH), 4.27 (AB-система,  $J = 13.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.68 (д,  $J = 13.2$  Гц, 1H, CHH), 3.63–3.53 (м, 1H, CHH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  161.9 (C=O), 134.1, 131.8, 131.7, 130.3, 129.0, 128.9, 128.6, 127.7, 127.1, 126.9, 126.8, 126.5, 123.6, 119.3, 76.4 (C–O), 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ). Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.76; H, 5.42; N, 4.07. Найдено: C, 69.59; H, 5.49; N, 4.07.



### 3-((Бензиламино)метил)-3-метилизобензофуран-1(3*H*)-он гидрохлорид (16с).

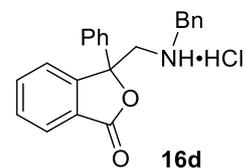
Промежуточный оксазолидин получают по методике В из метил 2-ацетилбензоата (14b), растворяют в MeOH (5 мл) и обрабатывают 10% KOH (56 мг, 1.0 ммоль). Раствор кипятят при 70 °С на водяной бане в течение 30 минут, растворители удаляют при пониженном давлении и добавляют  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Экстракция PhMe (2×10 мл) и упаривание водной фазы приводит к калиевой соли оксазолидина, которую обрабатывают *n*-BuOH (10 мл) и 37% HCl (0.25 мл, 3 ммоль). Смесь нагревают при 90 °С на глицериновой бане в течение 30 минут при перемешивании. Бутанол упаривают при пониженном давлении с образованием гидрохлорида лактона и KCl, которые обрабатывают  $\text{H}_2\text{O}$  для растворения KCl и отфильтровывают гидрохлорид лактона 16с. Продукт отмывают кипящим ацетоном. Бежевый порошок, выход 35%, т.пл. 245–247 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.97 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H-7), 7.87 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H-5), 7.73 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H-6), 7.58 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H-4), 7.54–7.47 (м, 3H, Ph), 7.46–7.41 (м, 2H, Ph), 4.27 (AB-система,  $J = 13.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.77 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H, CHH), 3.52 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H, CHH), 1.73 (с, 3H, Me).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , основание)  $\delta$  7.81 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H-7), 7.75 (т,  $J = 7.5$ , 0.9 Гц, 1H, H-5), 7.66 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H-4), 7.58 (тд,  $J = 7.4$ , 0.8 Гц, 1H, H-6), 7.25 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.21–7.14 (м, 1H, Ph), 7.14 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2H, Ph), 3.55 (AB-система,  $J = 14.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.95 (AB-система,  $J = 13.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.14 (уш.с, 1H, NH), 1.58 (с, 3H, Me).



$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ , гидроклорид)  $\delta$  174.1 (C=O), 151.9, 138.8, 133.6, 132.9, 132.7, 132.2, 132.1, 128.9, 127.4, 124.6, 87.7 (C–O), 54.41 ( $\text{CH}_2$ ), 54.24 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 (Me). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 268.1332. Найдено: 304.1333.

### 3-((Бензиламино)метил)-3-фенилизобензофуран-1(3H)-он гидроклорид (16d).

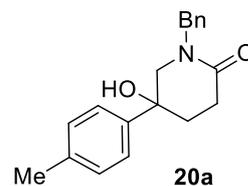
Промежуточный оксазолидин получают по методике В из метил 2-бензоилбензоата (14c) (240 мг, 1.0 ммоль) или этил 2-бензоилбензоата (14d) (254 мг, 1.0 ммоль), обрабатывают 6М HCl (6 мл) и нагревают при 70 °С в течение 15 минут. Маслянистый оксазолидин растворяется со



временем и образуется твердый осадок. Смесь охлаждают до 0 °С и гидроклорид лактона отфильтровывают. Сырой продукт отмывают кипящим ацетоном. Бежевые кристаллы, выход 57% (из метилового эфира), 55% (из этилового эфира), т.пл. 229–231 °С (разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.34 (с, 2H,  $\text{NH}_2^+$ ), 7.98 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, Ar), 7.92 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, Ar), 7.84 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, Ar), 7.68 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, Ar), 7.60 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H, Ph), 7.53–7.37 (м, 8H, Ph), 4.15 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.06 (д,  $J = 12.8$  Гц, 1H,  $\text{CHH}$ ), 3.97 (д,  $J = 12.8$  Гц, 1H,  $\text{CHH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  168.3 (C=O), 148.7, 137.7, 135.2, 130.6, 130.5, 129.1, 129.01, 128.97, 128.6, 125.7, 124.8, 124.5, 123.8, 86.0 (C–O), 51.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , основание)  $\delta$  7.83 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H-7), 7.77–7.69 (м, 2H, H-4, H-5), 7.60–7.55 (м, 1H, H-6), 7.52 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, Ph), 7.36 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H, Ph), 7.30 (т.т,  $J = 7.2$ , 1.3 Гц, 1H, Ph), 7.20 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.14 (т.т,  $J = 7.2$ , 1.5 Гц, 1H, Ph), 7.09 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, Ph), 3.59 (AB-система,  $J = 13.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.99 (уш.с, 1H, NH). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 330.1489. Найдено: 330.1489.

### 1-Бензил-5-гидрокси-5-(*n*-толил)пиперидин-2-он (20a). Промежуточный

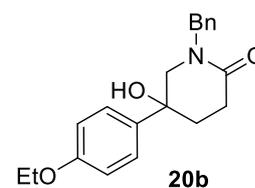
оксазолидин 19a получают по методике В из 4-оксо-4-(*n*-толил)бутанона 18a (618 мг, 3.0 ммоль), растворяют в MeOH (5 мл) и обрабатывают 10% KOH (168 мг, 3.0 ммоль). Раствор кипятят при 70 °С на водяной бане в течение 30 минут, растворители упаривают при



пониженном давлении и добавляют  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Экстракция PhMe ( $2 \times 10$  мл) и упаривание водной фазы приводит к калиевой соли оксазолидина, которую обрабатывают *n*-BuOH (10 мл) и 37% HCl (5.0 ммоль). Смесь нагревают при 90 °С на глицериновой бане в течение 30 минут при перемешивании, охлаждают до комнатной температуры и осадок KCl отфильтровывают. *n*-BuOH упаривают при пониженном давлении и концентрированный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 ммоль) добавляют к остатку. Смесь экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 15$  мл) и PhMe (10 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают при пониженном давлении при 90

°С. Сырой пиперидон очищают колоночной хроматографией (элюент  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} - 100:3$ ). Твердое желтое вещество, выход 44%, т.пл. 117–119 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.24 (м, 7H, Ar), 7.14 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, Ar), 4.66 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 4.59 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 3.51 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H, H-6''), 3.26 (д.д,  $J = 13.0, 2.4$  Гц, 1H, H-6'), 2.84 (д.д.д,  $J = 17.9, 11.3, 6.6$  Гц, 1H, H-3''), 2.53 (д.д.д,  $J = 17.9, 6.4, 3.1$  Гц, 1H, H-3'), 2.38 (д.д.д,  $J = 13.6, 11.3, 6.4$  Гц, 1H, H-4''), 2.32 (с, 3H, Me), 2.07 (д.д.т,  $J = 13.6, 6.6, 2.9$  Гц, 1H, H-4'), 2.01 (уш.с, 1H, OH).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7.37–7.29 (м, 4H, Ar), 7.28–7.22 (м, 3H, Ar), 7.11 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, Ar), 5.37 (с, 1H, OH), 4.54 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 4.46 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 3.43 (д,  $J = 12.6$  Гц, 1H, H-6''), 3.11 (д.д,  $J = 12.6, 2.0$  Гц, 1H, H-6'), 2.61 (д.д.д,  $J = 17.5, 11.0, 6.7$  Гц, 1H, H-3''), 2.26–2.40 (м, 2H, H-3', H-4''), 2.26 (с, 3H, Me), 1.88–1.82 (м, 1H, H-4').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  168.1 (C-2), 143.1, 137.5, 136.0, 128.5, 128.3, 127.6, 126.9, 125.0, 69.6 (C-5), 58.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 49.2 (C-6), 32.6 (C-3), 28.6 (C-4), 20.5 (Me). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2)^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 318.1465. Найдено: 318.1467.

**1-Бензил-5-(4-этоксифенил)-5-гидроксипиперидин-2-он (20b).** Промежуточный оксазолидин **19b** получают по методике **B** из 4-(4-этоксифенил)-4-оксобутанонитрила **18b** и обрабатывают 37% HCl (5.0 ммоль) и *n*-BuOH (7 мл). Смесь нагревают при 90 °С на глицериновой бане в течение 4 часов при перемешивании. Растворитель удаляют упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в *n*-BuOH (15 мл) и обрабатывают концентрированным раствором KOH (5.5 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) и кипятят в течение 15 минут. К образующуюся смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5.5 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Растворители упаривают при пониженном давлении. Добавляют к остатку сухой *n*-BuOH (15 мл), отфильтровывают осадок KCl, фильтрат кипятят в течение 30 минут, и растворитель удаляют при пониженном давлении. К остатку добавляют 1M HCl (14.0 ммоль) и смесь экстрагируют PhMe ( $2 \times 10$  мл). Органическую фазу промывают разбавленным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , избытком  $\text{H}_2\text{O}$  и концентрированным раствором NaCl, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и растворители упаривают при пониженном давлении. Сырой пиперидон очищают колоночной хроматографией (элюент  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} - 100:3$ ). Коричневое масло, выход 38%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.24 (м, 7H, Ar), 6.84 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, Ar), 4.63 (AB-система,  $J = 14.7$  Гц, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.01 (к,  $J = 7.0$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.49 (д,  $J = 12.9$  Гц, 1H, H-6''), 3.27 (д.д,  $J = 12.9, 2.2$  Гц, 1H, H-6'), 2.84 (д.д.д,  $J = 17.8, 11.1, 6.7$  Гц, 1H, H-3''), 2.53 (д.д.д,  $J = 17.8, 6.3, 3.4$  Гц, 1H, H-3'), 2.37 (д.д.д,  $J = 13.3, 11.1, 6.3$  Гц, 1H, H-4''), 1.88 (уш.с, 1H, OH), 2.12–

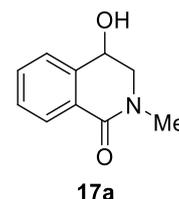


2.05 (м, 1H, H-4'), 1.40 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  168.1 (C-2), 157.5, 137.9, 137.5, 128.4, 127.6, 126.9, 126.2, 113.8, 69.4 (C-5), 62.9 (OCH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.1 (C-6), 32.6 (C-3), 28.6 (C-4), 14.6 (Me). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 326.1751. Найдено: 326.1751.

**Основная методика рециклизации гидрохлоридов лактонов 16a,d в 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-оны 17a,d.** Кристаллический гидрохлорид соответствующего лактона **16a,d** (1.0 ммоль) растворяют в MeOH (9 мл) и добавляют водный раствор NaOH (120 мг, 3.0 ммоль в 3 мл H<sub>2</sub>O). Раствор кипятят в течение 30 минут, охлаждают до комнатной температуры и затем нейтрализуют NH<sub>4</sub>Cl (161 мг, 3.0 ммоль). Растворители упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в *n*-BuOH и отфильтровывают нерастворимый осадок NaCl. Образующийся раствор кипятят в течение 30 минут, растворитель удаляют при пониженном давлении, что приводит к целевому дигидроизохинолин-1-ону **17a,d**.

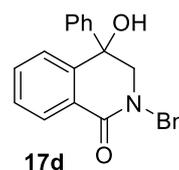
**4-Гидрокси-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (17a).**

Продукт перекристаллизовывают из смеси MeOH/Et<sub>2</sub>O. Бесцветные кристаллы, выход 52%, т.пл. 124–125 °С (лит. т.пл. 124–126 °С [215]).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.86 (д.д,  $J = 7.7, 1.1$  Гц, 1H, H-8), 7.54 (т.д,  $J = 7.5, 1.1$  Гц, 1H, H-6), 7.46 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, H-5), 7.42 (т.д,  $J = 7.5, 1.1$  Гц, 1H, H-7), 5.70 (д,  $J = 5.6$  Гц, 1H, OH), 4.79 (к,  $J = 6.0$  Гц, 1H, CH), 3.64 (д.д,  $J = 12.7, 4.6$  Гц, 1H, CHH), 3.45 (д.д,  $J = 12.7, 6.8$  Гц, 1H, CHH), 3.03 (с, 3H, Me).



**2-Бензил-4-гидрокси-4-фенил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (17d).**

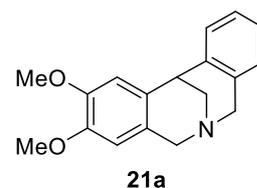
Продукт отмывают смесью C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/PhMe. Бежевые кристаллы, выход 60%, т.пл. 131–133 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H-8), 7.58 (т.д,  $J = 7.6, 1.1$  Гц, 1H, H-6), 7.49 (т.д,  $J = 7.5, 1.1$  Гц, 1H, H-7), 7.44–7.36 (м, 1H, H-5), 7.30–7.08 (м, 10H, 2Ph), 6.26 (с, 1H, OH), 4.67 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H, CHHPh), 4.54 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H, CHHPh), 3.70 (AB-система,  $J = 12.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  163.1 (C-1), 144.4, 144.0, 137.0, 132.1, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 126.4, 125.7, 71.8 (C-4), 58.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.7 (C-3). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 330.1489. Найдено: 330.1490.



**Основная процедура для синтеза 7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцинов 21a–k.** Стадия [3+2]-циклоприсоединения: *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (**9**) (356 мг, 1.5 ммоль) добавляют к раствору ароматического альдегида **25** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Смесь охлаждают до 0 °С и прикапывают раствор TFA (11 мг, 0.1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл), затем нагревают до

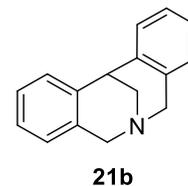
комнатной температуры и перемешивают в течение 20 ч. Для **стадии рециклизации**: образующуюся смесь охлаждают до  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  и охлажденную до  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  70%  $\text{HClO}_4$  (2 мл/1 ммоль альдегида **3**) прикапывают при интенсивном перемешивании. **Основная методика Е**: в случае синтеза азоцинов **21a,h-j** образующуюся двухфазную систему медленно нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч и затем интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. **Основная методика Ж**: в случае синтеза азоцинов **21b-g,k** образующуюся двухфазную систему медленно нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч, колбу снабжают коротким воздушным холодильником и смесь медленно нагревают на масляной бане до  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  с постепенным упариванием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  через холодильник, затем интенсивно перемешивают при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. **Выделение**: смесь охлаждают в ледяной бане, добавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и осторожно подщелачивают холодным водным раствором  $\text{NaOH}$ . Органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  мл). Объединенные органические экстракты промывают водой ( $2 \times 5$  мл).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  удаляют при пониженном давлении и сырую смесь растворяют в  $\text{PhMe}$  (7 мл), экстрагируют холодной смесью 2М  $\text{HCl}$  (10 мл) и  $\text{MeOH}$  (5–8 мл) и водный слой промывают  $\text{PhMe}$  ( $2 \times 7$  мл). Водную фазу подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH} = 8\text{--}9$  и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 7$  мл). Объединенные органические экстракты промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (7 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают при пониженном давлении. Образующийся азоцин очищают, если необходимо, с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/этанол or дихлорметан/метанол).

**2,3-Диметокси-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцин (21a)** синтезируют по **основной методике Е** из вератральдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/4;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.17). Желтое твердое вещество, т.пл.  $130\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$ , выход 160 мг (57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.33 (м, 1H), 7.30–7.21 (м, 2H), 7.10 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.77 (с, 1H, H-1), 6.53 (с, 1H, H-4), 5.04 (д,  $J = 17.1$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.94 (д,  $J = 16.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.17 (д,  $J = 17.1$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.13 (д,  $J = 16.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.08 (уш. с, 1H, H-12), 3.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.66 (д,  $J = 1.6$  Гц, 2H, H-13).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.7 (C), 147.6 (C), 140.9 (C), 134.3 (C), 132.6 (C), 127.4 (CH), 126.32 (CH), 126.27 (2CH), 125.9 (C), 110.6 (CH), 109.1 (CH), 57.54 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.49 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.5 (C-13), 36.0 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 282.1489, найдено: 282.1492.



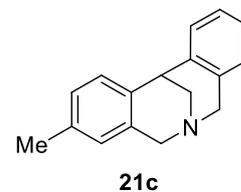
**7,12-Дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцин (21b)** синтезируют по **основной методике Ж** из бензальдегида. Бежевое твердое вещество, выход 188 мг (85%), т.пл.  $132\text{--}$

133 °С, (лит. т.пл. 133–134 °С [237]). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23–7.19 (м, 2H), 7.07–7.01 (м, 4H), 6.96–6.92 (м, 2H), 4.56 (д, *J* = 17.8 Гц, 2H, Н-5,7), 3.90 (д, *J* = 17.8 Гц, 2H, Н-5',7'), 3.70 (уш. с, 1H, Н-12), 3.35 (д, *J* = 1.5 Гц, 2H, Н-13). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.7 (2С), 134.4 (2С),

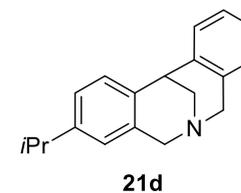


127.7 (2СН), 126.3 (2СН), 126.27 (2СН), 126.26 (2СН), 57.7 (2СН<sub>2</sub>), 49.3 (С-13), 36.5 (С-12). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 222.1277. Найдено: 222.1277.

**3-Метил-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,ф]азоцин (21с)** синтезируют по основной методике Ж из 4-метилбензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/2.5; R<sub>f</sub> (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.38). Бежевое твердое вещество, выход 139 мг (59%), т.пл. 73–75 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24–7.20 (м, 1H), 7.13 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, Н-1), 7.09–7.03 (м, 2H), 6.98–6.95 (м, 1H), 6.90 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, Н-2), 6.80 (с, 1H, Н-4), 4.58 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H, СННН), 4.56 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H, СННН), 3.92 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H, СННН), 3.90 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H, СННН), 3.70 (с, 1H, Н-12), 3.38 (АВ-система, *J* = 13.5 Гц, 2H, 13-СН<sub>2</sub>), 2.23 (с, 3H, СН<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.9 (С), 137.8 (С), 135.8 (С), 134.3 (С), 134.1 (С), 127.6 (СН), 127.5 (СН), 127.2 (СН), 126.8 (СН), 126.32 (СН), 126.26 (СН), 126.2 (СН), 57.7 (СН<sub>2</sub>Н), 57.6 (СН<sub>2</sub>Н), 49.4 (С-13), 36.2 (С-12), 21.1 (СН<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 236.1434. Найдено: 236.1433.



**3-Изопропил-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,ф]азоцин (21d)** синтезируют по основной методике Ж из 4-изопропилбензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/1; R<sub>f</sub> (дихлорметан/метанол, 100/3) = 0.18). Бежевое вязкое масло, выход 121 мг (46%). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)

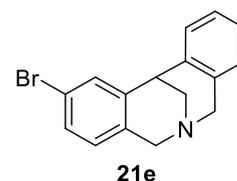


δ 7.25–7.22 (м, 1H), 7.16 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, Н-1), 7.11–7.05 (м, 2H), 6.99–6.97 (м, 1H), 6.95 (д, *J* = 7.9, 1.2 Гц, 1H, Н-2), 6.84 (с, 1H, Н-4), 4.60 (д, *J* = 17.9 Гц, 1H, СННН), 4.58 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H, СННН), 3.94 (д, *J* = 17.9 Гц, 1H, СННН), 3.92 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H, СННН), 3.71 (с, 1H, Н-12), 3.38 (АВ-система, *J* = 13.0 Гц, 2H, 13-СН<sub>2</sub>), 2.78 (септет, *J* = 6.9 Гц, 1H, СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (д, *J* = 6.9 Гц, 6H, СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.8 (С), 140.9 (С), 138.0 (С), 134.3 (С), 133.9 (С), 127.64 (СН), 127.56 (СН), 126.3 (СН), 126.24 (СН), 126.17 (СН), 124.6 (СН), 124.1 (СН), 57.8 (СН<sub>2</sub>Н), 57.6 (СН<sub>2</sub>Н), 49.3 (С-13), 36.2 (С-12), 33.8 (СН), 24.10 (СН<sub>3</sub>), 24.06 (СН<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 264.1747. Найдено: 264.1745.

### 2-Бром-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодибензо[с,f]азоцин (21e)

синтезируют по **основной методике Ж** из 3-бромбензальдегида.

**Рециклизацию** проводят, используя хлорную кислоту при 80 °С в течение 3 ч и затем перемешивают при комнатной температуре в



течение 5 дней. Соединение **21e** было получено в виде смеси с 4-бромазоцином (**21e'**) (**21e:21e'** – 2.6:1) и было выделено с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/метанол, от 100/1 до 100/2;  $R_f$  (хлороформ/метанол, 100/4) = 0.35). Бежевое стеклообразное вещество, т.пл. 92–93 °С, выход 150 мг (50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (д,  $J = 2.0$  Гц, 1H, H-1), 7.26–7.23 (м, 1H), 7.21 (д-д,  $J = 8.1, 2.0$  Гц, 1H, H-3), 7.16–7.10 (м, 2H), 7.02–6.99 (м, 1H), 6.87 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H-4), 4.63 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.56 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.95 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.92 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.76 (с, 1H, H-12), 3.42 (д,  $J = 12.9$  Гц, 1H, H-13), 3.37 (д,  $J = 12.9$  Гц, 1H, H-13').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.9 (C), 139.9 (C), 134.3 (C), 133.4 (C), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 119.7 (C-2), 57.6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 48.9 (C-13), 36.2 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 300.0382. Найдено: 300.0381.

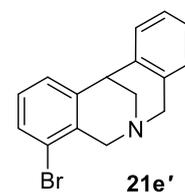
### 4-Бром-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодибензо[с,f]азоцин (21e')

синтезируют по **основной методике Ж** из 3-бромбензальдегида. **Рециклизацию** проводят,

используя хлорную кислоту при 80 °С в течение 3 ч и затем перемешивают

при комнатной температуре в течение 5 дней. Соединение **21e'** было

получено в виде смеси с 2-бромазоцином (**21e**) (**21e:21e'** – 2.6:1) и было



выделено с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/метанол, от 100/1 до 100/2;  $R_f$  (хлороформ/метанол, 100/4) = 0.52). Бежевое твердое вещество, т.пл. 136–138

°С, выход 57 мг (19%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (д-д,  $J = 7.9, 0.9$  Гц, 1H), 7.24–7.20

(м, 2H), 7.11–7.07 (м, 2H), 7.02–6.96 (м, 2H), 4.60 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.40 (д,  $J =$

18.4 Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.96 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.92 (д,  $J = 18.4$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.73

(с, 1H, H-12), 3.40 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H, H-13), 3.33 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H, H-13').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125

МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3 (C), 140.0 (C), 134.4 (C), 133.7 (C), 130.4 (CH), 127.82 (CH), 127.77

(CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 122.8 (C-4), 58.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.8 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ),

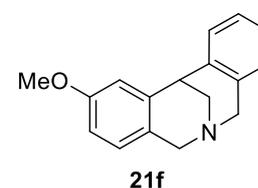
48.8 (C-13), 36.2 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 300.0382.

Найдено: 300.0387.

### 2-Метокси-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодибензо[с,f]азоцин

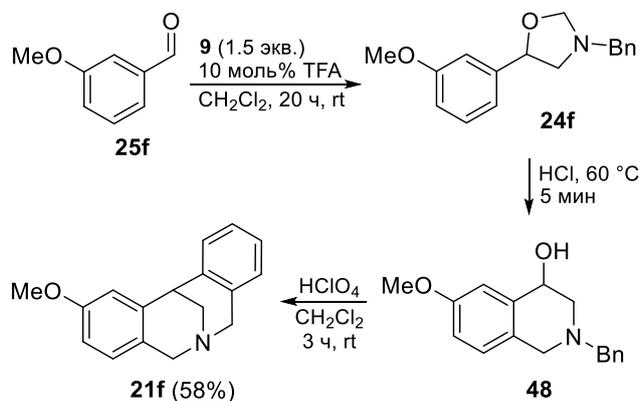
(**21f**) синтезируют по **основной методике Ж** из 3-

метоксибензальдегида. **Рециклизацию** проводят, используя



хлорную кислоту при 80 °С в течение 70 мин. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, от 100/1.7 до 100/2;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.3). Светло-желтое стеклообразное вещество, т.пл. 53–57 °С, выход 156 мг (62%).

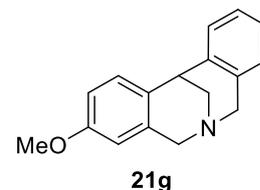
Соединение **21f** также было синтезировано с помощью **постадийной методики**:



*N*-(Метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (**9**) (356 мг, 1.5 ммоль) добавляют к раствору 3-метоксибенальдегида (**25e**) (136 мг, 1.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл). Смесь охлаждают до 0 °С и прикапывают раствор TFA (11 мг, 0.1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл), затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 ч. Раствор промывают водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и дихлорметан удаляют при пониженном давлении, что приводит к сырому 5-(3-метоксифенил)-3-бензилоксазолидину (**24e**). Последний обрабатывают 6М HCl (1.0 мл) и нагревают при 60 °С в течение 5 мин на масляной бане и затем оставляют при комнатной температуре на ночь.  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) добавляют и смесь промывают  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×4 мл). Водную фазу подщелачивают избытком холодного концентрированного водного раствора NaOH и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляют при пониженном давлении и получают сырой *N*-бензилтетрагидроизохинолин-4-ол **48**. Последний растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и обрабатывают хлорной кислотой в соответствии с **основной методикой Е**. **Рециклизацию** проводят при комнатной температуре в течение 3 ч и получают целевой 2-метокси-7,12-дигидро-5*H*-6,12-метанодинбензо[*c,f*]азоцин (**21f**). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, от 100/1.7 до 100/2;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.3). Светло-желтое стеклообразное вещество, общий выход 146 мг (58%), рассчитанный на исходном альдегиде, т.пл. 52–56 °С. Спектральные данные хорошо коррелируют для продуктов **21f**, полученных по обоим методикам.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27–7.22 (м, 1H), 7.11–7.06 (м, 2H), 7.00–6.96 (м, 1H), 6.90 (д,  $J$  = 8.4 Гц, 1H, H-4), 6.78 (д,  $J$  = 2.4 Гц, 1H, H-1), 6.64 (д.д,  $J$  = 8.4, 2.4 Гц, 1H, H-3), 4.59 (д,  $J$  =

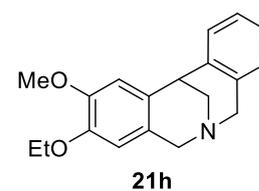
18.0 Гц, 1H, *CHHN*), 4.53 (д,  $J = 17.5$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.93 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.89 (д,  $J = 17.5$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.77 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.68 (с, 1H, H-12), 3.37 (с, 2H, H-13).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (C-2), 141.7 (C), 140.5 (C), 134.4 (C), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (2CH), 126.24 (CH), 126.18 (C), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 57.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.2 (C-13), 36.8 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 252.1383. Найдено: 252.1378.

**3-Метокси-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцин (21g)** синтезируют по основной методике Ж из 4-метоксибензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/2;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.3). Светло-желтое стеклообразное вещество, выход 151 мг (60%), т.пл.



54–56 °С. Ранее было известно [237].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24–7.21 (м, 1H), 7.16 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, H-1), 7.13–7.06 (м, 2H), 7.00–6.97 (м, 1H), 6.68 (д, д,  $J = 8.4, 2.6$  Гц, 1H, H-1), 6.53 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H, H-4), 4.65 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H, *CHHN*), 4.62 (д,  $J = 17.6$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.96 (д,  $J = 17.8$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.95 (д,  $J = 17.6$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.75 (уш. с, 1H, H-12), 3.72 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.41 (AB-система,  $J = 13.5$  Гц, 2H, H-13).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (C-3), 141.1 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 133.0 (C), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 126.34 (CH), 126.28 (CH), 126.2 (CH), 112.6 (CH), 111.0 (CH), 57.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.5 (C-13), 35.7 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 252.1383. Найдено: 252.1387.

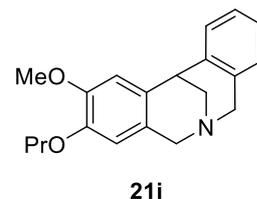
**3-Этокси-2-метокси-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцин (21h)** синтезируют по основной методике Е из 4-этокси-3-метоксибензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/4;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.24). Желтое стеклообразное вещество,



выход 162 мг (55%), т.пл. 108–110 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24–7.20 (м, 1H), 7.12–7.06 (м, 2H), 7.00–6.96 (м, 1H), 6.72 (с, 1H, H-1), 6.48 (с, 1H, H-4), 4.59 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H, *CHHN*), 4.51 (д,  $J = 17.4$  Гц, 1H, *CHHN*), 4.05–3.94 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.93 (д,  $J = 18.0$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.86 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.84 (д,  $J = 17.4$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.62 (с, 1H, H-12), 3.37 (д,  $J = 1.4$  Гц, 2H, H-13), 1.40 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9 (C), 147.1 (C), 140.9 (C), 134.2 (C), 132.6 (C), 127.4 (CH), 126.30 (CH), 126.28 (CH), 126.25 (CH), 125.8 (C), 111.0 (CH), 110.7 (CH), 64.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 57.45 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.42 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.5 (C-13), 36.0 (C-12), 14.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 296.1645. Найдено: 296.1647.

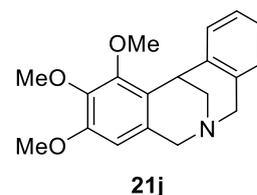
### 2-Метокси-3-пропокси-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцин (21i)

синтезируют по **основной методике Е** из 4-пропилокси-3-метоксибензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/4;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.24). Желтое стеклообразное вещество, выход 145 мг (47%), т.пл. 85–86 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24–7.19 (м, 1H), 7.12–7.05 (м, 2H), 7.01–6.95 (м, 1H), 6.72 (с, 1H, H-1), 6.49 (с, 1H, H-4), 4.59 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.51 (д,  $J = 17.5$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.93 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.89–3.84 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.84 (д,  $J = 17.5$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.62 (с, 1H, H-12), 3.36 (д,  $J = 1.4$  Гц, 2H, H-13), 1.80 (секстет,  $J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.99 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.0 (C), 147.3 (C), 140.9 (C), 134.3 (C), 132.6 (C), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 126.21 (CH), 126.19 (CH), 125.9 (C), 111.3 (CH), 110.9 (CH), 70.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.5 (C-13), 36.0 (C-12), 22.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 10.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 310.1802. Найдено: 310.1806.

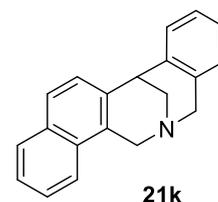


### 1,2,3-Триметокси-7,12-дигидро-5H-6,12-метанодинбензо[с,f]азоцин (21j)

синтезируют по **основной методике Е** из 2,3,4-триметоксибензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/4;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.13). Желтое твердое вещество, выход 221 мг (71%), т.пл. 80–82 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48–7.44 (м, 1H), 7.12–7.05 (м, 2H), 7.00–6.96 (м, 1H), 6.29 (с, 1H, H-4), 4.59 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.51 (д,  $J = 17.7$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 4.06 (с, 1H, H-12), 4.01 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.92 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.86 (д,  $J = 17.7$  Гц, 1H,  $\text{CHHN}$ ), 3.80 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.77 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.34 (д,  $J = 12.9$  Гц, 1H, H-13), 3.26 (д,  $J = 12.9$  Гц, 1H, H-13').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9 (C), 150.4 (C), 140.7 (C), 140.2 (C), 134.3 (C), 129.7 (C), 128.5 (CH), 126.3 (C), 126.09 (2CH), 126.05 (CH), 104.6 (CH), 60.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 49.5 (C-13), 29.0 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 312.1594. Найдено: 312.1595.



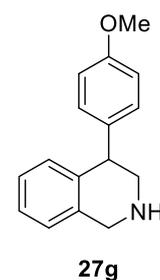
**9,14-Дигидро-7H-8,14-метанодинбензо[с]нафто[2,1-f]азоцин (21k)** синтезируют по **основной методике Ж** из 2-нафталальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/метанол, 100/1;  $R_f$  (хлороформ/метанол, 100/3) = 0.26). Желтое стеклообразное вещество, выход 157 мг (58%), т.пл. 95–98 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77–7.74 (м, 2H), 7.62 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.48–7.44 (м, 1H), 7.42–7.38 (м, 1H), 7.39 (д,  $J = 8.4$  Гц,



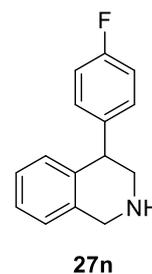
1H), 7.32–7.29 (м, 1H), 7.11–7.04 (м, 2H), 7.00–6.96 (м, 1H), 4.95 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H, *CHHN*), 4.69 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H, *CHHN*), 4.39 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H, *CHHN*), 4.02 (д,  $J = 17.9$  Гц, 1H, *CHHN*), 3.85 (с, 1H, H-12), 3.52 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H, H-13), 3.49 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H, H-13').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.5 (C), 138.1 (C), 134.3 (C), 132.3 (C), 130.7 (C), 129.0 (C), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.40 (CH), 126.37 (CH), 126.32 (CH), 126.27 (CH), 125.3 (CH), 121.9 (CH), 57.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 55.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 49.3 (C-13), 36.9 (C-12). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.1434. Найдено: 272.1434.

**Основная методика для синтеза of 4-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов 27g,n-p:** стадию [3+2]-циклоприсоединения проводят по методике для синтеза азоцинов **21**. Стадия рециклизации для синтеза **27g** осуществляется по **основной методике Е** при комнатной температуре, для **27n-p** – по **основной методике Ж** при нагревании. После обработки реакционных смесей согласно методике получают сырой метилен-сшитый тетрагидроизохинолин **26**, который обрабатывают MeOH (5 мл) и 37% HCl (2.0 ммоль). Образующуюся смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Растворитель упаривают, добавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и смесь подщелачивают холодным водным раствором NaOH (2.4 ммоль). Слои разделяют и водную фазу дополнительно экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  мл). Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляют при пониженном давлении, что приводит к целевому *N*-незамещенному тетрагидроизохинолину **27**. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/этанол or дихлорметан/метанол). Приведен общий выход продуктов, основанный на исходных ароматических альдегидах **25**.

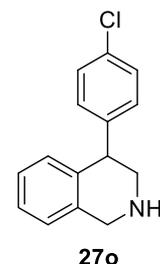
**4-(4-Метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27g)** синтезируют по **основной методике** из 4-метоксибензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/2;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.3). Бежевое твердое вещество, выход 151 мг (45%), т.пл. 89–91 °С. Ранее было известно [270].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (т.д,  $J = 7.4$ , 1.1 Гц, 1H), 7.12–7.05 (м, 2H), 7.01 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 6.91 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.83 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 4.15 (д,  $J = 16.5$  Гц, 1H, H-1), 4.07 (д,  $J = 16.5$  Гц, 1H, H-1'), 4.05 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H, H-4), 3.79 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.37 (д.д,  $J = 13.0$ , 5.2 Гц, 1H, H-3), 3.07 (д.д,  $J = 13.0$ , 6.4 Гц, 1H, H-3').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (C), 137.8 (C), 136.9 (C), 135.9 (C), 130.3 (CH), 129.9 (2CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 114.0 (2CH), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.3 (C-1), 48.4 (C-3), 44.0 (C-4). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 240.1383. Найдено: 240.1384.



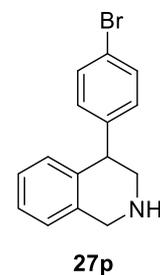
**4-(4-Фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27n)** синтезируют по **основной методике** из 4-фторбензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/2.5;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.16). Светло-желтое вязкое масло, выход 95 мг (42%). Ранее было известно [270].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (т.д,  $J = 7.3, 1.2$  Гц, 1H), 7.12–7.04 (м, 4H), 6.98 (т,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 6.88 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 4.16 (д,  $J = 16.3$  Гц, 1H, H-1), 4.11 (т,  $J = 5.9$ , 1H, H-4), 4.09 (д,  $J = 16.3$  Гц, 1H, H-1'), 3.40 (д.д,  $J = 12.9, 5.3$  Гц, 1H, H-3), 3.07 (д.д,  $J = 12.9, 6.5$  Гц, 1H, H-3').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.7 (д,  $J = 244.8$  Гц, C–F), 140.6 (д,  $J = 3.1$  Гц, C), 137.3 (C), 136.0 (C), 130.4 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2CH), 130.2 (CH), 126.6 (2CH), 126.1 (CH), 115.4 (д,  $J = 21.3$  Гц, 2CH), 52.3 (C-1), 48.5 (C-3), 44.2 (C-4). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 228.1183. Найдено: 228.1187.



**4-(4-Хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27o)** синтезируют по **основной методике** из 4-хлорбензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/2;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/4) = 0.23). Светло-желтое вязкое масло, выход 119 мг (49%). Ранее было известно [270].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.18 (т.д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.12–7.07 (м, 2H), 7.03 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 6.87 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 4.14 (д,  $J = 16.2$  Гц, 1H, H-1), 4.08 (д,  $J = 16.2$  Гц, 1H, H-1'), 4.08 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H, H-4), 3.39 (д.д,  $J = 12.9, 5.2$  Гц, 1H, H-3), 3.05 (д.д,  $J = 12.9, 6.3$  Гц, 1H, H-3').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6 (C), 137.0 (C), 136.4 (C), 132.3 (C), 130.31 (2CH), 130.26 (CH), 128.7 (2CH), 126.63 (CH), 126.55 (CH), 126.1 (CH), 52.4 (C-1), 48.6 (C-3), 44.5 (C-4). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 244.0888. Найдено: 244.0890.

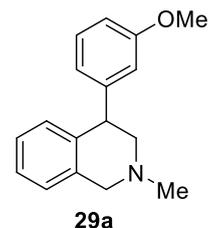


**4-(4-Бромфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27p)** синтезируют по **основной методике** из 4-бромбензальдегида. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/1.3;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/3) = 0.45). Светло-желтое твердое вещество, выход 170 мг (59%), т.пл. 68–70 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.18 (т.д,  $J = 7.5, 1.0$  Гц, 1H), 7.12–7.06 (м, 2H), 6.98 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 6.87 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 4.15 (д,  $J = 16.7$  Гц, 1H, H-1), 4.08 (д,  $J = 16.7$  Гц, 1H, H-1'), 4.07 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H, H-4), 3.39 (д.д,  $J = 13.0, 5.2$  Гц, 1H, H-3), 3.05 (д.д,  $J = 13.0, 6.3$  Гц, 1H, H-3').  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.2 (C), 136.9 (C), 136.4 (C), 131.6 (2CH), 130.7 (2CH), 130.3 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 120.4 (C), 52.3 (C-1), 48.6 (C-3), 44.6 (C-4). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 288.0382. Найдено: 288.0382.



#### 4-(3-Метоксифенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29a). *N*-

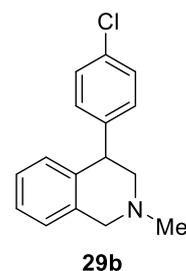
(Метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (9) (356 мг, 1.5 ммоль) добавляют к раствору 3-метоксибензальдегида (136 мг, 1.0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Смесь охлаждают до 0 °С и прикапывают раствор TFA (11 мг, 0.1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл), затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 ч. Раствор промывают водным



раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), H<sub>2</sub>O (5 мл) и дихлорметан удаляют при пониженном давлении, что приводит к сырому 5-(3-метоксифенил)-3-бензилоксазолидину (24f). Последний растворяют в PhMe (3 мл) и прикапывают MeI (3.0 ммоль) при перемешивании. Образующуюся смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней. Тoluол упаривают при пониженном давлении, остаток измельчают и промывают безводным Et<sub>2</sub>O (4×3 мл), затем сушат при пониженном давлении, что приводит к сырому кватернату 28. Последний охлаждают до –10 °С и охлажденную до –10 °С 70% HClO<sub>4</sub> (2 мл/1 ммоль альдегида 25) прикапывают при интенсивном перемешивании. Смесь медленно нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч, затем нагревают на масляной бане до 80 °С и интенсивно перемешивают при 80 °С в течение 3 ч. Обработка реакционной смеси производится по **основной методике**, описанной для синтеза азоцинов 21. Образующийся *N*-метилизохинолин 29a очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/1; R<sub>f</sub> (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.51). Светло-коричневое вязкое масло, общий выход 71 мг (28%), рассчитанный на исходный альдегид. Данный тетрагидроизохинолин 29a также был получен через алкилирование 5-(3-метоксифенил)-3-метилоксазолидина (30a) с помощью бензилхлорида, методика описана ниже. Ранее было известно [271]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (т.д, *J* = 7.7, 0.6 Гц, 1H), 7.16–7.11 (м, 1H), 7.09–7.04 (м, 2H), 6.89 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.80–6.75 (м, 2H), 6.76 (д, *J* = 0.6 Гц, 1H), 4.25 (д.д, *J* = 8.2, 6.0 Гц, 1H, H-4), 3.77 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.75 (д, *J* = 14.9 Гц, 1H, H-1), 3.61 (д, *J* = 14.9 Гц, 1H, H-1'), 3.03 (д.д.д, *J* = 11.5, 6.0, 1.3 Гц, 1H, H-3), 2.58 (д.д, *J* = 11.5, 8.2 Гц, 1H, H-3'), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7 (C–O), 146.5 (C), 137.1 (C), 135.3 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 121.7 (CH), 115.2 (CH), 111.7 (CH), 61.8 (C-1), 58.6 (C-3), 55.3 (CH<sub>3</sub>O), 46.14, 46.11. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 254.1539. Найдено: 254.1536.

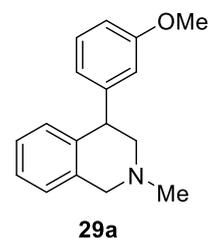
4-(4-Хлорфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29b) синтезируют по методике, описанной для 29a из 4-хлорбензальдегида (1.0 ммоль). Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/1.5; R<sub>f</sub> (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.44). Бежевое твердое вещество, т.пл. 95–97 °С, общий

выход 121 мг (47%), рассчитанный на исходный альдегид. Ранее было известно [272].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.17–7.11 (м, 1H), 7.13 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.10–7.05 (м, 2H), 6.84 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 4.24 (т,  $J = 6.8$  Гц, 1H, H-4), 3.71 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H, H-1), 3.64 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H, H-1'), 2.98 (д.д.д,  $J = 11.5, 5.5, 1.0$  Гц, 1H, H-3), 2.55 (д.д,  $J = 11.5, 8.0$  Гц, 1H, H-3'), 2.42 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6 (C), 136.7 (C), 135.4 (C), 132.3 (C), 130.5 (2CH), 129.4 (CH), 128.6 (2CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 61.7 (C-1), 58.5 (C-3), 46.2, 45.4. HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 258.1044. Найдено: 258.1042.



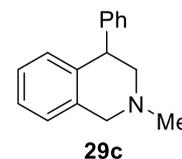
**Основная методика для синтеза 4-арил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов 29a,c-h.** При перемешивании кипятят смесь ароматического альдегида **25** (2.0 ммоль), мелко растертого саркозина **7a** (214 мг, 2.4 ммоль), и параформа (108 мг, 3.6 ммоль  $\text{CH}_2\text{O}$ ) в 11 мл сухого PhH в колбе с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, взвесь отфильтровывают и растворитель отгоняют на роторном испарителе при пониженном давлении и температуре бани не выше 60 °С, что приводит к промежуточному *N*-метилоксазолидину **30**. Последний растворяют в PhMe (6 мл) и прикапывают при перемешивании соответствующий бензил хлорид (2.2 ммоль). Образующуюся смесь нагревают при 55 °С в течение 72 ч. Толуол упаривают при пониженном давлении, остаток измельчают и промывают безводным  $\text{Et}_2\text{O}$  (4×6 мл), затем сушат при пониженном давлении, что приводит к сырому кватернату **28**. Последний охлаждают до –10 °С и охлажденную до –10 °С 70%  $\text{HClO}_4$  (4 мл/2 ммоль альдегида **25**) прикапывают при интенсивном перемешивании. Смесь медленно нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч, затем нагревают на масляной бане до 80 °С и интенсивно перемешивают при 80 °С в течение 3 ч. Обработка реакционной смеси производится по **основной методике**, описанной для синтеза азоцинов **21**. Образующийся *N*-метилизохинолин **29a,c-h**, если необходимо, очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол). Приведен общий выход продуктов, основанный на исходных ароматических альдегидах **25**.

**4-(3-Метоксифенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29a)** синтезируют по **основной методике** из 3-метоксибензальдегида и бензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол,



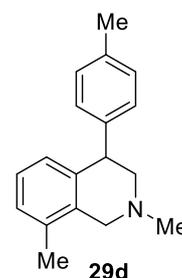
100/1;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.51). Светло-коричневое вязкое масло, общий выход 121 мг (24%), рассчитанный на исходный альдегид. Аналитические данные полностью совпадали с продуктом **29a**, полученным при использовании *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**9**) в качестве прекурсора азометинида и метил йодида в качестве алкилирующего реагента, методика описана выше.

**2-Метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29c)** синтезируют по **основной методике** из бензальдегида и бензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/0.7;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.44).



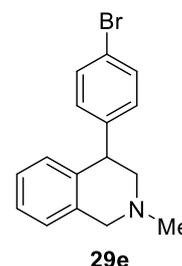
Светло-коричневое вязкое масло, общий выход 256 мг (57%), рассчитанный на исходный альдегид. Ранее было известно [271].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31–7.27 (м, 2H), 7.24–7.20 (м, 1H), 7.20–7.17 (м, 2H), 7.15–7.11 (м, 1H), 7.09–7.04 (м, 2H), 6.86 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 4.28 (д.д,  $J = 8.6, 5.8$  Гц, 1H, H-4), 3.76 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H, H-1), 3.62 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H, H-1'), 3.03 (д.д.д,  $J = 11.5, 5.8, 1.3$  Гц, 1H, H-3), 2.57 (д.д,  $J = 11.5, 8.6$  Гц, 1H, H-3'), 2.43 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.9 (C), 137.3 (C), 135.4 (C), 129.5 (CH), 129.2 (2CH), 128.5 (2CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 62.0 (C-1), 58.7 (C-3), 46.2, 46.1. HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 224.1434. Найдено: 224.1435.

**2,8-Диметил-4-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29d)** синтезируют по **основной методике** из *n*-толуилового альдегида и 2-метилбензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Светло-коричневое вязкое масло, общий выход 136 мг (27%), рассчитанный на исходный альдегид. Ранее было известно [225].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11–7.04 (м, 4H), 6.99–6.95 (м, 2H), 6.74–6.70 (м, 1H), 4.24 (д.д,  $J = 8.6, 5.6$  Гц, 1H, H-4), 3.70 (д,  $J = 15.3$  Гц, 1H, H-1), 3.46 (д,  $J = 15.3$  Гц, 1H, H-1'), 2.98 (д.д.д,  $J = 11.3, 5.6, 0.9$  Гц, 1H, H-3), 2.55 (д.д,  $J = 11.3, 8.6$  Гц, 1H, H-3'), 2.46 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.32 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



$^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.1 (C), 137.4 (C), 136.0 (C), 134.2 (C), 133.9 (C), 129.13 (2CH), 129.10 (2CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 61.4 (C-1), 56.6 (C-3), 46.5, 46.1, 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 252.1747. Найдено: 252.1751.

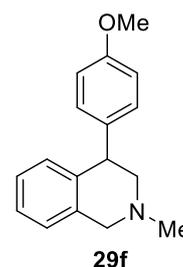
**4-(4-Бромфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29e)** синтезируют по **основной методике** из 4-бромбензальдегида и бензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Коричневое твердое вещество, общий выход 338 мг (43%), рассчитанный на исходный



альдегид, т.пл. 101–103 °С (лит. т.пл. 97–100 °С [242]). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (д, *J* = 7.9 Гц, 2Н), 7.19–7.12 (м, 1Н), 7.10–7.04 (м, 4Н), 6.84 (д, *J* = 7.6 Гц, 1Н), 4.22 (т, *J* = 6.8 Гц, 1Н, Н-4), 3.71 (д, *J* = 15.0 Гц, 1Н, Н-1), 3.64 (д, *J* = 15.0 Гц, 1Н, Н-1'), 2.98 (д.д, *J* = 11.2, 5.4 Гц, 1Н, Н-3), 2.55 (д.д, *J* = 11.2, 8.1 Гц, 1Н, Н-3'), 2.42 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.2 (С), 136.6 (С), 135.4 (С), 131.5 (2СН), 130.9 (2СН), 129.4 (СН), 126.6 (СН), 126.5 (СН), 126.4 (СН), 120.4 (С), 61.6 (С-1), 58.5 (С-3), 46.2, 45.5. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrN)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 302.0539. Найдено: 302.0534.

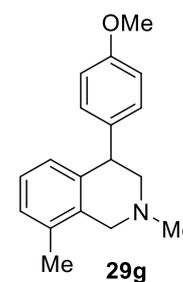
**4-(4-Метоксифенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29f)**

синтезируют по **основной методике** из *n*-анисового альдегида и бензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Светло-красное твердое вещество, общий выход 254 мг (50%), рассчитанный на исходный альдегид, т.пл. 117–119 °С. Ранее было известно [271]. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н), 7.14–7.03 (м, 3Н), 6.87 (д, *J* = 7.5 Гц, 1Н), 6.83 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н), 4.23 (д.д, *J* = 8.5, 5.9 Гц, 1Н, Н-4), 3.79 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>O), 3.75 (д, *J* = 15.0 Гц, 1Н, Н-1), 3.60 (д, *J* = 15.0 Гц, 1Н, Н-1'), 3.01 (д.д.д, *J* = 11.4, 5.9, 1.2 Гц, 1Н, Н-3), 2.53 (д.д, *J* = 11.4, 8.5 Гц, 1Н, Н-3'), 2.42 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.3 (С–O), 137.6 (С), 137.0 (С), 135.3 (С), 130.1 (2СН), 129.5 (СН), 126.4 (СН), 126.3 (СН), 126.0 (СН), 113.9 (2СН), 62.1 (С-1), 58.7 (С-3), 55.4 (CH<sub>3</sub>O), 46.2, 45.2. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 254.1539. Найдено: 254.1540.



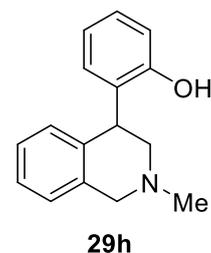
**4-(4-Метоксифенил)-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (29g)**

синтезируют по **основной методике** из *n*-анисового альдегида и 2-метилбензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Светло-красное твердое вещество, общий выход 331 мг (62%), рассчитанный на исходный альдегид, т.пл. 100–101 °С (лит. т.пл. 79–81 °С [273]). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н), 6.99–6.96 (м, 2Н), 6.82 (д, *J* = 8.7 Гц, 2Н), 6.75–6.72 (м, 1Н), 4.22 (д.д, *J* = 8.0, 5.8 Гц, 1Н, Н-4), 3.78 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>O), 3.69 (д, *J* = 15.3 Гц, 1Н, Н-1), 3.47 (д, *J* = 15.3 Гц, 1Н, Н-1'), 2.97 (д.д.д, *J* = 11.3, 5.8, 0.9 Гц, 1Н, Н-3), 2.55 (д.д, *J* = 11.3, 8.0 Гц, 1Н, Н-3'), 2.46 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>N), 2.24 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.3 (С–O), 137.4 (С), 137.1 (С), 134.2 (С), 133.5 (С), 130.1 (2СН), 127.6 (СН), 127.2 (СН), 126.0 (СН), 113.8 (2СН), 61.2 (С-1), 56.4 (С-3), 55.3 (CH<sub>3</sub>O), 46.3, 45.4, 18.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 268.1696. Найдено: 268.1697.



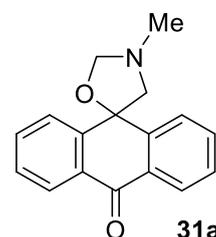
**2-(2-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенол (29h)** синтезируют по **основной методике** из 2-этоксibenзальдегида бензилхлорида в качестве алкилирующего реагента. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол, 100/2; R<sub>f</sub> (дихлорметан/метанол, 100/4) = 0.77). Светло-желтое

вязкое масло, общий выход 81 мг (17%), рассчитанный на исходный альдегид.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (д.д,  $J = 7.4, 1.3$  Гц, 1H), 7.05–6.99 (м, 4H), 6.95 (д,  $J = 6.9$  Гц, 1H), 6.72–6.67 (м, 2H), 3.97–3.93 (м, 2H, H-4, H-1), 3.45 (д,  $J = 14.6$  Гц, 1H, H-1'), 3.16 (д,  $J = 11.9$  Гц, 1H, H-3), 2.81 (д.д,  $J = 11.9, 5.3$  Гц, 1H, H-3'), 2.47 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6 (C–O), 134.5 (C), 132.3 (C), 130.9 (CH), 130.8 (C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 118.5 (CH), 118.4 (CH), 57.6, 57.4, 45.1, 44.6. HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 240.1383. Найдено: 240.1384.



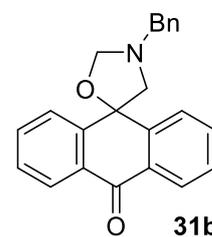
### Методики синтеза 10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-онов:

**3'-Метил-10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он (31a).** Смесь антрахинона (**32**) (6.24 г, 30 ммоль), мелкорастертого саркозина (**7a**) (3.2 г, 36 ммоль), и параформа (1.62 г, 54 ммоль  $\text{CH}_2\text{O}$ ) кипятили с обратным холодильником в смеси сухих бензола (50 мл) и 1,4-диоксана (25 мл) при перемешивании в 250 мл круглодонной колбе с насадкой Дина-Старка в течение 3 часов.



Смесь охлаждают до комнатной температуры, взвесь отфильтровывают и растворитель отгоняют на роторном испарителе при пониженном давлении, что приводит к твердому оксазолидину **31a**. Желтое твердое вещество, выход 7.71 г (97%), т.пл. 102–103 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (д.д,  $J = 7.8, 1.1$  Гц, 2H, H-4, H-5), 7.84 (д.д,  $J = 7.9, 0.7$  Гц, 2H, H-1, H-8), 7.64 (т.д,  $J = 7.7, 1.4$  Гц, 2H, H-2, H-7), 7.47 (т.д,  $J = 7.7, 1.2$  Гц, 2H, H-3, H-6), 4.84 (с, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ), 2.88 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.38 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.2 (C), 146.9 (C), 133.4 (CH), 130.7 (C), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 91.6 ( $\text{CH}_2$ ), 81.5 (C), 71.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2)^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 266.1176. Найдено: 266.1178.

**3'-Бензил-10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он (31b).** Смесь антрахинона (**32**) (624 мг, 3.0 ммоль), *N*-бензилглицина (**7b**) (570 мг, 3.45 ммоль), и параформа (158 мг, 5.26 ммоль  $\text{CH}_2\text{O}$ ) кипятили с обратным холодильником в смеси сухих бензола (15 мл) и 1,4-диоксана (7 мл) при перемешивании в 50 мл круглодонной колбе с насадкой Дина-Старка в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, взвесь отфильтровывают и растворитель отгоняют на роторном испарителе при пониженном давлении, что приводит к твердому оксазолидину **31b**. Желтое твердое вещество, выход 1.02 г (количественный), т.пл. 118–120 °С.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (д.д,  $J = 7.8, 1.0$  Гц, 2H, H-4, H-5), 7.91 (д,  $J = 7.9, 2\text{H}$ , H-1, H-8), 7.67 (т.д,  $J = 7.9, 1.3$  Гц, 2H, H-2, H-7), 7.48 (т.д,  $J = 7.8, 1.0$  Гц, 2H, H-3, H-6), 7.30–7.20 (м, 5H, Ph), 4.93 (с, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ), 3.76 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.96 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.2 (C), 146.9 (C), 137.8 (C),

133.4 (CH), 130.8 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (C), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 90.0 (CH<sub>2</sub>), 81.1 (C), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 342.1489. Найдено: 342.1497.

**Основная методика для реакции [3+2]-циклоприсоединения с использованием спиро[антрацен-оксазолидинов].** Смесь диполярофила (1.0 ммоль) и оксазолидина **31a** или **b** (1.0 ммоль) кипятят с обратным холодильником в сухом *o*-ксилоле (6 мл) в течение 4–8 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Осадок антрахинона отфильтровывают и промывают PhMe (3 мл). Растворители удаляют *in vacuo* и получают циклоаддукт, который затем очищают от следов антрахинона по следующим методикам:

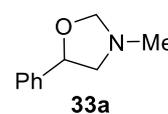
**Методика 3:** Сырой продукт обрабатывают холодной 1.7М HCl (7 мл) и нерастворимый осадок антрахинона отфильтровывают. Водный раствор подщелачивают избытком NaHCO<sub>3</sub> до pH = 8–9. Смесь экстрагируют PhMe (2×7 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители удаляют при пониженном давлении и циклоаддукт затем переводят в оксалат или гидрохлорид.

**Методика II:** Смесь C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> и PhMe (от 3:1 до 5:1) добавляют к сырому продукту. Смесь подогревают до 30–40 °C и нерастворимые остатки антрахинона отфильтровывают. Растворители удаляют при пониженном давлении и циклоаддукт затем переводят в оксалат или гидрохлорид.

**Основная методика для приготовления оксалатов циклоаддуктов:** безводную щавелевую кислоту (0.10 г, 1.1 ммоль) растворяют в горячем ацетоне (1.5 мл) и добавляют при перемешивании к сырому циклоаддукту, растворенному в горячем ацетоне (1.5 мл). Смесь кипятят в течение 5 мин с частичным упариванием ацетона до 2 мл. Смесь охлаждают до комнатной температуры, образующийся осадок отфильтровывают и промывают сухим ацетоном. Бесцветный порошок сушат до постоянной массы при 60–70 °C.

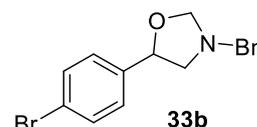
**Основная методика для приготовления гидрохлоридов циклоаддуктов:** смесь *i*-PrOH (0.069 г, 1.15 ммоль) и AcCl (0.082 г, 1.05 ммоль) добавляют к циклоаддукту, растворенному в сухом PhMe (4–5 мл). Образующийся осадок отфильтровывают и промывают сухим PhMe. Бесцветный порошок сушат до постоянной массы при 60–70 °C.

**3-Метил-5-фенилоксазолидин (33a)** синтезируют по основной методике из бензальдегида и очищают по методике II. Желтое масло, выход 119 мг (73%). Ранее было известно [274]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.30 (м, 4H, Ph), 7.28–7.23 (м, 1H, Ph), 5.03 (д.д, *J* = 7.8, 6.8 Гц, 1H, H-5), 4.52 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, H-2''), 4.49 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, H-2'), 3.32 (д.д, *J* = 11.1, 6.8 Гц, 1H, H-4'), 2.76 (д.д, *J* = 11.1, 7.8 Гц, 1H, H-4'), 2.50 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.1 (C),



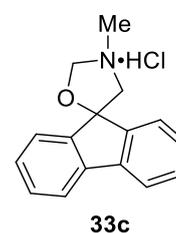
128.6 (CH), 127.5 (CH), 125.6 (CH), 89.4 (CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 164.1070. Найдено: 164.1067.

**3-Бензил-5-(4-бромфенил)оксазолидин (33b)** синтезируют по основной методике из 4-бромбензальдегида и оксазолидина **31b**, очищают по методике **И** и затем с помощью колоночной хроматографии (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



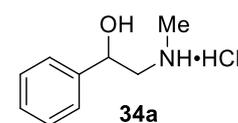
Белое твердое вещество, выход 267 мг (84%), т.пл. 72–73 °С (лит. т.пл. 66–67 °С [85]). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (вероятно д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.37–7.31 (м, 4H, Ph), 7.30–7.25 (м, 1H, Ph), 7.22 (вероятно д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 5.00 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, H-5), 4.58 (с, 2H, H-2), 3.80 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.41 (д.д, *J* = 11.4, 6.7 Гц, 1H, H-4''), 2.77 (д.д, *J* = 11.4, 7.7 Гц, 1H, H-4').

**3'-Метилспиро[флуорен-9,5'-оксазолидина] гидрохлорид (33c)** синтезируют по основной методике из 9H-флуорен-9-она и очищают по методике **И**. Сырой оксазолидин **33c** растворяют в MeOH (4 мл) и SOCl<sub>2</sub> (1.2 ммоль, 145 мг) осторожно добавляют к раствору. Метанол частично упаривают и образующийся твердый гидрохлорид оксазолидина



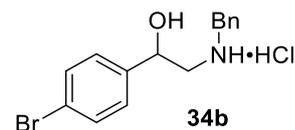
отфильтровывают и промывают ацетоном. Бежевая пудра, выход 167 мг (61%), т.пл. 197–198 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.76 (уш. с, 1H, NH<sup>+</sup>), 8.25–7.90 (м, 2H, Ar), 7.80 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.48 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.38 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 5.56–5.34 (м, 1H, 2'-CHH), 5.12–4.90 (м, 1H, 2'-CHH), 4.33–4.08 (м, 1H, 3'-CHH), 3.89–3.68 (м, 1H, 3'-CHH), 3.09 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>, основания) δ 147.6 (C), 139.9 (C), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 124.6 (CH), 119.9 (CH), 89.9 (CH<sub>2</sub>), 88.8 (C), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>3</sub>).

**2-(Метиламино)-1-фенилэтан-1-ола гидрохлорид (34a)**. Промежуточный *N*-метил-5-фенилоксазолидин (**34a**) получают по основной методике с количественным выходом и используют далее без дополнительной очистки от следов антрахинона. Смесь растворяют в *n*-BuOH (6 мл) и обрабатывают 37% HCl (0.11 мл, 1.3 ммоль), затем нагревают при 90 °С на глицириновой бане в течение 1.5 ч при перемешивании. Смесь охлаждают и осадок антрахинона отфильтровывают. Растворители удаляют при пониженном давлении и получают твердый гидрохлорид аминспирта **34a**, который перекристаллизовывают из ацетона. Бежевые кристаллы, выход 71 мг (38%) т.пл. 102–104 °С (лит. т.пл. 105–106 °С [275]). Ранее было известно как основание [46,276,151]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.51–7.41 (м, 5H, Ph), 5.07 (д.д, *J* = 7.7, 5.2 Гц, 1H, CHPh), 3.36–3.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N).



### 2-(Бензиламино)-1-(4-бромфенил)этан-1-ола гидрохлорид

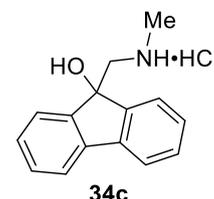
(34b) синтезируют по методике описанной для 34a из 4-бромбензальдегида и оксазолидина 31b. Сырой оксазолидин 33b



очищают по методике И, растворяют в *n*-BuOH (6 мл) и обрабатывают 37% HCl (0.11 мл, 1.3 ммоль), затем нагревают при 90 °С на глицериновой бане в течение 1.5 ч при перемешивании. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и выпадающий осадок гидрохлорида арилэтанолamina отфильтровывают и промывают горячим ацетоном и EtOAc. Бесцветные кристаллы, выход 161 мг (47%), т.пл. 245–247 °С. Ранее было известно [277]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27, 9.55 (both уш. с, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 7.60–7.54 (м, 4H), 7.46–7.39 (м, 3H), 7.32 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.28 (д, *J* = 4.0 Гц, 1H, OH), 5.03 (д.т, *J* = 10.3, 3.2 Гц, 1H, CH), 4.19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.07 (д.д, *J* = 12.3, 2.3 Гц, 1H, CHH), 2.89 (д.д, *J* = 12.3, 10.3 Гц, 1H, CHH).

### 9-((Метиламино)метил)-9H-флуорен-9-ола гидрохлорид (34c)

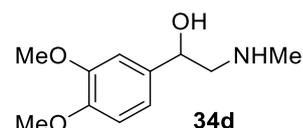
синтезируют по методике описанной для соединения 34a из 9H-флуорен-9-она. Сырой гидрохлорид аминспирта отмывают горячим ацетоном.



Белая пудра, выход 175 мг (67%), т.пл. 234–236 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.85 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ar), 7.66 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.56 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.47 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 3.66 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.3 (C), 142.3 (C), 133.4 (CH), 131.4 (CH), 126.6 (CH), 123.7 (CH), 81.1 (C), 58.5 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>3</sub>).

### 1-(3,4-Диметоксифенил)-2-(метиламино)этан-1-ол (34d).

Вследствие средней реакционной способности вератрового альдегида в реакциях с саркозином и формальдегидом [151], более жесткие условия были использованы для реакции [3+2]-циклоприсоединения. Вертровый

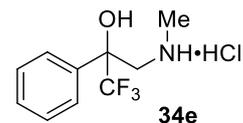


альдегид (166 мг, 1.0 ммоль), оксазолидин 31a (358 мг, 1.35 ммоль) и сухой *o*-ксилол (2.5 мл) смешивают в 10 мл ампуле для микроволнового реактора, заполняют атмосферой аргона и запечатывают. После перемешивания в течение 3 мин, смесь нагревают в микроволновом реакторе в течение 1.33 ч при 210 °С при перемешивании. После охлаждения потоком сжатого воздуха, антрахинон отфильтровывают и промывают PhMe (3 мл). Растворители удаляют при пониженном давлении и получают сырой оксазолидин. Последний растворяют в EtOH (4 мл) и обрабатывают 16M N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (0.5 мл, 8.0 ммоль), образующуюся смесь оставляют при комнатной температуре на 2 дня и затем кипятят в течение 3 ч. Растворители удаляют при пониженном давлении и добавляют концентрированный водный раствор NaOH к остатку. Смесь экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×

мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и органическую фазу упаривают и получают сырой 1-арил-2-(метиламино)этанол **34d**, который перекристаллизовывают из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –гептан. Бежевые кристаллы, выход 110 мг (52%), т.пл. 102–104 °С (лит. т.пл. 107–108.5 °С [192], 100–103 °С [151]).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.92 (д,  $J = 1.6$  Гц, 1H, Ar), 6.88 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, Ar), 6.83 (д,д,  $J = 8.2, 1.6$  Гц, 1H, Ar), 5.15 (уш. с, 1H, OH), 4.56 (д,д,  $J = 7.8, 4.8$  Гц, 1H, CH), 3.72, 3.74 (оба с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.58 (д,д,  $J = 11.8, 7.8$  Гц, 1H, CHH), 2.54 (д,д,  $J = 11.8, 4.8$  Гц, 1H, CHH), 2.30 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.0 (уш. с, 1H, NH).

**1,1,1-Трифтор-3-(метиламино)-2-фенилпропан-2-ола гидрохлорид (34e)**

синтезируют по методике описанной для соединения **34a** из 2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-она. Сырой гидрохлорид отмывают горячим ацетоном. Бежевая пудра, выход 169 мг, 66%, т.пл. 232–234 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР

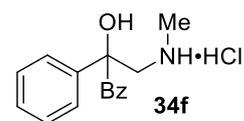


(500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.71–7.67 (м, 2H, Ph), 7.60–7.54 (м, 3H, Ph), 3.85 (д,  $J = 13.4$  Гц, 1H, CHH), 3.81 (д,  $J = 13.4$  Гц, 1H, CHH), 2.74 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  135.8 (C), 132.9 (CH), 132.0 (CH), 129.0 (CH), 127.1 (к,  $J = 285.7$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 77.6 (к,  $J = 29.4$  Гц, C), 55.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**2-Гидрокси-3-(метиламино)-1,2-дифенилпропан-1-она гидрохлорид (34f)**

синтезируют по методике описанной для соединения **34a** из бензила.

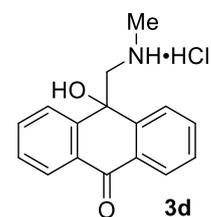
Сырой гидрохлорид отмывают горячим ацетоном. Белая пудра, выход 207 мг (71%), т.пл. 218–222 °С (разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.89



(д,д,  $J = 8.5, 1.1$  Гц, 2H, Ph), 7.62–7.44 (м, 6H, Ph), 7.39 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H, Ph), 3.73 (AB-система,  $J = 13.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.74 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  202.7 (C), 139.2 (C), 136.8 (CH), 135.7 (C), 132.9 (CH), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 127.6 (CH), 82.7 (C), 60.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**10-Гидрокси-10-((метиламино)метил)антрацен-9(10H)-она гидрохлорид (3d)**

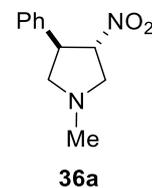
Оксазолидин **31a** (265 мг, 1.0 ммоль) растворяют в  $\text{MeOH}$  (6 мл), обрабатывают 37%  $\text{HCl}$  (0.17 мл, 2.0 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, растворители удаляют при пониженном давлении и получают гидрохлорид арилэтанолмина, который промывают горячим



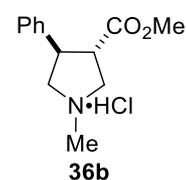
ацетоном и  $\text{EtOAc}$  и сушат до постоянной массы при комнатной температуре (нагревание гидрохлорида продукта выше 80 °С ведет к медленному разложению, основание продукта нестабильно). Светло-желтая пудра, выход 180 мг (62%) т.пл. 185–186 °С (разл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.22 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H, H-4, H-5), 8.03 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H, H-1, H-8), 7.88 (т,д,  $J = 7.8, 1.4$  Гц, 2H, H-2, H-7), 7.68 (т,д,  $J = 7.6, 1.2$  Гц, 2H, H-3, H-6), 3.32 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ),

2.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 188.1 (C), 146.0 (C), 137.6 (CH), 132.8 (C), 132.3 (CH), 130.5 (CH), 128.3 (CH), 72.4 (C), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 254.1176. Найдено: 254.1184.

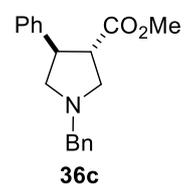
**(3S,4R)-1-Метил-3-нитро-4-фенилпирролидин (36a)** синтезируют по основной методике из (*E*)-(2-нитровинил)бензола и очищают по методике 3. Желтое масло, выход 122 мг (59%). Ранее было известно [278]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.22 (м, 5H, Ph), 4.95 (д.д.д, *J* = 7.8, 5.3, 3.7 Гц, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 4.04 (т.д, *J* = 8.1, 5.3 Гц, 1H, CHPh), 3.44 (д.д, *J* = 11.0, 3.7 Гц, 1H, H-2''), 3.31 (т, *J* = 8.6 Гц, 1H, H-5''), 3.01 (д.д, *J* = 11.0, 7.8 Гц, 1H, H-2'), 2.60 (д.д, *J* = 9.1, 8.0 Гц, 1H, H-5'), 2.44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N).



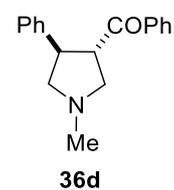
**Метил (3S,4R)-1-метил-4-фенилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид (36b)** синтезируют по основной методике из метил циннамата и очищают по методике 3. Жидкий продукт переводят в гидрохлорид. Бесцветные кристаллы, выход 123 мг (48%), т.пл. 159–161 °С. Ранее было известно [279]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, основание) δ 7.34–7.28 (м, 4H, Ph), 7.25–7.19 (м, 1H, Ph), 3.73–3.68 (м, 1H, CHPh), 3.68 (с, 3H, COOMe), 3.10 (вероятно к, *J* = 7.2 Гц, 1H, H-3), 3.05 (д.д, *J* = 9.2, 8.4 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.96–2.93 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (д.д, *J* = 9.2, 7.1 Гц, 1H, H-5'), 2.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N).



**Метил (3S,4R)-1-бензил-4-фенилпирролидин-3-карбоксилат (36c)** синтезируют по основной методике из метил циннамата и оксазолидина **31b**, и очищают по методике Г. Светло-желтое масло, выход 127 мг, 43%, ранее было известно [80]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.18 (м, 10H, 2Ph), 3.70 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H, CHPh), 3.70–3.65 (м, 1H), 3.66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.65 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H, CHPh), 3.13–3.08 (м, 1H), 3.05 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H), 3.01 (т, *J* = 8.8 Гц, 1H), 2.87 (д.д, *J* = 8.7, 6.5 Гц, 1H), 2.76 (д.д, *J* = 9.3, 6.3 Гц, 1H).



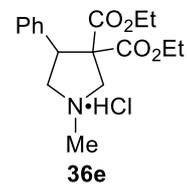
**((3S,4R)-1-Метил-4-фенилпирролидин-3-ил)(фенил)метанон (36d)** синтезируют по основной методике из халкона. Основание сырого циклоаддукта обрабатывают 1.7М HCl (7 мл) и отфильтровывают следы антрахинона. Раствор промывают PhMe (2×5 мл) и водную фазу подщелачивают избытком Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH = 8–9. Экстракция PhMe (2×5 мл), сушка над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривание приводят к целевому продукту. Желтое масло, выход 212 мг (80%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.50 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, Ph), 7.37 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.33–7.27 (м, 4H, Ph), 7.24–7.18 (м, 1H, Ph), 4.00 (д.т, *J* = 8.4, 6.5 Гц, 1H, CH), 3.89 (вероятно к, *J* = 7.1 Гц, 1H, CH), 3.15–3.04 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.90 (д.д, *J* = 9.2, 6.4 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (д.д, *J* = 9.2, 6.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ



199.7 (C), 144.4 (C), 136.5 (C), 133.1 (CH), 128.73 (CH), 128.70 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 64.5, 60.4, 55.6, 46.8, 42.1. HRMS (ESI) вычислено для  $(C_{18}H_{20}NO)^+$   $[M+H]^+$ : 266.1539. Найдено: 266.1536.

**Диэтил 1-метил-4-фенилпирролидин-3,3-дикарбоксилата гидрохлорид (36e)**

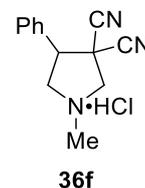
синтезируют по основной методике из диэтил 2-бензилиденмалоната и очищают по методике 3. Жидкий продукт переводят в гидрохлорид.



Бесцветные кристаллы, выход 198 мг (58%), т.пл. 158–159 °С.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ , основание)  $\delta$  7.35 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.24 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.19 (т.т,  $J = 7.2$ , 1.3 Гц, 1H, Ph), 4.39 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $CHPh$ ), 4.28 (д.к,  $J = 10.8$ , 7.1 Гц, 1H,  $CO_2CHH$ ), 4.19 (д.к,  $J = 10.8$ , 7.1 Гц, 1H,  $CO_2CHH$ ), 3.67 (д.к,  $J = 10.7$ , 7.1 Гц, 1H,  $CO_2CHH$ ), 3.42 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H, H-2''), 3.38 (д.к,  $J = 10.7$ , 7.1 Гц, 1H,  $CO_2CHH$ ), 3.15 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H, H-2'), 3.17–3.12 (м, 1H, H-5''), 2.76 (д.д,  $J = 9.2$ , 8.1 Гц, 1H, H-5'), 2.42 (с, 3H,  $CH_3N$ ), 1.25 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_3$ ), 0.72 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $D_2O$ , гидрохлорид)  $\delta$  172.3 (C), 171.4 (C), 135.4 (C), 131.44 (CH), 131.39 (CH), 131.2 (CH), 66.5 ( $CH_2$ ), 62.9, 61.0, 50.8, 43.2, 15.6 ( $CH_3$ ), 15.2 ( $CH_3$ ). Вычислено, %:  $C_{17}H_{24}ClNO_4$ : C, 59.73. H, 7.08. N, 4.10. Найдено, %: C, 59.76. H, 7.23. N, 4.07.

**1-Метил-4-фенилпирролидин-3,3-дикарбонитрила гидрохлорид (36f)**

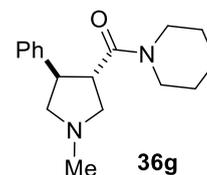
синтезируют по основной методике из диэтил 2-бензилиденмалонитрила и очищают по методике 3. Жидкий продукт переводят в гидрохлорид. Белая



пудра, выход 196 мг (79%), т.пл. 176–178 °С. Ранее было известно [47].  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ , основание)  $\delta$  7.45–7.36 (м, 5H, Ph), 3.99 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $CHPh$ ), 3.38 (АВ-система,  $J = 10.0$  Гц, 2H, 2- $CH_2$ ), 3.17 (д.д,  $J = 9.9$ , 8.1 Гц, 2H, H-5''), 3.14 (д.д,  $J = 9.9$ , 7.8 Гц, 2H, H-5'), 2.52 (с, 1H,  $CH_3N$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ , основание)  $\delta$  134.9 (C), 129.10 (C), 129.05 (CH), 128.3 (CH), 115.7 (C), 113.9 (C), 65.5 ( $CH_2$ ), 59.3 ( $CH_2$ ), 54.9 (CH), 40.98 (C), 40.96 ( $CH_3$ ).

**((3S,4R)-1-Метил-4-фенилпирролидин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (36g)**

синтезируют по основной методике из (E)-3-фенил-1-(пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она. Основание сырого циклоаддукта обрабатывают 1.7M

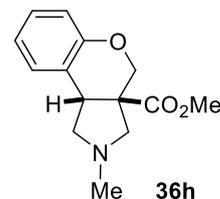


HCl (7 мл) и отфильтровывают следы антрахинона. Раствор промывают PhMe (2×5 мл) и водную фазу подщелачивают избытком  $Na_2CO_3$  до pH = 8–9. Экстракция PhMe (2×5 мл), сушка над  $Na_2SO_4$  и упаривание приводят к целевому продукту. Желтое масло, выход 169 мг (62%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35–7.26 (м, 4H, Ph), 7.19 (т.т,  $J = 7.1$ , 1.5 Гц 1H, Ph), 3.83 (д.т,  $J = 8.5$ , 6.6 Гц, 1H, CH), 3.54 (т,  $J = 5.3$  Гц, 2H,  $CH_2NCO$ ), 3.29 (к,  $J = 7.6$  Гц, 1H, CH), 3.21 (д.д.д,  $J = 13.3$ , 7.2, 3.8 Гц, 1H,  $CHHNCO$ ), 3.13 (д.д.д,  $J = 13.3$ , 7.2, 3.8 Гц, 1H,  $CHHNCO$ ), 3.04 (т,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $CH_2N$ ),

2.95 (т,  $J = 9.0$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>N), 2.85 (д.д,  $J = 9.3, 5.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>N), 2.76 (т,  $J = 8.3$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>N), 2.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.60–1.43 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.38–1.18 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3 (C), 144.8 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH), 43.4 (CH), 42.3 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 273.1961. Найдено: 273.1954.

**Метил (3aR,9bR)-2-метил-1,2,3,9b-тетрагидрохромено[3,4-с]пиррол-3a(4H)-карбоксилат (36h)** синтезируют по основной методике из метил 2H-

хромен-3-карбоксилата и очищают по методике 3. Желтые кристаллы, выход 228 мг (92%), т.пл. 65–69 °С. Ранее было известно [280]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15–7.08 (м, 2H, H-7, H-9), 6.94 (т.д,  $J = 7.4, 1.1$  Гц,



1H, H-8), 6.89 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H-6), 4.38 (д,  $J = 11.0$  Гц, 1H, H-4''), 3.92 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-9b), 3.85 (д,  $J = 11.0$  Гц, 1H, H-4'), 3.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.33 (т,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H-1''), 3.20 (д,  $J = 10.1$  Гц, 1H, H-3''), 2.48 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H, H-3'), 2.46 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, H-1'), 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.3 (C), 154.6 (C), 129.3 (CH), 127.2 (CH), 124.6 (C), 121.7 (CH), 117.1 (CH), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (C), 41.7, 40.2.

**(3aS,9bS)-2-Метил-1,2,3,9b-тетрагидрохромено[3,4-с]пиррол-3a(4H)-карбонитрил (36i)** синтезируют по основной методике из 2H-хромен-3-карбонитрила и

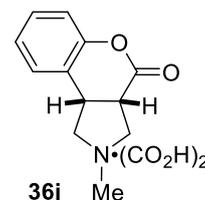
очищают по методике 3. Желтое масло, выход 176 мг (82%). Ранее было известно [280]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H-7), 7.13–7.08 (м, 1H, H-9), 7.00 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, H-8), 6.96 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H,



H-6), 4.23 (д,  $J = 11.2$  Гц, 1H, H-4''), 3.91 (д,  $J = 11.2$  Гц, 1H, H-4'), 3.72 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H-9b), 3.33 (т,  $J = 8.7$  Гц, 1H, H-1''), 3.30 (д,  $J = 9.9$  Гц, 1H, H-3''), 2.66 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1H, H-3'), 2.50 (д.д,  $J = 9.3, 7.5$  Гц, 1H, H-1'), 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.0 (C), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 122.7 (C), 122.4 (CH), 122.0 (C), 117.6 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 43.1, 41.1, 40.3 (C).

**(3aS,9bS)-2-Метил-2,3,3a,9b-тетрагидрохромено[3,4-с]пиррол-4(1H)-она оксалат (36j)** синтезируют по основной методике из кумарина и очищают по

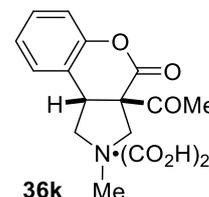
методике И. Жидкий продукт был переведен в оксалат. Бежевая пудра, выход 167 мг (57%), т.пл. 192–194 °С (лит. т.пл. 191–193 °С [245]). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40–7.32 (м, 2H, H-7, H-9), 7.20 (т.д,  $J = 7.5, 0.9$  Гц,



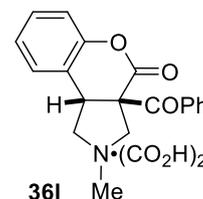
1H, H-8), 7.11 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H-6), 3.95–3.82 (м, 2H, H-3a, H-9b), 3.73 (д.д,  $J = 11.3, 8.4$  Гц, 1H, H-3''), 3.66 (д.д,  $J = 10.1, 7.8$  Гц, 1H, H-1''), 3.56 (д.д,  $J = 11.3, 4.1$  Гц, 1H, H-3'), 3.11 (т,  $J = 10.1$  Гц, 1H, H-1'), 2.72 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 167.3 (C),

164.2 (C), 150.1 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 124.8 (CH), 119.4 (C), 116.7 (CH), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>3</sub>), 40.0 (CH), 37.5 (CH).

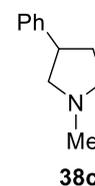
**(3a*S*,9b*R*)-3a-Ацетил-2-метил-2,3,3a,9b-тетрагидрохромено[3,4-*c*]пиррол-4(1*H*)-она оксалат (36k)** синтезируют по основной методике из 3-ацетилкумарина и очищают по методике **И**. Жидкий продукт был переведен в оксалат. Бесцветная пудра, выход 137 мг (41%), т.пл. 146–148 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40–7.32 (м, 2H, H-7, H-9), 7.20 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H-8), 7.13 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H-6), 4.04 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, H-9b), 3.60 (д, *J* = 10.5 Гц, 1H, H-3''), 3.40 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H, H-3'), 3.34 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H, H-1''), 2.73 (т, *J* = 9.1 Гц, 1H, H-1'), 2.44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 201.0 (C), 165.6 (C), 163.5 (C), 149.5 (C), 129.5 (CH), 125.2 (CH), 118.9 (C), 116.7 (CH), 64.3, 60.8, 60.6, 41.7, 40.8, 25.9 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>: C, 57.31. H, 5.11. N, 4.18. Найдено, %: C, 57.12. H, 5.09. N, 4.10.



**(3a*S*,9b*R*)-3a-Бензоил-2-метил-2,3,3a,9b-тетрагидрохромено[3,4-*c*]пиррол-4(1*H*)-она оксалат (36l)** синтезируют по основной методике из 3-бензоилкумарина и очищают по методике **Д**. Жидкий продукт был переведен в оксалат. Бесцветная пудра, выход 266 мг (67%), т.пл. 152–154 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.84 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ph), 7.66 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, Ph), 7.51 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.44–7.36 (м, 2H, H-7, H-9), 7.24 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H-8), 7.20 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, H-6), 4.16 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, H-9b), 3.96 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H, H-3''), 3.46 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H, H-3'), 3.39 (д.д, *J* = 9.4, 7.6 Гц, 1H, H-3'), 2.82 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H, H-1'), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 193.5 (C), 166.0 (C), 162.6 (C), 149.4 (C), 133.9 (CH), 133.3 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 125.5 (CH), 119.9 (C), 116.7 (CH), 62.4, 62.3, 62.1, 43.6, 40.9. HRMS (ESI) вычислено для основания (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 308.1281. Найдено: 308.1286.



**1-Метил-3-фенилпирролидин (38с)**. Стирол (312 мг, 3.0 ммоль) с небольшим количеством гидрохинона, оксазолидин **31a** (265 мг, 1.0 ммоль) и сухой *o*-ксилол (2.5 мл) смешивают в 10 мл ампуле для микроволнового реактора, заполняют атмосферой аргона и запечатывают. После перемешивания в течение 3 мин, смесь нагревают в микроволновом реакторе в течение 1.33 ч при 210 °С при перемешивании. После охлаждения потоком сжатого воздуха, антрахинон отфильтровывают и промывают PhMe (3 мл). Растворители удаляют при пониженном давлении и получают сырой продукт с примесью антрахинона. Смесь обрабатывают 37% HCl (0.42 мл, 5.0 ммоль) и H<sub>2</sub>O (5 мл), и промывают Et<sub>2</sub>O (2×5 мл). Водную фазу подщелачивают холодным водным раствором NaOH (0.4 г, 10.0 ммоль в H<sub>2</sub>O (5 мл)),



экстрагируют Et<sub>2</sub>O (3×5 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и упаривают растворитель при пониженном давлении. Бесцветная жидкость, выход 66 мг (41%). Ранее было известно в виде оксалата [281]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32–7.24 (м, 4H, Ph), 7.19 (т.т, *J* = 6.9, 1.6 Гц, 1H, Ph), 3.39 (д.к, *J* = 9.8, 7.6 Гц, 1H, H-3), 3.03 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, H-2''), 2.82 (т.д, *J* = 8.2, 6.1 Гц, 1H, H-5''), 2.63 (т.д, *J* = 8.9, 6.3 Гц, 1H, H-5'), 2.49 (т, *J* = 8.6 Гц, 1H, H-2'), 2.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.35 (д.д.д.д, *J* = 13.1, 9.8, 7.7, 6.1 Гц, 1H, H-4''), 1.90 (д.д.д.д, *J* = 13.1, 8.3, 7.3, 6.0 Гц, 1H, H-4').

**1-((3*S*,4*S*)-1,3-Диметил-4-фенилпирролидин-3-ил)этан-1-она гидрохлорид (38d)**

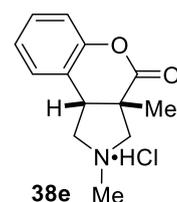
синтезируют по методике описанной для **38с**, используя (*E*)-3-метил-4-фенилбут-3-ен-2-он (160 мг, 1.0 ммоль) и оксазолидин **31а** (358 мг, 1.35 ммоль). Сырой продукт очищают по методике Г. Жидкий продукт переводят в гидрохлорид и отмывают горячим ацетоном. Светло-серая



пудра, выход 76 мг (30%), т.пл. 226–228 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, основание) δ 7.32–7.27 (м, 2H, Ph), 7.25–7.20 (м, 3H, Ph), 3.89 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H, H-4), 3.25 (д, *J* = 9.8 Гц, 1H, H-2''), 3.10 (д.д, *J* = 9.3, 7.6 Гц, 1H, H-5''), 2.85 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H, H-5'), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.38 (д, *J* = 9.8 Гц, 1H, H-2'), 2.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 0.85 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, основание) δ 211.1 (C), 139.8 (C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 58.5 (C), 49.0, 42.4, 25.8 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClNO·0.25H<sub>2</sub>O: C, 65.11. H, 8.00. N, 5.42. Найдено, %: C, 65.19. H, 7.94. N, 5.48.

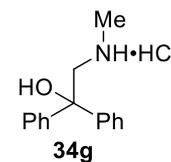
**(3*aS*,9*bR*)-2,3,3*a*,9*b*-тетрагидрохромено[3,4-*c*]пиррол-4(1*H*)-она**

гидрохлорид (**38е**) синтезируют по методике, описанной для **38с**, используя 3-метил-2*H*-хромено-2-он (160 мг, 1.0 ммоль) и оксазолидин **31а** (331 мг, 1.25 ммоль). Реакцию проводят при 210 °С в течение 1.5 ч. Сырой продукт очищают по методике Д. Жидкий продукт переводят в

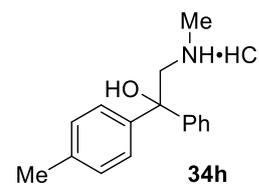


гидрохлорид и отмывают горячим ацетоном. Бежевая пудра, выход 142 мг (56%), т.пл. 198–200 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, основание) δ 7.27 (т.д, *J* = 8.1, 1.6 Гц, 1H, H-7), 7.19 (д.д, *J* = 7.5, 1.6 Гц, 1H, H-9), 7.12 (т.д, *J* = 7.5, 1.0 Гц, 1H, H-8), 7.05 (д.д, *J* = 8.2, 1.0 Гц, 1H, H-6), 3.44 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, H-3''), 3.29 (т, *J* = 8.6 Гц, 1H, H-9*b*), 3.14 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H, H-3'), 2.86 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, H-3'), 2.55 (т, *J* = 9.4 Гц, 1H, H-1'), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 172.7 (C), 150.1 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 124.8 (CH), 121.2 (C), 117.0 (CH), 65.8, 62.8, 48.0, 47.0, 42.3, 22.7 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 61.54. H, 6.36. N, 5.52. Найдено, %: C, 61.72. H, 6.57. N, 5.50.

**2-(Метиламино)-1,1-дифенилэтан-1-ола гидрохлорид (34g)** синтезируют по методике, описанной для **38c**, используя бензофенон (364 мг, 2.0 ммоль) и оксазолидин **31a** (265 мг, 1.0 ммоль). Реакцию проводят при 210 °С в течение 2 ч. Сырой жидкий 3-метил-5,5-дифенилоксазолидин (**38a**) далее используют без дополнительной очистки от следов антрахинона. Смесь растворяют в *n*-BuOH (6 мл) и обрабатывают 37% HCl (0.11 мл, 1.3 ммоль), затем нагревают при 90 °С на глицериновой бане в течение 1.5 ч при перемешивании. Смесь охлаждают и осадок антрахинона отфильтровывают. Растворители удаляют при пониженном давлении и получают твердый гидрохлорид аминоспирта **34g**, который отмывают горячим ацетоном. Светло-серая пудра, выход 121 мг (46%), т.пл. 196–198 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.50–7.38 (м, 10H, Ar), 4.00 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 145.1 (C), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 128.4 (CH), 78.0 (C), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 228.1383. Найдено: 228.1380.



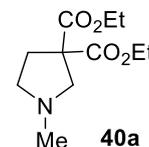
**2-(Метиламино)-1-фенил-1-(*n*-толил)этан-1-ола гидрохлорид (34h)** синтезируют по методике, описанной для **34g**, используя *n*-метилбензофенон (392 мг, 2.0 ммоль) и оксазолидин **31a** (265 мг, 1.0 ммоль). Гидрохлорид продукта отмывают горячим ацетоном. Светло-коричневая пудра, выход 61 мг (22%), т.пл. 199–202 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.48–7.44 (м, 4H, Ph), 7.43–7.39 (м, 1H, Ph), 7.35 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.28 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 3.96 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 145.2 (C), 142.2 (C), 141.2 (C), 132.1 (CH), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 128.4 (CH), 77.9 (C), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 242.1539. Найдено: 242.1557.



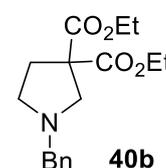
**Основная методика для пирролидинирования метилен-активных соединений 40a-l и получение аддуктов Манниха 42a-d.** Метилен-активное соединение **39** (1.0 ммоль), 10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он **31a,b** (2.3 ммоль) и сухой *o*-ксилол (3 мл) смешивают в 10 мл ампуле для микроволнового реактора, заполняют атмосферой аргона и запечатывают. После перемешивания в течение 3 мин, смесь нагревают в микроволновом реакторе при 210 °С при перемешивании в течение 45 мин. После охлаждения потоком сжатого воздуха, смесь разбавляют PhMe (5 мл) и осадок антрахинона отфильтровывают. Раствор экстрагируют холодной 1М HCl (10 мл) и водную фазу промывают PhMe (2×5 мл), затем подщелачивают NaHCO<sub>3</sub> до pH = 8–9 и экстрагируют PhMe (2×5 мл). Экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают при пониженном

давлении и получают целевой пирролидин, который, если необходимо, очищают колоночной хроматографией.

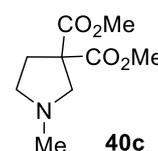
**Диэтил 1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (40a)** синтезируют по основной методике из диэтилмалоната **39a**. Светло-коричневое масло, выход 147 мг (64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20 (к,  $J = 7.1$  Гц, 4H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.03 (с, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.62 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.44 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.35 (с, 3H, MeN), 1.25 (т,  $J = 7.1$  Гц, 6H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4 (2C=O), 62.6 (2- $\text{CH}_2$ ), 61.7 (2 $\text{CH}_2\text{O}$ ), 59.8 (3-C), 55.9 (5- $\text{CH}_2$ ), 41.8 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 33.2 (4- $\text{CH}_2$ ), 14.1 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 230.1387. Найдено: 230.1391.



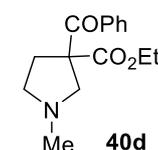
**Диэтил 1-бензилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (40b)** синтезируют по основной методике, используя в качестве реагентов и растворителя: диэтилмалонат **39a** (160 мг, 1.0 ммоль), *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламин (**9**) (2.5 ммоль, 592 мг), LiF (104 мг, 4.0 ммоль) и сухой ДМФА (3 мл). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ;  $R_f$  (хлороформ/метанол, 100/2) = 0.6). Светло-желтое масло, выход 144 мг (47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.28 (м, 4H, Ph), 7.26–7.22 (м, 1H, Ph), 4.19 (к,  $J = 7.1$  Гц, 4H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.64 (с, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.05 (с, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.67 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.44 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 1.24 (т,  $J = 7.1$  Гц, 6H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4 (2C=O), 138.8 (C), 128.7 (2CH), 128.4 (2CH), 127.1 (CH), 61.7 (2 $\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.1, 59.54, 59.45, 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (4- $\text{CH}_2$ ), 14.2 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 306.1700. Найдено: 306.1703.



**Диметил 1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (40c)** синтезируют по основной методике из диметилмалоната. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/1;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/2) = 0.2). Желтое масло, выход 135 мг (67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  3.66 (с, 6H,  $2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.89 (с, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 2.48 (т,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 2.29 (т,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 2.21 (с, 3H, MeN).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  171.0 (2C=O), 61.9 (2- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (3-C), 55.0 (5- $\text{CH}_2$ ), 52.8 (2 $\text{CH}_3\text{O}$ ), 41.1 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 32.5 (4- $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 202.1074. Найдено: 202.1077.



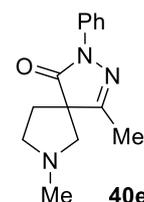
**Этил 3-бензоил-1-метилпирролидин-3-карбоксилат (40d)** синтезируют по основной методике из этилбензоилацетата. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/1;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/2) = 0.3). Светло-желтое масло, выход 136 мг (52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (д.д,  $J = 8.4$ , 1.1 Гц, 2H, 2,6- $\text{HPh}$ ), 7.54 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H,



4-НPh), 7.43 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2Н, 3,5-НPh), 4.10 (к,  $J = 7.1$  Гц, 2Н,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.32 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1Н, 2-СНН), 3.09 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1Н, 2-СНН), 2.74–2.68 (м, 1Н), 2.66–2.61 (м, 2Н), 2.58 (д.д,  $J = 9.3, 6.0$  Гц, 1Н), 2.39 (с, 3Н, MeN), 1.02 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3Н,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.3 (COPh), 173.2 (COOEt), 135.2 (C), 133.0 (CH), 129.0 (2CH), 128.7 (2CH), 63.7 (3-C), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.9 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 33.8 (4- $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3)^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 262.1438. Найдено: 262.1440.

**4,7-Диметил-2-фенил-2,3,7-триазаспиро[4.4]нон-3-ен-1-он (40e)** синтезируют по основной методике из 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пирозол-3-она.

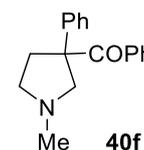
Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/1;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/2) = 0.25). Желтое масло, выход 102 мг (42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.83 (д.д,  $J = 8.7, 1.1$  Гц, 2Н, 2,6-НPh), 7.42 (д.д,  $J = 8.7, 7.3$  Гц, 2Н, 3,5-НPh), 7.18 (т. т,  $J = 7.3, 1.1$  Гц, 1Н, 4-НPh), 3.01 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1Н, 6-СНН), 2.94 (д.д.д,  $J = 8.4, 7.4, 3.8$  Гц, 1Н, 8-СНН), 2.5–2.4 (замаскирован, 1Н, 8-СНН), 2.45 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1Н, 6-СНН), 2.32 (с, 3Н, 7-MeN), 2.14 (с, 3Н, 1-Me), 2.15–2.08 (м, 1Н, 9-СНН), 2.04 (д.д.д,  $J = 13.1, 7.8, 3.8$  Гц, 1Н, 9-СНН).



$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  175.5 (C=O), 164.6 (C=N), 138.0 (C), 128.9 (2CH), 124.5 (CH), 118.0 (2CH), 62.3 (2- $\text{CH}_2$ ), 58.5 (3-C), 55.8 (5- $\text{CH}_2$ ), 41.0 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 33.4 (4- $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 244.1445. Найдено: 244.1448.

**(1-Метил-3-фенилпирролидин-3-ил)(фенил)метанон (40f)** синтезируют по основной методике из 1,2-дифенилэтан-1-она, за исключением того, что

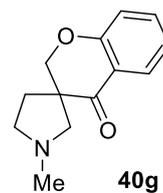
холодная смесь 1М HCl (10 мл) и MeOH (2 мл) используется для экстракции пирролидина вместо 1М HCl (10 мл). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол от 100/1 до 100/5;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/2) = 0.1). Светло-желтое масло, выход 133 мг (50%).



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (д.д,  $J = 8.3, 1.1$  Гц, 2Н, Ph), 7.39 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1Н, Ph), 7.34–7.29 (м, 4Н, Ph), 7.26 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2Н, Ph), 7.24–7.20 (м, 1Н, Ph), 3.33 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1Н, 2-СНН), 2.98 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1Н, 2-СНН), 2.90 (д.д.д,  $J = 13.5, 7.7, 5.6$  Гц, 1Н, 4-СНН), 2.74 (т.д,  $J = 8.2, 5.6$  Гц, 1Н, 5-СНН), 2.65 (к,  $J = 7.7$  Гц, 1Н, 5-СНН), 2.36 (с, 3Н, MeN), 2.32 (д.д.д,  $J = 13.5, 7.7, 6.5$  Гц, 1Н, 4-СНН).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.1 (C=O), 144.4 (C), 135.7 (C), 132.1 (CH), 130.2 (2CH), 129.2 (2CH), 128.2 (2CH), 126.8 (CH), 125.9 (2CH), 66.4 (2- $\text{CH}_2$ ), 62.4 (3-C), 56.6 (5- $\text{CH}_2$ ), 42.4 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 37.3 (4- $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ : 266.1540. Найдено: 266.1536.

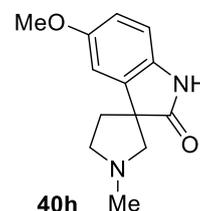
**1'-Метилспиро[хроман-3,3'-пирролидин]-4-он (40g)** синтезируют по основной методике из хроман-4-она. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол от 100/1.5 до 100/4;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/3) = 0.14). Светло-

коричневое масло, выход 96 мг (44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (д.д,  $J = 7.9, 1.7$  Гц, 1H, 5-HAr), 7.48 (д.д.д,  $J = 8.3, 7.5, 1.7$  Гц, 1H, 7-HAr), 7.03 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6-HAr), 6.97 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, 8-HAr), 4.39 (д,  $J = 11.3$  Гц, 1H, 2'-CHN), 4.27 (д,  $J = 11.3$  Гц, 1H, 2'-CHN), 2.93–2.90 (м, 1H, 5'-CHN), 2.90 (д,  $J = 9.8$  Гц, 1H, 2'-CHN), 2.59 (д,  $J = 9.8$  Гц, 1H, 2'-CHN), 2.53 (к,  $J = 8.3$  Гц, 1H, 5'-CHN), 2.39 (с, 3H, 1'-NMe), 2.34 (д.д.д,  $J = 12.9, 7.7, 3.6$  Гц, 1H, 4'-CHN), 1.73 (д.т,  $J = 12.9, 7.9$  Гц, 1H, 4'-CHN).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.8 (C=O), 161.5 (C-O), 136.0 (CH), 128.0 (CH), 121.6 (CH), 120.2 (C), 117.9 (CH), 73.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.7 (2'- $\text{CH}_2$ ), 56.2 (5'- $\text{CH}_2$ ), 52.5 (3-C), 41.8 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 31.0 (4'- $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 218.1176. Найдено: 218.1180.



**(±)-Хорсфилин (5-метокси-1'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он) (40h).**

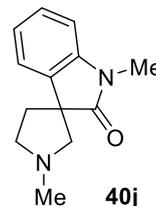
5-Метоксииндолин-2-он (163 мг, 1.0 ммоль), 3'-метил-10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он **31a** (2.5 ммоль, 663 мг), сухой оксиллол (3 мл) смешивают в 10 мл ампуле для микроволнового реактора, заполняют атмосферой аргона и запечатывают. После перемешивания в течение 3 мин, смесь нагревают в микроволновом реакторе при 225 °С при перемешивании в течение 45 мин. После охлаждения потоком сжатого воздуха, смесь разбавляют PhMe (5 мл), и антрахинон отфильтровывают. Раствор экстрагируют холодной 1M HCl (10 мл) и водную фазу промывают PhMe (2×5 мл), затем подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$  до pH = 8 и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×5 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (5 мл) и обрабатывают 11.5M HCl (3 ммоль, 0.26 мл). Смесь кипятят в течение 1.5 ч, охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$  до pH = 8, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×5 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривают при пониженном давлении. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: дихлорметан/этанол, 100/5;  $R_f$  (дихлорметан/метанол, 9/1) = 0.4) и затем перекристаллизовывают из гексана с небольшим количеством ацетона. Бежевый порошок, выход 132 мг (57%), т.пл. 153–156 °С (лит. т.пл. 154–156 °С [247]).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6.92–6.90 (м, 1H, 4-HAr), 6.8–6.7 (м, 2H, 7,6-HAr), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.01 (т.д,  $J = 7.9, 4.1$  Гц, 1H, 5'-CHN), 2.74 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'-CHN), 2.57 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'-CHN), 2.50–2.43 (м, 1H, 5'-CHN), 2.34 (с, 3H, 1'-NMe), 2.16 (д.д.д,  $J = 12.3, 7.9, 4.1$  Гц, 1H, 4'-CHN), 1.90 (д.т,  $J = 12.3, 7.9$  Гц, 1H, 4'-CHN).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  180.8 (C=O), 155.1 (C-O), 137.9 (C), 134.4 (C), 112.1 (CH), 110.0 (CH), 109.4 (CH), 66.0 (2'- $\text{CH}_2$ ), 56.1 (5'- $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.5 (3-C), 41.5 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 37.3 (4'- $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 233.1285. Найдено: 233.1287.



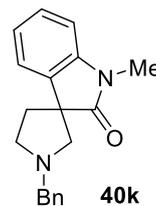
**1-Бензил-1'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40i)** синтезируют по основной методике из 1-бензилиндолин-2-она, за исключением того, что холодная смесь 1М НСl (10 мл) и MeOH (2 мл) используется для экстракции пирролидина вместо 1М НСl (10 мл). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/0.5;  $R_f$  (дихлорметан/этанол, 100/2) = 0.27). Светло-желтое вязкое масло, выход 213 мг (73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 4-НAr), 7.34–7.23 (м, 5H), 7.15 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.05 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 5-НAr), 6.70 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 7-НAr), 4.91 (с, 2H, 1- $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.22 (уш. с, 1H), 3.09 (уш. с, 1H), 2.94 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, 2'- $\text{CHH}$ ), 2.89 (к,  $J = 8.3$  Гц, 1H, 5'- $\text{CHH}$ ), 2.56 (с, 3H, 1'-NMe), 2.43 (д.д.д,  $J = 12.7, 7.5, 3.7$  Гц, 1H, 4'- $\text{CHH}$ ), 2.28–2.18 (м, 1H, 4'- $\text{CHH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.5 (C=O), 142.1 (C), 136.1 (C), 135.7 (C), 128.9 (2CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (2CH), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 108.9 (CH), 66.4 (2'- $\text{CH}_2$ ), 56.8 (5'- $\text{CH}_2$ ), 53.4 (3-C), 43.9, 42.0, 38.2 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 293.1649. Найдено: 293.1653.



**1,1'-Диметилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (40j)** синтезируют по основной методике из 1-метилиндолин-2-она. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/1;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/6) = 0.35). Светло-желтое вязкое масло, выход 140 мг (65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.36 (д.д,  $J = 7.5, 0.6$  Гц, 1H, 4-НAr), 7.27 (т.д,  $J = 7.6, 0.6$  Гц, 1H, 6-НAr), 7.04 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5-НAr), 6.98 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 7-НAr), 3.13 (с, 3H, 1-NMe), 3.03 (т.д,  $J = 8.1, 4.3$  Гц, 1H, 5'- $\text{CHH}$ ), 2.72 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $\text{CHH}$ ), 2.60 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $\text{CHH}$ ), 2.52 (к,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 5'- $\text{CHH}$ ), 2.34 (с, 3H, 1'-NMe), 2.18 (д.д.д,  $J = 12.5, 8.1, 4.3$  Гц, 1H, 4'- $\text{CHH}$ ), 1.91 (д.т,  $J = 12.5, 7.6$  Гц, 1H, 4'- $\text{CHH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  178.9 (C=O), 142.6 (C), 135.8 (C), 127.6 (CH), 122.6 (CH), 122.5 (CH), 108.1 (CH), 66.0 (2'- $\text{CH}_2$ ), 56.1 (5'- $\text{CH}_2$ ), 52.6 (3-C), 41.5 (1'- $\text{NCH}_3$ ), 37.3 (4'- $\text{CH}_2$ ), 26.1 (1- $\text{NCH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 217.1336. Найдено: 217.1339.



**1'-Бензил-1-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40k)** синтезируют по основной методике из 1-метилиндолин-2-она (1.0 ммоль, 147 мг) и 3'-бензил-10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31b** (2.5 ммоль, 853 мг), за исключением того, что холодная смесь 1М НСl (10 мл) и MeOH (2 мл) используется для экстракции пирролидина вместо 1М НСl (10 мл). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/0.5;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/2) = 0.28). Бежевое твердое вещество, выход 234 мг (80%), т.пл. 92–93 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.44 (д.д,  $J = 7.4, 0.8$  Гц, 1H, 4-НAr), 7.37 (д,  $J =$



7.3 Гц, 2H, Ph), 7.32 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H, Ph), 7.27 (т.д,  $J = 7.7$ , 0.8 Гц, 1H, 6-HAr), 7.24 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, Ph), 7.07 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5-HAr), 6.98 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 7-HAr), 3.72 (д,  $J = 13.2$  Гц, 1H, 1'-NCHHPh), 3.69 (д,  $J = 13.2$  Гц, 1H, 1'-NCHHPh), 3.12 (с, 3H, 1-NMe), 3.08 (т.д,  $J = 8.1$ , 4.2 Гц, 1H, 5'-CHH), 2.73 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'-CHH), 2.65 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'-CHH), 2.59 (к,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 5'-CHH), 2.20 (д.д.д,  $J = 12.7$ , 8.3, 4.2 Гц, 1H, 4'-CHH), 1.93 (д.т,  $J = 12.7$ , 7.7 Гц, 1H, 4'-CHH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  178.6 (C=O), 142.6 (C), 139.0 (C), 135.8 (C), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 122.6 (CH), 122.5 (CH), 108.2 (CH), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>), 52.0 (3-C), 36.5 (4'-CH<sub>2</sub>), 26.1 (1-NCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 293.1649. Найдено: 293.1639.

**1'-Метил-1-пентилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40I)** синтезируют по основной методике из 1-пентилиндолин-2-она. Продукт очищают

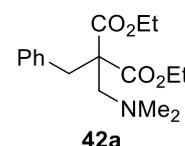
колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/2;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/5) = 0.27). Светло-желтое вязкое масло, выход 163 мг (60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.62–7.55 (м, 1H, 4-HAr), 7.27 (т.д,  $J = 7.7$ , 1.0 Гц, 1H, 6-HAr), 7.09 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 5-HAr), 6.83 (д,  $J = 7.8$  Гц,



1H, 7-HAr), 3.71 (д.т,  $J = 14.5$ , 7.4 Гц, 1H, 1-NCHH), 3.67 (д.т,  $J = 14.5$ , 7.4 Гц, 1H, 1-NCHH), 3.34 (уш. с, 1H), 3.25 (уш. с, 1H), 3.00 (уш. с, 1H), 2.93 (д,  $J = 9.7$  Гц, 1H, 5'-CHH), 2.63 (с, 3H, 1'-NMe), 2.35 (д.д.д,  $J = 12.7$ , 7.2, 3.2 Гц, 1H, 4'-CHH), 2.30 (уш. с, 1H), 1.68 (квинтет,  $J = 7.4$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39–1.30 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 0.90 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.2 (C=O), 142.4 (C), 136.2 (C), 127.7 (CH), 123.3 (CH), 122.7 (CH), 108.1 (CH), 66.5 (2'-CH<sub>2</sub>), 56.9 (5'-CH<sub>2</sub>), 53.4 (3-C), 42.0, 40.2, 38.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 273.1961. Найдено: 273.1964.

**Диэтил 2-бензил-2-((диметиламино)метил)малонат (42a)** синтезируют по основной методике из 3'-метил-10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-

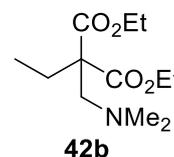
она **31a** (1.0 ммоль, 265 мг) и диэтил 2-бензилмалоната **41a** (1.5 ммоль, 375 мг) без дополнительной очистки. Продукт разлагается на силикагеле



(колоночная хроматография, элюент – хлороформ) с образованием исходного малоната **41a** через реакцию ретро-Манниха. Светло-желтое масло, выход 200 мг (65%), рассчитанный на исходном оксазолидине **31a**.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.27 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 3,5-HPh), 7.22 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 4-HPh), 7.12 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 2,6-HPh), 4.10 (к,  $J = 7.1$  Гц, 4H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.24 (с, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.60 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.16 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.16 (т,  $J = 7.1$  Гц, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  170.1 (2C=O), 136.1 (C), 129.9 (2CH), 128.1 (2CH), 126.8 (CH), 61.0 (2CH<sub>2</sub>O), 59.7 (CH<sub>2</sub>N), 58.6

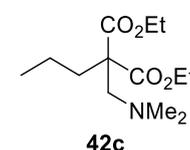
(C), 46.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 36.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 13.8 (2CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 308.1857. Найдено: 308.1856.

**Диэтил 2-((диметиламино)метил)-2-этилмалонат (42b)** синтезируют по основной методике из 3'-метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31a** (1.0 ммоль, 265 мг) и диэтил 2-этилмалоната (1.5 ммоль, 282 мг) без дополнительной очистки. Светло-желтое масло, выход 200 мг (82%), рассчитанный на исходном оксазолидине **31a**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)



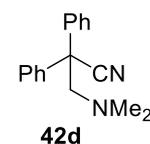
δ 4.10 (к, *J* = 7.1 Гц, 4H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.13 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.92 (к, *J* = 7.5 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.75 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 170.4 (2C=O), 60.6 (2CH<sub>2</sub>O), 59.4 (CH<sub>2</sub>N), 58.1 (C), 46.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (2CH<sub>3</sub>), 8.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 246.1700. Найдено: 246.1697.

**Диэтил 2-((диметиламино)метил)-2-пропилмалонат (42c)** синтезируют по основной методике из 3'-метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31a** (1.0 ммоль, 265 мг) и диэтил 2-пропилмалоната (1.5 ммоль, 303 мг) без дополнительной очистки. Светло-желтое масло, выход 153 мг (59%), рассчитанный на исходном оксазолидине **31a**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)



δ 4.10 (к, *J* = 7.1 Гц, 4H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.13 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.87–1.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.13–1.07 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 170.5 (2C=O), 60.7 (2CH<sub>2</sub>O), 60.0 (CH<sub>2</sub>N), 57.7 (C), 46.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 16.9 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (2CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 260.1857. Найдено: 260.1857.

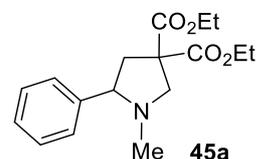
**3-(Диметиламино)-2,2-дифенилпропионитрил (42d)** синтезируют по основной методике из 3'-метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31a** (1.0 ммоль, 265 мг) и 2,2-дифенилацетонитрила (1.5 ммоль, 289 мг) без дополнительной очистки. Коричневое вязкое масло, выход 210 мг (84%), рассчитанный на исходном оксазолидине **31a**. Ранее было известно [282]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.45–7.37 (м, 8H, Ph), 7.35–7.30 (м, 2H, Ph), 3.40 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.16 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 139.4 (2C), 128.8 (4CH), 127.8 (2CH), 126.9 (4CH), 122.5 (C≡N), 66.0 (CH<sub>2</sub>N), 52.7 (C), 46.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 251.1543. Найдено: 251.1540.



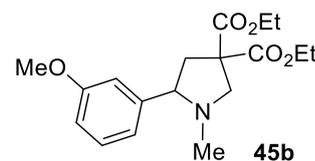
**Основная методика для синтеза диэтил 5-арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатов 45a,b,g.** 3'-Метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он **31a** (1.7 ммоль, 451 мг), диэтил 2-(гет)арилциклопропан-1,1-дикарбоксилат **43** (1.0 ммоль), MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.0 ммоль, 258 мг) и сухой *o*-ксилол (3.5 мл) смешивают в 10 мл ампуле для микроволнового

реактора, заполняют атмосферой аргона и запечатывают. После перемешивания в течение 3 мин, смесь нагревают в микроволновом реакторе при 210 °С при перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения потоком сжатого воздуха, смесь разбавляют PhMe (5 мл) и добавляют насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и несколько капель NH<sub>3</sub>(aq). Осадок отфильтровывают, органическую фазу отделяют и промывают водой (5 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают холодной смесью 1.7М HCl (10 мл) и MeOH (4 мл) и промывают PhMe (3×6 мл). Следы антрахинона отфильтровывают и водную фазу подщелачивают NaOH до pH = 8–9, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель удаляют при пониженном давлении, что приводит к целевому продукту.

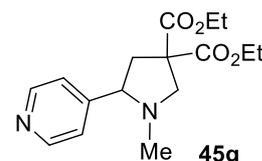
**Диэтил 1-метил-5-фенилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (45a).** Светло-коричневое масло, выход 113 мг (37%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.29 (м, 4H, Ph), 7.28–7.24 (м, 1H, Ph), 4.30–4.20 (м, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.22 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, H-2''), 3.22 (д.д, *J* = 9.6, 7.3 Гц, 1H, H-5'), 2.74 (д.д, *J* = 13.7, 7.3 Гц, 1H, H-4''), 2.73 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, H-2'), 2.42 (д.д, *J* = 13.7, 9.6 Гц, 1H, H-4'), 2.13 (с, 3H, MeN), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5, 171.4, 141.4, 128.6, 127.8, 127.7, 71.1, 62.9, 61.83, 61.81, 57.9, 43.0, 39.9, 14.2. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 306.1700. Найдено: 306.1690.



**Диэтил 5-(3-метоксифенил)-1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (45b).** Светло-коричневое масло, выход 181 мг (54%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (т, *J* = 8.1 Гц, 1H, 5-H Ar), 6.95–6.92 (м, 2H, 2-H и 6-H Ar), 6.80 (д.д.д, *J* = 8.3, 2.3, 1.1 Гц, 1H, 4-H Ar), 4.29–4.16 (м, 4H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, H-2''), 3.81 (с, 3H, MeO), 3.21 (д.д, *J* = 9.6, 7.3 Гц, 1H, H-5'), 2.74 (д.д, *J* = 13.7, 7.3 Гц, 1H, H-4''), 2.72 (д, *J* = 10.1 Гц, 1H, H-2'), 2.41 (д.д, *J* = 13.7, 9.6 Гц, 1H, H-4'), 2.14 (с, 3H, MeN), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 336.1805. Найдено: 336.1798.



**Диэтил 1-метил-5-(пиридин-4-ил)пирролидин-3,3-дикарбоксилат (45g)** синтезируют из диэтил 2-(пиридин-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (1.0 ммоль, 263 мг), MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.0 ммоль, 258 мг) и 3'-метил-10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31a** (2.25 ммоль, 597 мг). Реакцию проводят при 215 °С в течение 2 ч. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ). Оранжевое масло, выход 49 мг (16%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (д, *J* = 5.9 Гц, 2H, Py). 7.28 (д, *J* = 5.9

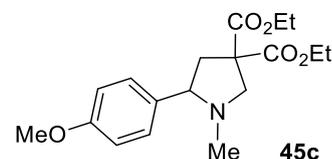


Гц, 2H, Py), 4.28–4.17 (м, 4H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, H-2''), 3.27 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H, H-5'), 2.78 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, H-2'), 2.76 (д.д, *J* = 13.6, 7.9 Гц, 1H, H-4''), 2.37 (д.д, *J* = 13.6, 9.2 Гц, 1H, H-4'), 2.16 (с, 3H, MeN), 1.26 (т, *J* = 7.0 Гц, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 307.1652. Найдено: 307.1668.

**Основная методика для синтеза диэтил 5-арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатов 45c–f.** 3'-Метил-10*H*-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он **31a** (1.5 ммоль, 398 мг), диэтил 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилат **45** (1.0 ммоль), MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.0 ммоль, 258 мг) кипятят с обратным холодильником в сухом *o*-ксилоле (6 мл) в 25 мл круглодонной колбе в течение 3.5 ч. Смесь охлаждают, разбавляют PhMe (5 мл) и добавляют насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и несколько капель NH<sub>3</sub> (aq). Осадок отфильтровывают, органическую фазу отделяют и промывают водой (5 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают холодной смесью 1.7М HCl (10 мл) и MeOH (4 мл) и промывают PhMe (3×6 мл). Следы антрахинона отфильтровывают и водную фазу подщелачивают NaOH до pH = 8–9, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель удаляют при пониженном давлении, что приводит к целевому продукту.

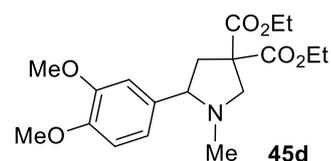
**Диэтил 5-(4-метоксифенил)-1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (45c).**

Светло-коричневое масло, выход 174 мг (52%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, ArH). 6.86 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, ArH), 4.30–4.17 (м, 4H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, H-2''), 3.80 (с, 3H, MeO), 3.16 (д.д, *J* = 9.7, 7.3 Гц, 1H, H-5'), 2.70 (д.д, *J* = 13.7, 7.3 Гц, 1H, H-4''), 2.70 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, H-2'), 2.40 (д.д, *J* = 13.7, 9.7 Гц, 1H, H-4'), 2.11 (с, 3H, MeN), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5, 171.4, 159.2, 133.3, 128.9, 113.9, 70.5, 62.8, 61.80, 61.77, 57.8, 55.4, 43.0, 39.8, 14.2. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 336.1805. Найдено: 336.1815.



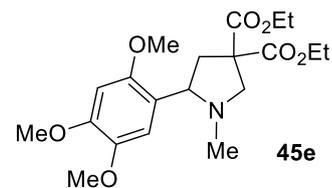
**Диэтил 5-(3,4-диметоксифенил)-1-метилпирролидин-3,3-дикарбоксилат (45d).**

Светло-коричневое масло, выход 135 мг (37%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H, 2-H Ar), 6.86 (д.д, *J* = 8.2, 1.7 Гц, 1H, 6-H Ar), 6.80 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, 5-H Ar), 4.31–4.16 (м, 4H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (с, 3H, MeO), 3.87 (с, 3H, MeO), 3.83 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, H-2''), 3.17 (д.д, *J* = 9.6, 7.3 Гц, 1H, H-5'), 2.72 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H, H-2'), 2.70 (д.д, *J* = 13.7, 7.3 Гц, 1H, H-4''), 2.41 (д.д, *J* = 13.7, 9.6 Гц, 1H, H-4'), 2.13 (с, 3H, MeN), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 366.1911. Найдено: 366.1910.

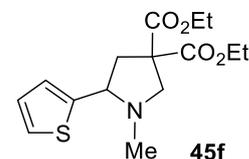


**Диэтил 1-метил-5-(2,4,5-триметоксифенил)пирролидин-3,3-дикарбоксилат (45e).**

Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ). Светло-коричневое масло, выход 80 мг (20%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (с, 1H, 6-H Ar), 6.50 (с, 1H, 3-H Ar), 4.28–4.15 (м, 4H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.88 (с, 3H, MeO), 3.85 (с, 3H, MeO), 3.82–3.76 (сигнал замаскирован синглетом MeO-группы, 1H, H-2''), 3.79 (с, 3H, MeO), 3.71 (т,  $J = 8.2$  Гц, 1H, H-5'), 2.75 (д,  $J = 9.7$  Гц, 1H, H-2'), 2.73 (д-д,  $J = 13.3, 8.0$  Гц, 1H, H-4'), 2.30 (д-д,  $J = 13.3, 9.2$  Гц, 1H, H-4'), 2.16 (с, 3H, MeN), 1.26 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_7)^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 396.2017. Найдено: 396.2004.

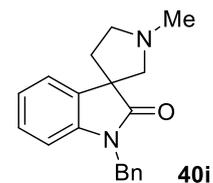


**Диэтил 1-метил-5-(тиофен-2-ил)пирролидин-3,3-дикарбоксилат (45f).** Светло-коричневое масло, выход 128 мг (41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H, 5-H Th), 6.97 (д-д,  $J = 3.4, 1.0$  Гц, 1H, 3-H Th), 6.92 (д-д,  $J = 5.0, 3.5$  Гц, 1H, 4-H Th), 4.30–4.15 (м, 4H,  $2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.84 (д,  $J = 10.1$  Гц, 1H, H-2''), 3.61 (д-д,  $J = 9.3, 7.3$  Гц, 1H, H-4'), 2.79 (д-д,  $J = 13.6, 7.3$  Гц, 1H, H-4''), 2.74 (д,  $J = 10.1$  Гц, 1H, H-2'), 2.52 (д-д,  $J = 13.6, 9.3$  Гц, 1H, H-4'), 2.23 (с, 3H, MeN), 1.27 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 171.0, 146.0, 126.5, 125.3, 125.0, 66.0, 62.6, 61.9, 57.7, 43.6, 40.0, 14.2. HRMS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S})^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 312.1264. Найдено: 312.1265.

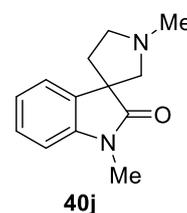


**Основная методика для реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] 31 со спиро[циклопропан-оксиндолами] 46: синтез спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-онов 40i–q.** 10H-Спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он **31a** или **31b** (1.45 ммоль), спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он **46** (1.0 ммоль),  $\text{MgI}_2$  (0.5 ммоль, 139 мг) и сухой 1,4-диоксан (2 мл) смешивают в 10 мл ампуле для микроволнового реактора, заполняют атмосферой аргона и запечатывают. После перемешивания в течение 3 мин, смесь нагревают в микроволновом реакторе при 190 °С при перемешивании в течение 1 ч. После охлаждения потоком сжатого воздуха, смесь разбавляют PhMe (5 мл) и добавляют насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 мл) и несколько капель  $\text{NH}_3(\text{aq})$ . Осадок отфильтровывают, органическую фазу отделяют и промывают водой (5 мл), затем обрабатывают холодной смесью 1.7M HCl (10 мл) и MeOH (4 мл) и промывают PhMe (2×7 мл). Водную фазу подщелачивают  $\text{NaHCO}_3$  до pH = 8–9, экстрагируют PhMe (2×7 мл), экстракты сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель удаляют при пониженном давлении, что приводит к целевому продукту. Последний, если необходимо, очищают с помощью колоночной хроматографии.

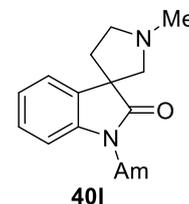
**1-Бензил-1'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40i)** синтезируют из 1'-бензилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 249 мг). Коричневое вязкое масло, выход 170 мг (58%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.38 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, 4-НAr), 7.35–7.31 (м, 2H, Ph), 7.29–7.23 (м, 3H, Ph), 7.17 (т.д, *J* = 7.7, 1.0 Гц, 1H, 6-НAr), 7.02 (т.д, *J* = 7.6, 0.6 Гц, 1H, 5-НAr), 6.87 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 7-НAr), 4.89 (с, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>Ph), 3.04 (т.д, *J* = 8.0, 4.3 Гц, 1H, 5'-СНН), 2.79 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.68 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.57 (к, *J* = 8.0 Гц, 1H, 5'-СНН), 2.36 (с, 3H, 1'-NMe), 2.25 (д.д.д, *J* = 12.5, 8.0, 4.3 Гц, 1H, 4'-СНН), 1.98 (д.т, *J* = 12.5, 7.6 Гц, 1H, 4'-СНН).



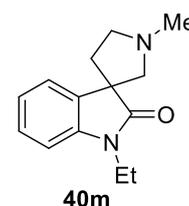
**1,1'-Диметилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40j)** синтезируют из 1'-метилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 173 мг). Коричневое вязкое масло, выход 112 мг (52%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.36 (д.д, *J* = 7.3, 1.0 Гц, 1H, 4-НAr), 7.27 (т.д, *J* = 7.6, 1.0 Гц, 1H, 6-НAr), 7.04 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, 5-НAr), 6.98 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, 7-НAr), 3.13 (с, 3H, 1-NMe), 3.02 (т.д, *J* = 8.1, 4.3 Гц, 1H, 5'-СНН), 2.72 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.59 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.55–2.47 (м, 1H, 5'-СНН), 2.34 (с, 3H, 1'-NMe), 2.18 (д.д.д, *J* = 12.5, 8.1, 4.3 Гц, 1H, 4'-СНН), 1.91 (д.т, *J* = 12.5, 7.6 Гц, 1H, 4'-СНН).



**1'-Метил-1-пентилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40l)** синтезируют из 1'-пентилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 229 мг). Коричневое вязкое масло, выход 161 мг (59%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.36 (д.д, *J* = 7.3, 1.0 Гц, 1H, 4-НAr), 7.25 (т.д, *J* = 7.7, 1.0 Гц, 1H, 6-НAr), 7.05–6.99 (м, 2H, 5-НAr, 7-НAr), 3.65 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>), 3.02 (т.д, *J* = 8.1, 4.2 Гц, 1H, 5'-СНН), 2.72 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.59 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.54–2.49 (м, 1H, 5'-СНН), 2.34 (с, 3H, 1'-NMe), 2.16 (д.д.д, *J* = 12.5, 8.0, 4.2 Гц, 1H, 4'-СНН), 1.91 (д.т, *J* = 12.5, 7.6 Гц, 1H, 4'-СНН), 1.57 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34–1.19 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 0.84 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).

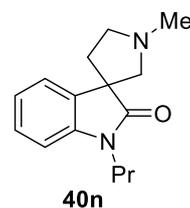


**1-Этил-1'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40m)** синтезируют из 1'-этилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 187 мг). Коричневое вязкое масло, выход 134 мг (58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.37 (д.д, *J* = 7.7, 1.2 Гц, 1H, 4-НAr), 7.26 (т.д, *J* = 7.9, 1.2 Гц, 1H, 6-НAr), 7.06–7.00 (м, 2H, 5-НAr, 7-НAr), 3.69 (к, *J* = 7.2 Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.02 (т.д, *J* = 7.9, 4.2 Гц, 1H, 5'-СНН), 2.72 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.59 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H, 2'-СНН), 2.55–2.49 (м, 1H, 5'-СНН), 2.34 (с, 3H, 1'-NMe), 2.17 (д.д.д, *J* = 12.5, 8.0, 4.3 Гц, 1H, 4'-СНН), 1.91 (д.т, *J* = 12.5, 7.6 Гц, 1H, 4'-СНН), 1.13 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 178.5, 141.5, 136.0, 127.6, 122.8, 122.3, 108.2,

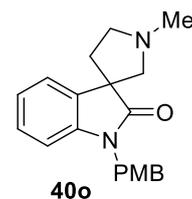


66.1, 56.1, 52.6, 41.5, 37.3, 34.1, 12.6. HRMS (ESI) вычислено для  $(C_{14}H_{19}N_2O)^+$   $[M+H]^+$ : 231.1492. Найдено: 231.1495.

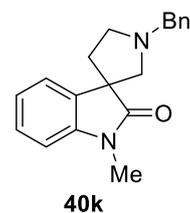
**1'-Метил-1-пропилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40n)** синтезируют из 1'-пропилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 201 мг). Коричневое вязкое масло, выход 159 мг (65%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7.36 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 4-НAr), 7.25 (т.д,  $J = 7.7$ , 1.2 Гц, 1H, 6-НAr), 7.05–7.01 (м, 2H, 5-НAr, 7-НAr), 3.63 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, 1- $NCH_2CH_2CH_3$ ), 3.02 (т.д,  $J = 8.1$ , 4.3 Гц, 1H, 5'- $CHH$ ), 2.73 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $CHH$ ), 2.60 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $CHH$ ), 2.55–2.50 (м, 1H, 5'- $CHH$ ), 2.34 (с, 3H, 1'- $NMe$ ), 2.17 (д.д.д,  $J = 12.5$ , 8.0, 4.2 Гц, 1H, 4'- $CHH$ ), 1.92 (д.т,  $J = 12.5$ , 7.6 Гц, 1H, 4'- $CHH$ ), 1.60 (секстет,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 1- $NCH_2CH_2CH_3$ ), 0.84 (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H, 1- $NCH_2CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  179.0, 141.9, 135.9, 127.6, 122.7, 122.3, 108.3, 66.2, 56.1, 52.6, 41.5, 40.7, 37.4, 20.2, 11.0. HRMS (ESI) вычислено для  $(C_{15}H_{21}N_2O)^+$   $[M+H]^+$ : 245.1648. Найдено: 245.1648.



**1-(4-Метоксибензил)-1'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40o)** синтезируют из 1'-(4-метоксибензил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 279 мг). Светло-коричневое вязкое масло, выход 135 мг (42%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7.37 (д.д,  $J = 7.3$ , 1.0 Гц, 1H, 4-НAr), 7.23 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, PMB), 7.17 (т.д,  $J = 7.7$ , 1.0 Гц, 1H, 6-НAr), 7.01 (т.д,  $J = 7.6$ , 0.9 Гц, 1H, 5-НAr), 6.90 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 7-НAr), 6.88 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, PMB), 4.81 (с, 2H, 1- $NCH_2$ ), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.04 (т.д,  $J = 8.0$ , 4.3 Гц, 1H, 5'- $CHH$ ), 2.77 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $CHH$ ), 2.66 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $CHH$ ), 2.56 (к,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 5'- $CHH$ ), 2.35 (с, 3H, 1'- $NMe$ ), 2.24 (д.д.д,  $J = 12.4$ , 8.0, 4.3 Гц, 1H, 4'- $CHH$ ), 1.95 (д.т,  $J = 12.4$ , 7.6 Гц, 1H, 4'- $CHH$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  179.2, 158.5, 141.5, 135.8, 128.5, 128.4, 127.5, 122.8, 122.5, 114.1, 108.8, 66.2, 56.1, 55.0, 52.7, 42.1, 41.5, 37.4. HRMS (ESI) вычислено для  $(C_{20}H_{23}N_2O_2)^+$   $[M+H]^+$ : 323.1754. Найдено: 323.1751.

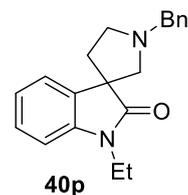


**1'-Бензил-1-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40k)** синтезируют из 1'-метилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 173 мг) и спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31b** (1.45 ммоль, 495 мг). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол, 100/0.3;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/5) = 0.65). Бежевое твердое вещество, выход 102 мг (35%), т.пл. 91–93 °С.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7.44 (д.д,  $J = 7.4$ , 1.0 Гц, 1H, 4-НAr), 7.37 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.32 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.27 (т.д,  $J = 7.7$ , 1.0 Гц, 1H, 6-НAr), 7.24 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H, Ph), 7.07 (т.д,  $J = 7.6$ , 1.0 Гц, 1H, 5-НAr), 6.97 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 7-НAr), 3.71 (AB-система,  $J = 13.7$  Гц, 2H, 1'- $NCH_2Ph$ ), 3.12 (с, 3H, 1- $NMe$ ), 3.11–3.05 (м, 1H, 5'- $CHH$ ), 2.74 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $CHH$ ), 2.65 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'- $CHH$ ),

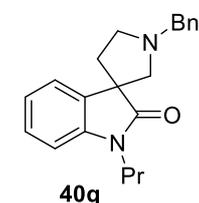


2.59 (к,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 5'-СНН), 2.20 (д.д.д,  $J = 12.5, 8.3, 4.3$  Гц, 1H, 4'-СНН), 1.93 (д.т,  $J = 12.5, 7.5$  Гц, 1H, 4'-СНН).

**1'-Бензил-1-этилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40p)** синтезируют из 1'-этилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 187 мг) и спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31b** (1.45 ммоль, 495 мг). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол от 100/0 до 100/0.5;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/5) = 0.41). Коричневое вязкое масло, выход 89 мг (29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.44 (д.д,  $J = 7.3, 1.0$  Гц, 1H, 4-НAr), 7.37 (д,  $J = 7.1$  Гц, 2H, Ph), 7.32 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H, Ph), 7.26 (т.д,  $J = 7.7, 1.0$  Гц, 1H, 6-НAr), 7.26–7.21 (м, 1H, Ph), 7.05 (т.д,  $J = 7.5, 0.7$  Гц, 1H, 5-НAr), 7.02 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 7-НAr), 3.76–3.65 (м, 4H, 1'-NCH<sub>2</sub>Ph, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.08 (т.д,  $J = 7.9, 3.7$  Гц, 1H, 5'-СНН), 2.73 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'-СНН), 2.64 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 2'-СНН), 2.63–2.56 (м, 1H, 5'-СНН), 2.20 (д.д.д,  $J = 12.8, 8.4, 4.3$  Гц, 1H, 4'-СНН), 1.92 (д.т,  $J = 12.8, 7.6$  Гц, 1H, 4'-СНН), 1.12 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  178.2, 141.5, 139.0, 136.0, 128.4, 128.2, 127.7, 126.9, 122.8, 122.3, 108.2, 63.7, 58.7, 53.6, 52.0, 36.5, 34.1, 12.6. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 307.1805. Найдено: 307.1805.



**1'-Бензил-1-пропилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (40q)** синтезируют из 1'-пропилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1.0 ммоль, 201 мг) и спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-она **31b** (1.45 ммоль, 495 мг). Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/этанол от 100/0.5 до 100/1;  $R_f$  (хлороформ/этанол, 100/5) = 0.56). Коричневое вязкое масло, выход 115 мг (36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.44 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 4-НAr), 7.38 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H, Ph), 7.32 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H, Ph), 7.27–7.21 (м, 2H, 6-НAr, Ph), 7.08–7.02 (м, 2H, 5-НAr, 7-НAr), 3.71 (AB-система,  $J = 13.3$  Гц, 2H, 1'-NCH<sub>2</sub>Ph), 3.62 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.12–3.05 (м, 1H, 5'-СНН), 2.74 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, 2'-СНН), 2.65 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, 2'-СНН), 2.64–2.53 (м, 1H, 5'-СНН), 2.20 (д.д.д,  $J = 12.9, 8.1, 4.2$  Гц, 1H, 4'-СНН), 1.94 (д.т,  $J = 12.9, 7.6$  Гц, 1H, 4'-СНН), 1.58 (секстет,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.83 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H, 1-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 178.7, 141.9, 139.0, 135.9, 128.3, 128.2, 127.6, 126.8, 122.7, 122.3, 108.4, 63.7, 58.7, 53.6, 52.0, 40.7, 36.6, 20.2, 11.0. HRMS (ESI) вычислено для (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 321.1961. Найдено: 321.1967.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены кислотнo-катализируемые реакции 5-арилноксазолидинов и показана амбивалентность оксазолидинового кольца, обладающего скрытыми как нуклеофильными, так и электрофильными реакционными центрами. В зависимости от условий и строения исходного карбонильного соединения, эти реакции протекают по одному из трех путей: а) гидролиз аминокетальной метиленовой группы до образования 1-арил-2-аминоэтанола в присутствии соляной кислоты; б) при наличии внутреннего электрофила реакция не останавливается на гидролизе до аминспирта, а завершается внутримолекулярной циклизацией в (алкиламинометил)лактоны или 5-гидроксипиперидин-2-оны; в) использование хлорной кислоты позволяет задействовать электрофильные центры оксазолидинового кольца и осуществить рециклизацию 3-бензил-5-арилноксазолидинов в дигидро-6,12-метанодинбензо[с,г]азазоцины или 4-арилтетрагидроизохинолины.

2. На основе изученных рециклизаций оксазолидинов были предложены удобные двух- или трехстадийные методы синтеза гетероциклических систем из ароматических альдегидов и кетонов и нестабилизированных азометин-илидов с использованием 5-арилноксазолидинов в качестве ключевых интермедиатов. Продемонстрировано, что нестабилизированные азометин-илиды являются синтетическими эквивалентами алкиламинометильного аниона.

3. Предложен новый прекурсор нестабилизированных азометин-илидов – 10H-спиро[антрацен-9,5'-оксазолидин]-10-он, легкодоступный из антрахинона, N-алкилглицина и параформа, и эффективно вступающий в реакции с широким рядом C=C и C=O диполярфилов, в том числе позволяющий провести реакции с малореакционноспособными диполярфилами.

4. Нестабиллизированные азометин-илиды реагируют с  $\text{CH}_2$ -активными соединениями по пути домино-процесса, что приводит к 3,3-дизамещенным пирролидинам, а в случае наличия только одного СН-кислого протона реакция останавливается на стадии основания Манниха. В данных реакциях нестабилизированный азометин-илид выступает в роли не только 1,3-диполя, но еще и синтетических эквивалентов иминиевого катиона и формальдегида.

5. Показано, что реакции спиро[антрацен-оксазолидинов] с циклопропанами протекают по пути домино-процесса через образование нестабилизированных азометин-илидов, которые выступают в качестве синтетического эквивалента имина формальдегида и приводят к диэтил 5-(гет)арилпирролидин-3,3-дикарбоксилатам или спиро[пирролидин-3,3'-оксиндолам].

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.** На основе изученных реакций были предложены методы синтеза различных азагетероциклов, в том числе тетрагидроизохинолинов и спиро[пирролидин-3,3'-оксиндолов], родственных природным алкалоидам и фармацевтическим средствам, что позволяет использовать полученные результаты и соединения в синтезе различных лекарственных средств и природных молекул. Найденный новый метод генерации нестабилизированных азометин-илидов из спиро[антрацен-оксазолидинов] обладает широкими возможностями в синтезе пятичленных азагетероциклов и рядом преимуществ перед уже известными подходами к азометин-илидам. Дальнейшая работа будет направлена на расширение возможностей разработанных методов и применение их для синтеза природных соединений.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac – ацетил;  
Alk – алкил;  
Am – амил;  
Ar – арил;  
Bn – бензил;  
Bu, *i*Bu, *t*Bu – бутил, изобутил, *трет*-бутил;  
Bz – бензоил;  
*dr* – соотношение диастереомеров;  
EDG – электронодонорная группа;  
ESI – ионизация электрораспылением;  
Et – этил;  
EWG – электроноакцепторная группа;  
HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения;  
Me – метил;  
MW – микроволновое излучение;  
NMP – *N*-метилпирролидин-2-он;  
Ph – фенил;  
PNB – пара-нитробензил;  
PPA – полифосфорная кислота;  
Pr – пропил;  
Pr, *i*Pr – пропил, изопропил;  
*reflux* – кипячение с обратным холодильником;  
*rt* – комнатная температура;  
TFA – трифторуксусная кислота;  
TFA – трифторуксусная кислота;  
Th – тиенил;  
TMS – триметилсилил;  
 $\delta$  – химический сдвиг;  
д – дублет;  
д.д – дублет дублетов;  
ДМСО – диметилсульфоксид;  
ДМФА – диметилформамид;  
ДМФА – диметилформамид;

*ee* – энантиомерный избыток;  
к – квартет;  
KCCB, J – константа спин-спинового взаимодействия;  
м – мультиплет;  
м.д. – миллионные доли;  
мин – минута;  
с – синглет;  
т – триплет;  
т.пл. – температура плавления;  
ТГФ – тетрагидрофуран;  
уш.с – синглет;  
ч – час;  
экв. – эквивалент;  
экв. – эквивалент;  
ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions / R. Huisgen // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – Vol. 2. – № 11. – P. 633-645.
2. Grigg R. Prototropic routes to 1,3- and 1,5-dipoles, and 1,2-ylides: applications to the synthesis of heterocyclic compounds / R. Grigg // *Chemical Society Reviews*. – 1987. – Vol. 16. – P. 89-121.
3. Mulzer, J. Selected diastereoselective reactions. Diastereoselective intra- and intermolecular 1,3-dipolar cycloadditions in natural product synthesis / J. Mulzer // *Comprehensive Chirality* / eds. E.M. Carreira, H. Yamamoto – Elsevier: Amsterdam, 2012. – Vol. 2. – P. 525-562.
4. Huisgen R. 1,3-Dipolar cycloadditions. past and future / R. Huisgen // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – Vol. 2. – № 10. – P. 565-598.
5. Gothelf K.V. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions / K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen // *Chemical Reviews*. – 1998. – Vol. 98. – № 2. – P. 863-910.
6. Schilling C. Cycloaddition reactions with azides: an overview / C. Schilling, N. Jung, S. Bräse // *Organic Azides* / eds. S Bräse, K. Banert. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. – P. 269-284.
7. Murahashi S.-I. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis / S.-I. Murahashi, Y. Imada // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – № 7. – P. 4684-4716.
8. Nakhla M.C. Chemoselective intramolecular carbonyl ylide formation through electronically differentiated malonate diesters / M.C. Nakhla, C.-W. Lee, J.L. Wood // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 23. – P. 5760-5763.
9. Haberhauer G. *anti*-Diradical formation in 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides to acetylenes / G. Haberhauer, R. Gleiter, S. Woitschetzki // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 80. – № 24. – P. 12321-12332.
10. Nájera C. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine imines / C. Nájera, J.M. Sansano, M. Yus // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 13. – № 32. – P. 8596-8636.
11. Pandey G. Construction of enantiopure pyrrolidine ring system via asymmetric [3+2]-cycloaddition of azomethine ylides / G. Pandey, P. Banerjee, S.R. Gadre // *Chemical Reviews*. – 2006. – Vol. 106. – № 11. – P. 4484-4517.
12. Meyer A. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides with carbonyl dipolarophiles yielding oxazolidine derivatives / A. Meyer, J. Ryan // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – № 8. – P. 935.
13. Najera C. Azomethine ylides in organic synthesis / C. Najera, J.M. Sansano // *Current Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 7. – № 11. – P. 1105-1150.

14. Pinho e Melo T.M.V.D. Conjugated azomethine ylides / T.M.V.D. Pinho e Melo // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 2006. – № 13. – P. 2873-2888.
15. Huisgen R. The chemistry of an isolable azomethine ylide / R. Huisgen, K. Niklas // *Heterocycles*. – 1984. – Vol. 22. – № 1. – P. 21-26.
16. Johnson A.W. The structure of isatin blue / A.W. Johnson, D.J. McCaldin // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1957. – P. 3470-3477.
17. Lee D.J. Multicomponent [5+2] cycloaddition reaction for the synthesis of 1,4-diazepines: isolation and reactivity of azomethine ylides / D.J. Lee, H.S. Han, J. Shin, E.J. Yoo // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – Vol. 136. – № 33. – P. 11606-11609.
18. Song G. Isolation of azomethine ylides and their complexes: iridium(III)-mediated cyclization of nitron substrates containing alkynes / G. Song, D. Chen, Y. Su, K. Han, C.-L. Pan, A. Jia, X. Li // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50. – № 34. – P. 7791-7796.
19. Coldham I. Intramolecular dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides / I. Coldham, R. Hufton // *Chemical Reviews*. – 2005. – Vol. 105. – № 7. – P. 2765-2810.
20. Pearson W.H. Cycloadditions of nonstabilized 2-azaallyllithiums (2-azaallyl anions) and azomethine ylides with alkenes: [3+2] approaches to pyrrolidines and application to alkaloid total synthesis / W.H. Pearson, P. Stoy // *Synlett*. – 2003. – Vol. 2003. – № 7. – P. 903-921.
21. Mykhaylychenko S.S. Synthesis of 5-(polyfluoroalkyl)-1,3-thiazolidines from polyfluoroalkanethiocarboxylic acid derivatives / S.S. Mykhaylychenko, S.A. Siryi, N.V. Pikun, Y.G. Shermolovich // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – Vol. 51. – № 9. – P. 861-864.
22. Domagała M. Crystal and molecular structure of (*r*-2,*c*-4)-3-benzyl-2,4,5,5-tetraphenyl-1,3-thiazolidine, intramolecular C–H...S hydrogen bonds / M. Domagała, S.J. Grabowski, K. Urbaniak, G.Młostoń // *Journal of Molecular Structure*. – 2004. – Vol. 690. – № 1-3. – P. 69-75.
23. Izquierdo C. Asymmetric synthesis of 1,2-diamines bearing tetrasubstituted centers from nonstabilized azomethine ylides and *N*-sulfinylketimines under brønsted acid catalysis / C. Izquierdo, F. Esteban, J.L. García Ruano, A. Fraile, J. Alemán // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 92-95.
24. Benhaoua H. Addition d'aroyl-2 aziridines, ylures d'azomethine potentiels, aux isocyanate et isothiocyanate de phenyle / H. Benhaoua, F. Texier, L. Toupet, R. Carrié // *Tetrahedron*. – 1988. – Vol. 44. – № 4. – P. 1117-1126.
25. Mali P.R. Synthesis of new spiro pyrrole/pyrrolizine/thiazole derivatives *via* (3+2) cycloaddition reactions / P.R. Mali, N.B. Khomane, B. Sridhar, H.M. Meshram, P.R. Likhar // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – Vol. 42. – № 16. – P. 13819-13827.

26. Lown J.W. Reaction of 3-arylaziridines with aryl isothiocyanates / J.W. Lown, G. Dallas, T.W. Maloney // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1969. – Vol. 47. – № 19. – P. 3557-3567.
27. Beuvin M. New synthesis of imidazole derivatives from cyanobenzenes / M. Beuvin, M. Manneveaua, S. Diab, B. Picard, M. Sanselme, S.R. Piettre, J. Legros. I. Chataigner // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol. 59. – № 51. – P. 4487-4491.
28. Lown J.W. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrosonaphthols to 3-arylazindines. Novel syntheses of substituted naphtho[1,2-*d*]oxazoles and naphtho[2,1-*d*]oxazoles / J.W. Lown, J.P. Moser // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1970. – Vol. 48. – № 14. – P. 2227-2233.
29. Grigg R. Decarboxylative transamination. A new route to spirocyclic and bridgehead-nitrogen compounds. Relevance to  $\alpha$ -amino acid decarboxylases / R. Grigg, M.F. Aly, V. Sridharan, S. Thianpatanagul // *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*. – 1984. – Vol. 1984. – P. 182-183.
30. Otero-Fraga J. Perspectives on intermolecular azomethine ylide [3+2] cycloadditions with non-electrophilic olefins / J. Otero-Fraga, M. Montesinos-Magraner, A. Mendoza // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 49. – № 04. – P. 802-809.
31. Ryan J.H. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides with aromatic dipolarophiles / J.H. Ryan // *Arkivoc*. – 2015. – Vol. 2015. – № 1. – P. 160.
32. Tsuge O. Recent advances in azomethine ylide chemistry / O. Tsuge, S. Kanemasa // *Advances in Heterocyclic Chemistry* / ed. A.R. Katritzky. – Academic Press: San Diego, 1989. – Vol. 45. – P. 231-349.
33. Kanemasa S. The chemistry of azomethine ylides developed in the institute / S. Kanemasa // *Report Institute Advanced Material Study*. – 1988. – Vol. 2. – № 1. – P. 149-177.
34. Padwa A. On the use of *N*-[(trimethylsilyl)methyl]amino ethers as capped azomethine ylide equivalents / A. Padwa, W. Dent // *Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52. – P. 235-244.
35. Wu X. Construction of 1,3-oxazolidines through a three-component [3+2] cycloaddition of tetrahydroisoquinolines, aldehydes, and ethyl ketomalonate / X. Wu, Z.-H. Zhu, H. He, L. Ren, C.-F. Zhu, Y.-G. Li // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – № 9. – P. 6216-6224.
36. Furuya S. Copper-catalyzed regio- and diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of glycine imino esters with 1-propene-1,3-sultone / S. Furuya, S. Kato, K. Kanemoto, S.-i. Fukuzawa // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – № 28. – P. 4561-4565.

37. Adrio J. Recent advances in the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides / J. Adrio, J.C. Carretero // *Chemical Communications*. – 2014. – Vol. 50. – № 83. – P. 12434-12446.
38. Nájera C. Azomethine ylides in organic synthesis / C. Nájera, J.M. Sansano // *Current Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 7. – № 11. – P. 1105-1150.
39. Döndas H. Current trends towards the synthesis of bioactive heterocycles and natural products using 1,3-dipolar cycloadditions (1,3-DC) with azomethine ylides / H. Döndas, M. de Gracia Retamosa, J. Sansano // *Synthesis*. – 2017. – Vol. 49. – № 13. – P. 2819-2851.
40. Huisgen R. Neues über 1,3-Cycloadditionen / R. Huisgen // *Helvetica Chimica Acta*. – 1967. – Vol. 50. – № 8. – C. 2421-2439.
41. Dallas G. The reaction of 2-arylaziridines with aldehydes to form oxazolidines / G. Dallas, J.W. Lown, J.P. Moser // *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. – 1970. – № 5. – P. 278-279.
42. Texier F. Cycloaddition of an aziridine to ketens / F. Texier, R. Carrié, J. Jaz // *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*. – 1972. – Vol. 1972. – № 3. – P. 199-200.
43. Jiang Z. Diastereoselective synthesis of oxazolidines and imidazolidines via the Lewis acid catalyzed C–C cleavage of aziridines / Z. Jiang, J. Wang, P. Lu, Y. Wang // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – № 49. – P. 9609-9617.
44. Danielsson J. 1,3-Dipolar cycloaddition of azomethine ylides to aldehydes: synthesis of *anti*  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxy esters / J. Danielsson, L. Toom, P. Somfai // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 2011. – № 3. – P. 607-613.
45. Grigg R. X=Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles. Part 11. Stereochemistry of 1,3-dipoles generated by the decarboxylative route to azomethine ylides / R. Grigg, S. Surendrakumar, S. Thianpatanagul, D. Vipond // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1988. – Vol. 1988. – № 10. – P. 2693-2701.
46. Rizzi G.P. Evidence for an azomethine ylide intermediate in the carbonyl-assisted decarboxylation of sarcosine. A novel synthesis of *dl*-phenylephrine hydrochloride / G.P. Rizzi // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1970. – Vol. 35. – № 6. – P. 2069-2072.
47. Tsuge O. Simple Generation of Nonstabilized Azomethine Ylides through Decarboxylative Condensation of  $\alpha$ -Amino Acids with Carbonyl Compounds via 5-Oxazolidinone Intermediates / O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1987. – Vol. 60. – P. 4079–4089.
48. Kanemasa S. Nonstabilized azomethine ylides generated by decarboxylative condensation of  $\alpha$ -amino acids. Structural variation, reactivity, and stereoselectivity. / S.

Kanemasa, K. Sakamoto, O. Tsuge // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1989. – Vol. 62. – № 6. – P. 1960-1968.

49. Grigg R. The decarboxylative route to azomethine ylides. Mechanism of 1,3-dipole formation / R. Grigg, J. Idle, P. McMeekin, D. Vipond // Journal of Chemical Society, Chemical Communications. – 1987. – Vol. 1987. – № 2. – P. 49-51.

50. Orsini F. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine ylides with aromatic aldehydes. Syntheses of 1-oxapyrrolizidines and 1,3-oxazolidines. / F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – № 2. – P. 519-541.

51. Aly M.F. The reaction of secondary  $\alpha$ -amino acids with carbonyl compounds. Properties of the intermediate azomethine ylides. Oxazolidine formation versus 1,4-prototropy. / M.F. Aly, H. Ardill, R. Grigg, S. Leong-Ling, S. Rajviroongit, S. Surendrakumar // Tetrahedron Letters. – 1987. – Vol. 28. – № 48. – P. 6077-6080.

52. Dambruoso P. Efficiency in isotetronic acid synthesis via a diamine–acid couple catalyzed ethyl pyruvate homoaldol reaction / P. Dambruoso, A. Massi, A. Dondoni // Organic Letters. – 2005. – Vol. 7. – № 21. – P. 4657-4660.

53. Ning F. A new, one-step synthesis of 1-heteroaryl-2-alkylaminoethanols / F. Ning, R.J. Anderson, D.E. Hibbs, P.W. Groundwater // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – № 5. – P. 843-845.

54. Firouzabadi H. Cerium(IV) oxide as a neutral catalyst for aldehyde-induced decarboxylative coupling of *l*-proline with triethyl phosphite and nitromethane / H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Ghaderi, M. Ghavami // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – № 41. – P. 5515-5518.

55. Xia P.-J. Solvent-minimized, chromatography-free, diastereoselective synthesis of oxazolidine-dispirooxindoles *via oxa*-1,3-dipolar cycloaddition of 3-oxindole / P.-J. Xia, J. Li, Y.-L. Qian, Q.-L. Zhao, H.-Y. Xiang, J.-A. Xiao, X.-Q. Chen, H. Yang // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 83. – № 5. – P. 2948-2953.

56. Zhang C. Nontraditional reactions of azomethine ylides: decarboxylative three-component couplings of  $\alpha$ -amino acids / C. Zhang, D. Seidel // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – Vol. 132. – № 6. – P. 1798-1799.

57. Das D. Redox-neutral copper(II) carboxylate catalyzed  $\alpha$ -alkynylation of amines / D. Das, A.X. Sun, D. Seidel // Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – Vol. 52. – № 13. – P. 3765-3769.

58. Mantelingu K. Intramolecular [3+2]-cycloadditions of azomethine ylides derived from secondary amines via redox-neutral C–H functionalization / K. Mantelingu, Y. Lin, D. Seidel // Organic Letters. – 2014. – Vol. 16. – № 22. – P. 5910-5913.

59. Seidel D. The azomethine ylide route to amine C–H functionalization: redox-versions of classic reactions and a pathway to new transformations / D. Seidel // *Accounts of Chemical Research*. – 2015. – Vol. 48. – № 2. – P. 317-328.
60. Rahman M. Functionalization of an  $sp^3$  C–H bond *via* a redox-neutral domino reaction: diastereoselective synthesis of hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles / M. Rahman, A.K. Bagdi, S. Mishra, A. Hajra // *Chemical Communications*. – 2014. – Vol. 50. – № 22. – P. 2951-2953.
61. Zhang X. Double 1,3-Dipolar cycloadditions of two nonstabilized azomethine ylides for polycyclic pyrrolidines / X. Zhang, W. Qiu, J. Evans, M. Kaur, J.P. Jasinski, W. Zhang // *Organic Letters*. – 2019. – Vol. 21. – № 7. – P. 2176-2179.
62. Arany A. 1,7-Electrocyclisation of non-stabilised  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -unsaturated azomethine ylides / A. Arany, D. Bendell, P.W. Groundwater, I. Garnett, M. Nyerges // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1999. – Vol. 1999. – № 18. – P. 2605-2608.
63. Nyerges M. Synthesis of indazole-*N*-oxides via the 1,7-electrocyclisation of azomethine ylides / M. Nyerges, I. Fejes, A. Virányi, P.W. Groundwater, L. Töke // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Vol. 42. – № 30. – P. 5081-5083.
64. Nyerges M. Synthesis of indazole-*N*-oxides via the 1,7-electrocyclization of azomethine ylides / M. Nyerges, A. Virányi, W. Zhang, P.W. Groundwater, G. Blaskó, L. Töke // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60. – № 44. – P. 9937-9944.
65. Vedejs E. Methylides from trimethylsilylmethylsulfonium, -ammonium, -immonium, and -phosphonium salts / E. Vedejs, G.R. Martinez // *Journal of the American Chemical Society*. – 1979. – Vol. 101. – № 21. – P. 6452-6454.
66. Vedejs E. Stereospecific synthesis of retronecine by imidate methylide cycloaddition / E. Vedejs, G.R. Martinez // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – Vol. 102. – № 27. – P. 7993-7994.
67. Achiwa K. New 1,3-dipolar cycloaddition leading to 2,5-dihydropyrrole and pyrrolidine derivatives / K. Achiwa, M. Sekiya // *Chemistry Letters*. – 1981. – Vol. 10. – № 9. – P. 1213-1216.
68. Achiwa K. A new trimethylsilyl triflate-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition leading to pyrrolidines / K. Achiwa, M. Sekiya // *Tetrahedron Letters*. – 1982. – Vol. 23. – № 25. – P. 2589-2592.
69. Tsuge O. Water-induced formation of azomethine ylide 1,3-dipole. Stereospecific and regioselective cycloaddition reactions / O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda // *Chemistry Letters*. – 1984. – Vol. 13. – № 5. – P. 801-804.

70. Padwa A. Cesium fluoride induced desilylation reaction of immonium salts derived from vinylogous amides / A. Padwa, G. Haffmanns, M. Tomas // *Tetrahedron Letters*. – 1983. – Vol. 24. – № 40. – P. 4303-4306.
71. Padwa A. Generation of azomethine ylides via the desilylation reaction of immonium salts / A. Padwa, G. Haffmanns, M. Tomas // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1984. – Vol. 49. – № 18. – P. 3314-3322.
72. Fishwick C.W.G. Hetero-1,3-dipolar cycloadditions of dithiolane-isocyanate imminium methylides: A novel route to 1,3-oxazolidine- and thiazolidine-2-thiones / C.W.G. Fishwick, R.J. Foster, R.E. Carr // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – Vol. 37. – № 5. – P. 711-714.
73. Ma D. Synthesis of the azatricyclic ACD ring system of calyciphylline A-type Daphniphyllum alkaloids via a nonstabilized azomethine ylide generated by desilylation / D. Ma, H. Cheng, C. Huang, L. Xu // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 19. – P. 2492-2495.
74. Padwa A. Synthesis of pyrrolidines using an  $\alpha$ -cyanoaminosilane as an azomethine ylide equivalent / A. Padwa, Y.-Y. Chen // *Tetrahedron Letters*. – 1983. – Vol. 24. – № 33. – P. 3447-3450.
75. Hosomi A. *N*-(Trimethylsilylmethyl)aminomethyl ethers as azomethine ylide synthons. A new and convenient access to pyrrolidine derivatives / A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai // *Chemistry Letters*. – 1984. – Vol. 13. – № 7. – P. 1117-1120.
76. Terao Y. A definite evidence on the ambivalent azomethine ylide intermediate in trifluoroacetic acid- and fluoride anion-promoted 1,3-cycloadditions involving the silicon-carbon bond cleavage / Y. Terao, H. Kotaki, N. Imao, K. Achiwa // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1985. – Vol. 33. – № 2. – P. 896-898.
77. Terao Y. Trifluoroacetic acid-catalyzed 1,3-cycloaddition of the simplest iminium ylide leading to 3- or 3,4-substituted pyrrolidines and 2,5-dihydropyrroles. / Y. Terao, H. Kotaki, N. Imao, K. Achiwa // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1985. – Vol. 33. – № 7. – P. 2762-2766.
78. Padwa A. Diastereofacial selectivity in azomethine ylide cycloaddition reactions derived from chiral  $\alpha$ -cyanoaminosilanes / A. Padwa, Y.-Y. Chen, U. Chiacchio, W. Dent // *Tetrahedron*. – 1985. – Vol. 41. – № 17. – P. 3529-3535.
79. Padwa A. Utilization of phenylthio substituted amines for the synthesis of pyrrolidines / A. Padwa, W. Dent, H. Nimmegern, M.K. Venkatramanan, G.S.K. Wong // *Chemische Berichte*. – 1986. – Vol. 119. – № 3. – P. 813-828.
80. Pandiancherri S. 1,3-Dipolar cycloaddition of unstabilised azomethine ylides by Lewis base catalysis / S. Pandiancherri, S.J. Ryan, D.W. Lupton // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – № 39. – P. 7903.

81. Thierry T. Photoinduced nonstabilized azomethine ylide formation for the preparation of fluorine containing pyrrolidines / T. Thierry, C. Lebargy, E. Pfund, T. Lequeux // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84. – № 9. – P. 5877-5885.
82. Pandey G. A new and efficient strategy for non-stabilized azomethine ylide via photoinduced electron transfer (PET) initiated sequential double desilylation / G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1992. – Vol. 1992. – № 18. – P. 1313-1314.
83. Katritzky A.R. The synthesis of 3,5-di- and 3,5,5-trisubstituted-1,3-oxazolidines from primary amines and carbonyl compounds / A.R. Katritzky, D. Feng, M. Qi // *Tetrahedron Letters*. – 1998. – Vol. 39. – № 38. – P. 6835-6836.
84. Nair V. The Huisgen reaction of azomethine ylide to isatins: a facile synthesis of spiro-oxindoles / V. Nair, S. Mathai, A. Augustine, S. Viji, K.V. Radhakrishnan // *Synthesis*. – 2004. – Vol. 2004. – № 16. – P. 2617-2619.
85. Ryan J.H. Synthesis of 5-aryloxazolidines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of a non-stabilized azomethine ylide with aromatic aldehydes / J.H. Ryan, N. Spiccia, L.S.-M. Wong, A.B. Holmes // *Australian Journal of Chemistry*. – 2007. – Vol. 60. – № 12. – P. 898.
86. Gorbunova E.V. Three ways aliphatic aldehydes react with nonstabilized azomethine ylides / E.V. Gorbunova, E.M. Buev, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Synlett*. – 2020. – Vol. 31. – № 04. – P. 343-348.
87. Beugelmans R. Trimethylamine *N*-oxide as a precursor of azomethine ylides / R. Beugelmans, G. Negron, G. Roussi // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1983. – № 1. – P. 31-32.
88. Roussi G. A new route to hexahydropyrrolizines derivatives via nonstabilized ylide generated from *N*-methylpyrrolidine *N*-oxide / G. Roussi, J. Chastanet, G. Roussi // *Heterocycles*. – 1985. – Vol. 23. – № 3. – P. 653-659.
89. Mirzayans P.M. Nonstabilised azomethine ylids from *N*-oxides: unravelling the deprotonation of *N*-methylmorpholine *N*-oxide / P.M. Mirzayans, E.H. Krenske, C.M. Williams // *Australian Journal of Chemistry*. – 2014. – Vol. 67. – № 9. – P. 1309-1317.
90. Davoren J. Remarkable [3+2] Annulations of Electron-Rich Olefins with Unstabilized Azomethine Ylides / J. Davoren, D. Gray, A. Harris, D. Nason, W. Xu // *Synlett*. – 2010. – Vol. 2010. – № 16. – P. 2490-2492.
91. Brown D. The azomethine ylide strategy for  $\beta$ -lactam synthesis. A comprehensive mechanistic evaluation / D. Brown, G.A. Brown, S.R. Martel, D. Planchenault, E. Turmes, K.E. Walsh, R. Wisedale, N.J. Hales, C.W.G. Fishwick, T. Gallagher // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2001. – № 11. – P. 1270-1280.

92. Brown G.A. The azomethine ylide strategy for  $\beta$ -lactam synthesis. An evaluation of alternative pathways for azomethine ylide generation / G.A. Brown, S.R. Martel, R. Wisedale, J.P.H. Charmant, N.J. Hales, C.W.G. Fishwick, T. Gallagher // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2001. – Vol. 2001. – № 11. – P. 1281-1289.
93. Andrews M.D. Aldehydes and ketones as dipolarophiles: application to the synthesis of oxapenamams / M.D. Andrews, G.A. Brown, J.P.H. Charmant, T.M. Peakman, A. Rebello, K.E. Walsh, T. Gallagher, N.J. Hales // *Chemical Communications*. – 1999. – № 3. – P. 249-250.
94. Planchenault D. A direct and convergent approach to penams and penems / D. Planchenault, R. Wisedale, T. Gallagher, N.J. Hales // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1997. – Vol. 62. – № 11. – P. 3438-3439.
95. Brown G.A. The Azomethine ylide strategy in  $\beta$ -lactam synthesis. Application to selenapenamams / G.A. Brown, K.M. Anderson, M. Murray, T. Gallagher, N.J. Hales // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56. – № 31. – P. 5579-5586.
96. Joucla M. Flash vacuum thermolysis of oxazolidines: a new way to reactive azomethine ylides. Regio and stereospecific synthesis of substituted pyrrolidines / M. Joucla, J. Mortier // *Tetrahedron Letters*. – 1987. – Vol. 28. – № 26. – P. 2973-2974.
97. Joucla M. Flash vacuum thermolysis of oxazolinones: a new way to reactive azomethine ylides. Ring closure to aziridines / M. Joucla, J. Mortier, R. Bureau // *Tetrahedron Letters*. – 1987. – Vol. 28. – № 26. – P. 2975-2976.
98. Felluga F. Synthesis of polysubstituted pyrrolizidines from proline derivatives and conjugated nitroolefins / F. Felluga, G. Pitacco, C. Visintin, E. Valentin // *Helvetica Chimica Acta*. – 1997. – Vol. 80. – № 5. – P. 1457-1472.
99. Smith L.K. Total syntheses of natural products containing spirocarbocycles / L.K. Smith, I.R. Baxendale // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 13. – № 39. – P. 9907-9933.
100. Badger A.M. Antiarthritic and suppressor cell inducing activity of azaspiranes: structure-function relationships of a novel class of immunomodulatory agents / A.M. Badger, D.A. Schwartz, D.H. Picker, J.W. Dorman, F.C. Bradley, E.N. Cheeseman, M.J. DiMartino, N. Hanna, C.K. Mirabelli // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1990. – Vol. 33. – № 11. – P. 2963-2970.
101. Oubrie A. Novel ATP competitive MK2 inhibitors with potent biochemical and cell-based activity throughout the series / A. Oubrie, A. Kaptein, E. de Zwart, N. Hoogenboom, R. Goorden, B. van de Kar, M. van Hoek, V. de Kimpe, R. van der Heijden, J. Borsboom, B. Kazemier, J. de Roos, M. Scheffers, J. Lommerse, C. Schultz-Fademrecht, T. Barf // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – Vol. 22. – № 1. – P. 613-618.

102. Baunach M. Natural 1,3-Dipolar Cycloadditions / M. Baunach, C. Hertweck // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – № 43. – P. 12550-12552.
103. Kutyashev I.B. Different behavior of azomethine ylides derived from 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one and proline/sarcosine in reactions with 3-nitro-2*H*-chromenes / I.B. Kutyashev, A.Y. Barkov, N.S. Zimnitskiy, V.Y. Korotaev, V.Y. Sosnovskikh // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – Vol. 55. – № 9. – P. 861-874.
104. Barkov A.Y. Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilised azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: synthesis of trihalomethylated spiro[indoline-3,2'-pyrrolidin]-2-ones and spiro[indoline-3,3'-pyrrolizin]-2-ones / A.Y. Barkov, N.S. Zimnitskiy, V.Y. Korotaev, I.B. Kutyashev, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72. – № 43. – P. 6825-6836.
105. Singh G.S. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks / G.S. Singh, Z.Y. Desta // *Chemical Reviews*. – 2012. – Vol. 112. – № 11. – P. 6104-6155.
106. Kutyashev I.B. A regio- and stereocontrolled approach to the synthesis of 4-CF<sub>3</sub>-substituted spiro[chromeno[3,4-*c*]pyrrolidine-oxindoles] *via* reversible [3+2] cycloaddition of azomethine ylides generated from isatins and sarcosine to 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes / I.B. Kutyashev, M.V. Ulitko, A.Y. Barkov, N.S. Zimnitskiy, V.Y. Korotaev, V.Y. Sosnovskikh // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 43. – № 47. – P. 18495-18504.
107. Amal Raj A. A novel entry into a new class of spiro heterocyclic framework: a facile synthesis of dispiro[oxindole-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-one]pyrrolidines and spiro[1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-one]pyrrolidines / A. Amal Raj, R. Raghunathan // *Synthetic Communications*. – 2003. – Vol. 33. – № 7. – P. 1131-1139.
108. Subramaniyan G. Novel synthesis of *N*-methyl spiro-pyrrolidines by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides / G. Subramaniyan, J. Jayashankaran, R. Raghunathan // *Synthetic Communications*. – 2005. – Vol. 35. – № 16. – P. 2189-2193.
109. Subramaniyan G. 3-Arylidene-4-flavanones acting as 2 $\pi$  components in an intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides / G. Subramaniyan, R. Raghunathan, A.M. Martin Castro // *Synthesis*. – 2002. – № 16. – P. 2440-2444.
110. Purushothaman S. Stereoselective synthesis of hexahydro-3-methyl-1-arylchromeno[3,4-*b*]pyrrole and its annulated heterocycles as potent antimicrobial agents for human pathogens / S. Purushothaman, R. Prasanna, P. Niranjana, R. Raghunathan, S. Nagaraj, R. Rengasamy // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20. – № 24. – P. 7288-7291.

111. Bryans J.S. An in vitro investigation into conformational aspects of gabapentin / J.S. Bryans, D.C. Horwell, G.S. Ratclie, J.-M. Receveur, J.R. Rubin // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 1999. – Vol. 7. – № 5. – P. 715-721.
112. Častulík J. Synthesis of spiropyrrolidines and spiropyrrolizidines by 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides to substituted  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactones / J. Častulík, J. Marek, C. Mazal // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – № 39. – P. 8339-8347.
113. Fjelbye K. Preparation of spirocyclic  $\beta$ -proline esters: geometrically restricted building blocks for medicinal chemistry / K. Fjelbye, M. Marigo, R.P. Clausen, K. Juhl // *Synlett*. – 2016. – Vol. 28. – № 02. – P. 231-234.
114. Chalyk B.A. Synthesis of spirocyclic pyrrolidines: advanced building blocks for drug discovery / B.A. Chalyk, M.V. Butko, O.O. Yanshyna, K.S. Gavrilenko, T.V. Druzhenko, P.K. Mykhailiuk // *Chemistry - A European Journal*. – 2017. – Vol. 23. – № 66. – P. 16782-16786.
115. Chalyk B.A. Synthesis of 6-azaspiro[4.3]alkanes: innovative scaffolds for drug discovery / B.A. Chalyk, A.A. Isakov, M.V. Butko, K.V. Hrebenuk, O.V. Savych, O.V. Kucher, K.S. Gavrilenko, T.V. Druzhenko, V.S. Yarmolchuk, S. Zozulya, P.K. Mykhailiuk // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 2017. – № 31. – P. 4530-4542.
116. Zaitseva E.R. Synthesis of spirocyclic pyrrolidines from cyclopentylideneacetic acid derivatives / E.R. Zaitseva, A.Y. Smirnov, N.S. Baleeva, M.S. Baranov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – Vol. 55. – № 7. – P. 676-678.
117. Williams R.M. Asymmetric synthesis of *S*-(-)-cucurbitine / R.M. Williams, G.J. Fegley // *Tetrahedron Letters*. – 1992. – Vol. 33. – № 45. – P. 6755-6758.
118. Buev E.M. Nonstabilized azomethine ylides in the synthesis of aryl cucurbitine derivatives / E.M. Buev, A.A. Smorodina, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – Vol. 60. – № 9. – P. 649-652.
119. Jossang A. Horsfiline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba* / A. Jossang, P. Jossang, H.A. Hadi, T. Sevenet, B. Bodo // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1991. – Vol. 56. – № 23. – P. 6527-6530.
120. Palmisano G. Oxindole alkaloids. A novel non-biomimetic entry to (-)-horsfiline. / G. Palmisano, R. Annunziata, G. Papeo, M. Sisti // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1996. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-4.
121. Ahmad R. Oxindole alkaloids of *Uncaria* (rubiaceae, subfamily cinchonoideae) / R. Ahmad, F. Salim // *Studies in Natural Products Chemistry*. – Elsevier, 2015. – Vol. 45. – P. 485-525.
122. Cravotto G. Azomethine ylide cycloaddition/reductive heterocyclization approach to oxindole alkaloids: asymmetric synthesis of (-)-horsfiline / G. Cravotto, G.B. Giovenzana, T.

Pilati, M. Sisti, G. Palmisano // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – Vol. 66. – № 25. – P. 8447-8453.

123. Nyerges M. 2-Oxoindolin-3-ylidene derivatives as  $2\pi$  components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides / M. Nyerges, L. Gajdicsa, Á. Szöllösy, L. Töke // *Synlett*. – 1999. – Vol. 1999. – № 1. – P. 111-113.

124. Fejes I. 2-Oxoindolin-3-ylidene derivatives as  $2\pi$  components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides / I. Fejes, M. Nyerges // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 1129-1137.

125. Johansen M. Prodrugs as drug delivery systems XXV: hydrolysis of oxazolidines - a potential new prodrug type / M. Johansen, H. Bundgaard // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1983. – Vol. 72. – № 11. – P. 1294-1298.

126. Bundgaard H. Pro-drugs as drug delivery systems XX. Oxazolidines as potential pro-drug types for  $\beta$ -aminoalcohols, aldehydes or ketones / H. Bundgaard // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1982. – Vol. 10. – № 2. – P. 165-175.

127. Wu Y. Enantioselective Sequential Conjugate Addition–Allylation Reactions: A Concise Total Synthesis of (+)-Podophyllotoxin / Y. Wu, J. Zhao, J. Chen, C. Pan, L. Li, H. Zhang // *Organic Letters*. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 597-600.

128. Betson M.S. Conformational preference in aromatic amides bearing chiral ortho substituents: its origin and application to relayed stereocontrol / M.S. Betson, J. Clayden, M. Helliwell, P. Johnson, L.W. Lai, J.H. Pink, C.C. Stimson, N. Vassiliou, N. Westlund, S.A. Yasin, L.H. Youssef // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2006. – Vol. 4. – № 3. – P. 424-443.

129. Li P. Evolution of the total syntheses of ustiloxin natural products and their analogues / P. Li, C.D. Evans, Y. Wu, B. Cao, E. Hamel, M.M. Joullie // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130. – № 7. – P. 2351-2364.

130. Xu X. Synthesis of functionalized oxazolidines by multicomponent reactions of 1,2-amino alcohols (microreview) / X. Xu, H. Wei, H. Feng // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Vol. 56. – № 4. – P. 464-466.

131. Gerritz S.W. Two general routes to 1,4-disubstituted-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepines / S.W. Gerritz, J.S. Smith, S.S. Nanthakumar, D.E. Uehling, J.E. Cobb // *Organic Letters*. – 2000. – Vol. 2. – № 25. – P. 4099-4102.

132. Coote S.J. Tricarbonylchromium(0) promoted stereoselective cyclisations of the *N*-3,4-dimethoxyphenethyl derivatives of the 1-phenyl ethanolamines halostachine, ephedrine and pseudoephedrine to 1-phenyl-*N*-methyl-7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydrobenzazepines / S.J. Coote, S.G. Davies, D. Middlemiss, A. Naylor // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1990. – Vol. 1. – № 1. – P. 33-56.

133. Azzena U. Reductive cleavage of *N*-substituted 2-aryl-1,3-oxazolidines: generation of  $\alpha$ -amino-substituted carbanions / U. Azzena, G. Melloni, C. Nigra // *Journal of Organic Chemistry*. – 1993. – Vol. 58. – P. 6707-6711.
134. Coote S.J. Enantiospecific stereodivergent synthesis of *trans*- and *cis*-*N*(2),3-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / S.J. Coote, S.G. Davies, A.M. Fletcher, P.M. Roberts, J.E. Thomson // *Chemistry - An Asian Journal*. – 2010. – Vol. 5. – № 3. – P. 589-604.
135. Higashiyama K. Diastereoselective addition of organometallic reagents to chiral imines and 1,3-oxazolidines / K. Higashiyama, H. Inoue, H. Takahashi // *Tetrahedron Letters*. – 1992. – Vol. 33. – № 2. – P. 235-238.
136. Wu M.J. Synthesis of chiral  $\alpha$ -alkyl phenethylamines via organometallic addition to chiral 2-aryl-1,3-oxazolidines / M.J. Wu, L.N. Pridgen // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1991. – Vol. 56. – № 3. – P. 1340-1344.
137. Yamauchi T. Diastereoselective addition of organolithiums to 1,3-oxazolidines complexed with aluminum tris(2,6-diphenylphenoxide) (ATPH) / T. Yamauchi, H. Sazanami, Y. Sasaki, K. Higashiyama // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61. – № 7. – P. 1731-1736.
138. Couty F. Expeditive synthesis of homochiral fused tri- and tetrazoles–piperazines from  $\beta$ -amino alcohols / F. Couty, F. Durrat, D. Prim // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – Vol. 45. – № 19. – P. 3725-3728.
139. Huguenot F. Concise Synthesis of enantiopure  $\alpha$ -trifluoromethyl alanines, diamines, and amino alcohols via the Strecker-type reaction / F. Huguenot, T. Brigaud // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 71. – № 18. – P. 7075-7078.
140. Waller R.W. Isocyanide based multicomponent reactions of oxazolidines and related systems / R.W. Waller, L.J. Diorazio, B.A. Taylor, W.B. Motherwell, T.D. Sheppard // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – № 33. – P. 6496-6507.
141. Diorazio L. Observations on the reaction of *N*-alkyloxazolidines, isocyanides and carboxylic acids: a novel three-component reaction leading to *N*-acyloxyethylamino acid amides / L. Diorazio, W.B. Motherwell, T.D. Sheppard, R.W. Waller // *Synlett*. – 2006. – Vol. 2006. – № 14. – P. 2281-2283.
142. Agami C. An efficient asymmetric synthesis of azetidine 2-phosphonic acids / C. Agami, F. Couty, N. Rabasso // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – Vol. 43. – № 26. – P. 4633-4636.
143. Khanova M.D.  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -catalyzed reactions of methyl diazoacetate with 1,3-oxazolidines and 1,3-oxathiolanes / M.D. Khanova, R.M. Sultanova, S.L. Khursan, V.A. Dokichev, Y.V. Tomilov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2006. – Vol. 55. – № 8. – P. 1464-1469.
144. Molchanov A.P. Reactions of methoxycarbonylcarbene with 3-ethyl-2-phenyl- and 2,3-diphenyloxazolidines / A.P. Molchanov, A.V. Stepanov, J. Kopf, I.G. Zenkevich, R.R.

Kostikov // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2001. – Vol. 50. – № 11. – P. 2144-2148.

145. Kitano T. Rearrangement of 3-methyl-2-(4-substituted phenyl)-1,3-oxazolinium 3-methylides. / T. Kitano, N. Shirai, Y. Sato // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. – 1992. – Vol. 40. – № 3. – P. 768-769.

146. Griengl H. Synthese Siebengliedriger Heterocyclen Durch 1,5-Dipolare Cycloadditionen. Perhydro-1,4-oxazepine / H. Griengl, A. Bleikolm // Tetrahedron Letters. – 1975. – Vol. 16. – № 30. – P. 2565-2568.

147. Saba S. Thermal rearrangement of some oxazolidine *N*-oxides. 2-Alkyl-6-aryl-3,4-dihydro-2*H*-1,5,2-dioxazines / S. Saba, P.W. Domkowski, F. Firooznia // Synthesis. – 1990. – Vol. 1990. – № 10. – P. 921-923.

148. Aggarwal V.K. Tandem formation and [2,3] rearrangement of methylene ammonium ylides derived from amines and the Simmons–Smith reagent / V.K. Aggarwal, G. Yu Fang, J.P.H. Charmant, G. Meek // Organic Letters. – 2003. – Vol. 5. – № 10. – P. 1757-1760.

149. Nyerges M. A new and convenient synthesis of 1-aryl-2-dimethylaminoethanols / M. Nyerges, I. Fejes, A. Virányi, P.W. Groundwater, L. Töke // Synthesis. – 2001. – Vol. 2001. – № 10. – P. 1479-1482.

150. Tóth J. Synthesis of new quinoline derivatives / J. Tóth, G. Blaskó, A. Dancsó, L. Töke, M. Nyerges // Synthetic Communications. – 2006. – Vol. 36. – № 23. – P. 3581-3589.

151. Moshkin V.S. A simple two-step synthesis of 2-(alkylamino)-1-arylethanols, including racemic adrenaline, from aromatic aldehydes via 5-aryloxazolidines / V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – № 44. – P. 5869-5872.

152. Wang J. Catalyst-free synthesis of *N*- $\beta$ -hydroxyethyl pyrroles and indoles via a domino [3+2] cycloaddition and ring-opening aromatization process / J. Wang, Q. Shen, J. Zhang, G. Song // Tetrahedron Letters. – 2015. – Vol. 56. – № 22. – P. 2913-2916.

153. Moshkin V.S. A novel synthesis of 2-alkyl(aryl)pyrrolidines from proline via 2,3-diphenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles / V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // Mendeleev Communications. – 2015. – Vol. 25. – № 6. – P. 440-442.

154. Castelló L. Domino 1,3-dipolar cycloadditions of *N*-alkyl- $\alpha$ -amino esters with paraformaldehyde: a direct access to  $\alpha$ -hydroxymethyl  $\alpha$ -amino acids / L. Castelló, C. Nájera, J. Sansano // Synthesis. – 2014. – Vol. 46. – № 07. – P. 967-971.

155. Alker D. Application of enantiopure templated azomethine ylides to  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acid synthesis / D. Alker, G. Hamblett, L.M. Harwood, S.M. Robertson, D.J. Watkin, C.E. Williams // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – № 22. – P. 6089-6098.

156. Alezra V. Asymmetric functionalization of a chiral non-racemic oxazolidine ester enolate. A new route towards the preparation of quaternary serine esters / V. Alezra, M. Bonin, A.

Chiaroni, L. Micouin, C. Riche, H.-P. Husson // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – Vol. 41. – № 11. – P. 1737-1740.

157. Seashore-Ludlow B. Addition of azomethine ylides to aldehydes: mechanistic dichotomy of differentially substituted  $\alpha$ -imino esters / B. Seashore-Ludlow, S. Torrsell, P. Somfai // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – № 20. – P. 3927-3933.

158. Pavlushin A.V. A novel diastereoselective  $\alpha$ -functionalization of proline with benzaldehydes: synthesis of  $\alpha$ -( $\alpha$ -hydroxybenzyl)prolines / A.V. Pavlushin, V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // *Mendeleev Communications*. – 2017. – Vol. 27. – № 6. – P. 628-630.

159. Fairhurst R.A. Mannich reactions of oxazolidines / R.A. Fairhurst, H. Heaney, G. Papageorgiou // *Tetrahedron Letters*. – 1989. – Vol. 30. – № 11. – P. 1433-1436.

160. Singh K. A synthetic entry into fused pyran derivatives through carbon transfer reactions of 1,3-oxazinanes and oxazolidines with carbon nucleophiles / K. Singh, J. Singh, H. Singh // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52. – № 45. – P. 14273-14280.

161. Singh K. An expedient protocol of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis using carbonyl equivalents / K. Singh, J. Singh, P.K. Deb, H. Singh // *Tetrahedron*. – 1999. – Vol. 55. – № 44. – P. 12873-12880.

162. Smorodina A.A. Reactions of 5-aryloxazolidines with CH-acidic compounds / A.A. Smorodina, E.M. Buev, V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – Vol. 60. – № 24. – P. 1620-1623.

163. Singh H. Oxazolidines and thiazolidines as carbon transfer agents. Synthesis of tetrahydro- $\beta$ -carboline and isoquinoline derivatives / H. Singh, R. Sarin // *Heterocycles*. – 1985. – Vol. 23. – № 1. – P. 107.

164. Heaney H. The functionalisation of electron rich aromatic compounds with 1,3-oxazolidines and 1,3-dimethylimidazolidine / H. Heaney, G. Papageorgiou, R.F. Wilkins // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53. – № 42. – P. 14381-14396.

165. D'Souza A.M. 1,3-Dipolar cycloaddition–decarboxylation reactions of an azomethine ylide with isatoic anhydrides: formation of novel benzodiazepinones / A.M. D'Souza, N. Spiccia, J. Basutto, P. Jokisz, L.S.-M. Wong, A.G. Meyer, A.B. Holmes, J.M. White, J.H. Ryan // *Organic Letters*. – 2011. – Vol. 13. – № 3. – P. 486-489.

166. Santos H. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of phthalic anhydrides with an azomethine ylide / H. Santos, A. Distiller, A.M. D'Souza, Q. Arnoux, J.M. White, A.G. Meyer, J.H. Ryan // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2015. – Vol. 2. – № 6. – P. 705-712.

167. Moshkin V.S. A one-pot synthesis of tetrahydroisoquinolin-4-ols via a novel acid-catalyzed rearrangement of 5-aryloxazolidines / V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – № 20. – P. 2455-2457.

168. Moshkin V.S. Reaction of 5-aryloxazolidines with arylmagnesium bromides as a new route to *N*-benzyl- $\beta$ -hydroxyphenethylamines as starting materials for the preparation of 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – № 21. – P. 2699-2702.
169. Moshkin V.S. A one-pot synthesis of 4-aryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\gamma$ -carbolines from 5-aryloxazolidines and indoles via a Mannich/Friedel–Crafts sequence / V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – № 44. – P. 6121-6124.
170. Sosnovskikh V.Y. Substituted chromones in [3+2] cycloadditions with nonstabilized azomethine ylides: synthesis of 1-benzopyrano[2,3-*c*]pyrrolidines and 1-benzopyrano[2,3-*c*:3,4-*c'*]dipyrrolidines / V.Y. Sosnovskikh, M.Y. Kornev, V.S. Moshkin, E.M. Buev // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70. – № 48. – P. 9253-9261.
171. Bi H.-P. The copper-catalyzed decarboxylative coupling of the  $sp^3$ -hybridized carbon atoms of  $\alpha$ -amino acids / H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – Vol. 48. – № 4. – P. 792-795.
172. Krishna Rao M.V. Decarboxylative coupling of cyclic  $\alpha$ -amino acid with aldehyde and kojic acid: direct access to 2-pyrrolidinyl and 2-piperidinyl kojic acid derivatives / M.V. Krishna Rao, K. Nagarjuna Reddy, B. Sridhar, B.V. Subba Reddy // *ChemistrySelect*. – 2018. – Vol. 3. – № 46. – P. 13110-13112.
173. Bi H.-P. Aldehyde- and ketone-induced tandem decarboxylation-coupling ( $Csp^3$ – $Csp$ ) of natural  $\alpha$ -amino acids and alkynes / H.-P. Bi, Q. Teng, M. Guan, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, X. Yao, C.-J. Li // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75. – № 3. – P. 783-788.
174. Paul A. Decarboxylative annulation of  $\alpha$ -amino acids with  $\beta$ -ketoaldehydes / A. Paul, N. R. Thimmegowda, T. Galani Cruz, D. Seidel // *Organic Letters*. – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 602-604.
175. Chen W. Redox-neutral  $\alpha$ -arylation of amines / W. Chen, R.G. Wilde, D. Seidel // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – № 3. – P. 730-732.
176. Ma L. Redox-neutral  $\alpha$ -cyanation of amines / L. Ma, W. Chen, D. Seidel // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134. – № 37. – P. 15305-15308.
177. Das D. The decarboxylative Strecker reaction / D. Das, M.T. Richers, L. Ma, D. Seidel // *Organic Letters*. – 2011. – Vol. 13. – № 24. – P. 6584-6587.
178. Wu J. Novel synthesis of tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-2-ones via decarboxylative cyclization reaction of  $\alpha$ -amino acids and  $\alpha$ -ketoamides / J. Wu, H.-j. Jiang, J.-g. Yang, Z.-n. Jin, D.-b. Chen // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – Vol. 58. – № 6. – P. 546-551.
179. Zhu Z. Synthesis of polycyclic imidazolidinones via amine redox-annulation / Z. Zhu, X. Lv, J.E. Anesini, D. Seidel // *Organic Letters*. – 2017. – Vol. 19. – № 23. – P. 6424-6427.

180. Richers M.T. Redox-neutral  $\alpha$ -oxygenation of amines: reaction development and elucidation of the mechanism / M.T. Richers, M. Breugst, A.Yu. Platonova, A. Ullrich, A. Dieckmann, K.N. Houk, D. Seidel // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – Vol. 136. – № 16. – P. 6123-6135.
181. Firouzabadi H. Cerium(IV) oxide as a neutral catalyst for aldehyde-induced decarboxylative coupling of *l*-proline with triethyl phosphite and nitromethane / H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Ghaderi, M. Ghavami // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – № 41. – P. 5515-5518.
182. Kaboudin B. A novel and simple method for the preparation of (*R*)- and (*S*)-pyrrolidine-2-phosphonic acids: phosphonic acid analogues of proline / B. Kaboudin, J.-y. Kato, H. Aoyama, T. Yokomatsu // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2013. – Vol. 24. – № 24. – P. 1562-1566.
183. Kaboudin B. A catalyst-free, three-component decarboxylative coupling of amino acids with aldehydes and *H*-dialkylphosphites for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates / B. Kaboudin, L. Karami, J.-y. Kato, H. Aoyama, T. Yokomatsu // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – № 36. – P. 4872-4875.
184. Yang D. Copper/DIPEA-catalyzed, aldehyde-induced tandem decarboxylation-coupling of natural  $\alpha$ -amino acids and phosphites or secondary phosphine oxides / D. Yang, D. Zhao, L. Mao, L. Wang, R. Wang // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – № 15. – P. 6426-6431.
185. Jarvis C.L. Redox-neutral  $\alpha$ -sulfenylation of secondary amines: ring-fused *N,S*-acetals / C.L. Jarvis, M.T. Richers, M. Breugst, K.N. Houk, D. Seidel // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – № 13. – P. 3556-3559.
186. Rudas M. Substituent effects on the  $4\pi + 2\pi$  cycloadditions of 4*H*-pyran-4-one derivatives / M. Rudas, I. Fejes, M.Nyerges, Á. Szöllösy, L. Töke, P.W. Groundwater // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1999. – Vol. 1999. – № 9. – P. 1167–1172.
187. Moshkin V.S. Nucleophilic properties of a nonstabilized azomethine ylide derived from sarcosine and cyclohexanone. A novel domino reaction leading to substituted 4-aryl-2-pyrrolidones / V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh, G.-V. Rösenthaller // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – № 28. – P. 3568-3572.
188. Moshkin V.S. Reinvestigation of the reaction between aromatic aldehydes, 3-phenyl-5-isoxazolone and sarcosine: Stabilized azomethine ylides as a synthetic equivalent of the methylaminomethyl anion / V.S. Moshkin, K.V. Martynov, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – Vol. 61. – № 16. – P. 151770.
189. Lee S. Aromatic C=C bonds as dipolarophiles: facile reactions of uncomplexed electron-deficient benzene derivatives and other aromatic rings with a non-stabilized azomethine

ylide / S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S.R. Piettre // Chemistry - A European Journal. – 2013. – Vol. 19. – № 22. – P. 7181-7192.

190. Griffith R.K. Adrenergics and adrenergic blocking agents / R.K. Griffith, D.J. Abraham // In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6th ed. – John Wiley: New York, 2003. – P. 1-37.

191. Liapakis G. Synergistic contributions of the functional groups of epinephrine to its affinity and efficacy at the  $\beta_2$ -adrenergic receptor / G. Liapakis, W.C. Chan, M. Papadokostaki, J.A. Javitch // Molecular Pharmacology. – 2004. – Vol. 65. – № 5. – P. 1181-1190.

192. Brown S.D. Isolation, structure, synthesis, and absolute configuration of the cactus alkaloid, macromerine / S.D. Brown, J.E. Hodgkins, M.G. Reinecke // The Journal of Organic Chemistry. – 1972. – Vol. 37. – № 5. – P. 773-775.

193. Ranieri R.L. Cactus alkaloids. XXVIII.  $\beta$ -Phenethylamine and tetrahydroisoquinoline alkaloids from the Mexican cactus *Dolichothele longimamma* / R.L. Ranieri, J.L. McLaughlin // The Journal of Organic Chemistry. – 1976. – Vol. 41. – № 2. – P. 319-323.

194. Horak F. A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber / F. Horak, P. Zieglmayer, R. Zieglmayer, P. Lemell, R. Yao, H. Staudinger, M. Danzig // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2009. – Vol. 102. – № 2. – P. 116-120.

195. Guimarães S. Vascular adrenoceptors: an update / S. Guimarães, D. Moura // Pharmacological Reviews. – 2001. – Vol. 53. – № 2. – P. 319-356.

196. Bernini R. A new and efficient route for the synthesis of naturally occurring catecholamines / R. Bernini, F. Crisantea, M. Barontinia, G. Fabrizi // Synthesis. – 2009. – Vol. 2009. – № 22. – P. 3838-3842.

197. Calverley P.M.A. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease / P.M.A. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli, G.T. Ferguson, C. Jenkins, P.W. Jones, J.C. Yates, J. Vestbo // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – № 8. – P. 775-789.

198. Lu Y. An Efficient and Practical Synthesis of Salmeterol / Y. Lu, X. Xu, X. Zhang // Organic Preparations and Procedures International. – 2015. – Vol. 47. – № 2. – P. 168-172.

199. Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: a review / P. Schlagenhauf // Journal of Travel Medicine. – 1999. – Vol. 6. – № 2. – P. 122-133.

200. Knight J.D. Asymmetric total synthesis of the antimalarial drug (+)-mefloquine hydrochloride via chiral *N*-amino cyclic carbamate hydrazones / J.D. Knight, S.J. Sauer, D.M. Coltart // Organic Letters. – 2011. – Vol. 13. – № 12. – P. 3118-3121.

201. Runyon S.P. Geometry–affinity relationships of the selective serotonin receptor ligand 9-(aminomethyl)-9,10-dihydroanthracene / S.P. Runyon, S.Peddi, J.E. Savage, B.L. Roth, R.A. Glennon, R.B. Westkaemper // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 45. – № 8. – P. 1656-1664.
202. Petros A.M. Discovery of a potent and selective Bcl-2 inhibitor using SAR by NMR / A.M. Petros, J.R. Huth, T. Oost, C.-M. Park, H. Ding, X. Wang, H. Zhang, P. Nimmer, R. Mendoza, C. Sun, J. Mack, K. Walter, S. Dorwin, E. Gramling, U. Lador, S.H. Rosenberg, S.W. Elmore, S.W. Fesik, P.J. Hajduk // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20. – № 22. – P. 6587-6591.
203. Malkov A.V. Catalyst development for organocatalytic hydrosilylation of aromatic ketones and ketimines / A.V. Malkov, A.J.P. Stewart Liddon, G.D. McGeoch, P. Ramírez-López, P. Kočovský // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – № 25. – P. 4864-4877.
204. Kamal A. A new facile chemoenzymatic synthesis of levamisole / A. Kamal, G.B. Ramesh Khanna, T. Krishnaji, R. Ramu // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15. – № 3. – P. 613-615.
205. Evans D.A. Synthetic applications of trimethylsilyl cyanide. Efficient synthesis of  $\beta$ -aminomethyl alcohols / D.A. Evans, G.L. Carroll, L.K. Truesdale // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1974. – Vol. 39. – № 7. – P. 914-917.
206. Rosenmund K.W. Über Phenyl-äthanol-amine und Phenyl-nitro-äthanol und ihre Oxy-Derivate / K.W. Rosenmund // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1913. – Vol. 46. – № 1. – P. 1034-1050.
207. Selvakumar S. Enantioselective Henry reaction catalyzed by C2-symmetric chiral diamine–copper(II) complex / S. Selvakumar, D. Sivasankaran, V.K. Singh // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2009. – Vol. 7. – № 15. – P. 3156-3162.
208. Joubert J. Trifluoroacetamides from amino alcohols as nucleophilic trifluoromethylating reagents / J. Joubert, S.Roussel, C. Christophe, T. Billard, B.R. Langlois, T. Vidal // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Vol. 42. – № 27. – P. 3133-3136.
209. Effenberger F. Stereoselective synthesis of (1*R*)- and (1*R*,2*S*)-1-aryl-2-alkylamino alcohols from (*R*)-cyanohydrins / F. Effenberger, B. Gutterer, J. Jäger // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1997. – Vol. 8. – № 3. – P. 459-467.
210. Ortiz J.  $\alpha$ -Aminated methyllithium by DTBB-catalysed lithiation of a *N*-(chloromethyl) carbamate / J. Ortiz, A. Guijarro, M. Yus // *Tetrahedron*. – 1999. – Vol. 55. – № 15. – P. 4831-4842.
211. Guijarro A. *O*-*tert*-Butyl-*N*-(chloromethyl)-*N*-methyl carbamate as a source of the MeNHCH<sub>2</sub><sup>-</sup> synthon / A. Guijarro, J. Ortiz, M. Yus // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – Vol. 37. – № 31. – P. 5597-5600.

212. Lubosch W. Nucleophile Aminoalkylierung mit Thiopivalamiden / W. Lubosch, D. Seebach // *Helvetica Chimica Acta*. – 1980. – Vol. 63. – № 1. – P. 102-116.
213. Tsuge O. Synthetic versatility of *N*-(silylmethyl)imines: water-induced generation of *N*-protonated azomethine ylides of nonstabilized type and fluoride-induced generation of 2-azaallyl anions / O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1986. – Vol. 59. – № 8. – P. 2537-2545.
214. Schwarz J.L. 1,2-Amino alcohols via Cr/photoredox dual-catalyzed addition of  $\alpha$ -amino carbanion equivalents to carbonyls / J.L. Schwarz, R. Kleinmans, T.O. Paulisch, F. Glorius // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – Vol. 142. – № 5. – P. 2168-2174.
215. Sugimoto A. A new synthetic route to isoquinolin-1(2*H*)-one derivatives from 3-hydroxyphthalides / A. Sugimoto, H. Shinba-Tanaka, M. Ishikawa // *Synthesis*. – 1995. – Vol. 1995. – № 04. – P. 431-434.
216. Scott J.D. chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics / J.D. Scott, R.M. Williams // *Chemical Reviews*. – 2002. – Vol. 102. – № 5. – P. 1669-1730.
217. Bentley K.W.  $\beta$ -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids / K.W. Bentley // *Natural Products Reports*. – 2005. – Vol. 22. – № 2. – P. 249-268.
218. Benmekhbi L. Synthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids and related compounds through the alkylation of anodically prepared  $\alpha$ -amino nitriles / L. Benmekhbi, F. Louafi, T. Roisnel, J.-P. Hurvois // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 81. – № 15. – P. 6721-6739.
219. Kobayashi S. Latifine, a biogenetic isomer of cherylline, from *Crinum latifolium* L. / S. Kobayashi, T. Tokumoto, Z. Taira // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1984. – № 15. – P. 1043-1044.
220. Brossi A. Cherylline, a 4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloid / A. Brossi, G. Grethe, S. Teitel, W.C. Wildman, D.T. Bailey // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1970. – Vol. 35. – № 4. – P. 1100-1104.
221. Hunt P. Nomifensine: a new potent inhibitor of dopamine uptake into synaptosomes from rat brain corpus striatum / P. Hunt, M.-H. Kannengiesser, J.-P. Raynaud // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1974. – Vol. 26. – № 5. – P. 370-371.
222. Zára-Kaczián E. Synthesis and pharmacological evaluation of some new tetrahydroisoquinoline derivatives inhibiting dopamine uptake and/or possessing a dopaminomimetic property / E. Zára-Kaczián, L. György, G. Deák, A. Seregi, M. Dóda // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1986. – Vol. 29. – № 7. – P. 1189-1195.

223. Huot P. Dopamine reuptake inhibitors in Parkinsons disease: a review of nonhuman primate studies and clinical trials / P. Huot, S.H. Fox, J.M. Brotchie // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2016. – Vol. 357. – № 3. – P. 562-569.
224. Deng X. A practical synthesis of enantiopure 7-alkoxy-4-aryl-tetrahydroisoquinoline, a dual serotonin reuptake inhibitor/histamine H<sub>3</sub> antagonist / X. Deng, J.T. Liang, J. Liu, H. McAllister, C. Schubert, N.S. Mani // *Organic Process Research & Development*. – 2007. – Vol. 11. – № 6. – P. 1043-1050.
225. Pechulis A.D. 4-Phenyl tetrahydroisoquinolines as dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors / A.D. Pechulis, J.P. Beck, M.A. Curry, M.A. Wolf, A.E. Harms, N. Xi, C. Opalka, M.P. Sweet, Z. Yang, A.S. Vellekoop, A.M. Klos, P.J. Crocker, C. Hassler, M. Laws, D.B. Kitchen, M.A. Smith, R.E. Olson, S. Liu, B.F. Molino // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – Vol. 22. – № 23. – P. 7219-7222.
226. Liu S. Design and synthesis of 4-heteroaryl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines as triple reuptake inhibitors / S. Liu, C. Zha, K. Nacro, M. Hu, W. Cui, Y. Yang, U. Bhatt, A. Sambandam, M. Isherwood, L. Yet, M.T. Herr, S. Ebeltoft, C. Hassler, L. Fleming, A.D. Pechulis, A. Payen-Fornicola, N. Holman, D. Milanowski, I. Cotterill, V. Mozhaev, Y. Khmelnitsky, P.R. Guzzo, B.J. Sargent, B.F. Molino, R. Olson, D. King, S. Lelas, Y.-W. Li, K. Johnson, T. Molski, A. Orié, A. Ng, R. Haskell, W. Clarke, R. Bertekap, J. O'Connell, N. Lodge, M. Sinz, S. Adams, R. Zaczek, J.E. Macor // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 5. – № 7. – P. 760-765.
227. Gözler B. The pavine and isopavine alkaloids / B. Gözler, M.S. Lantz, M. Shamma // *Journal of Natural Products*. – 1983. – Vol. 46. – № 3. – P. 293-309.
228. Tambar U.K. A convergent and enantioselective synthesis of (+)-amurensinine via selective C–H and C–C bond insertion reactions / U.K. Tambar, D.C. Ebner, B.M. Stoltz // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 128. – № 36. – P. 11752-11753.
229. Inubushi Y. Structures of montanine, coccinine, and manthine / Y. Inubushi, H.M. Fales, E.W. Warnhoff, W.C. Wildman // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1960. – Vol. 25. – № 12. – P. 2153-2164.
230. Stafford G.I. Serotonin transporter protein (SERT) and P-glycoprotein (P-gp) binding activity of montanine and coccinine from three species of *Haemanthus* L. (Amaryllidaceae) / G.I. Stafford, C. Birer, B. Brodin, S.B. Christensen, A.H. Eriksson, A.K. Jäger, N. Rønsted // *South African Journal of Botany*. – 2013. – Vol. 88. – P. 101-106.
231. Hanessian S. Synthesis of desymmetrized, enantiopure dihydro-methanodiarlylazocines: topologically interesting eyeteaser molecules / S. Hanessian, M. Mauduit, E. Demont, C. Talbot // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – № 8. – P. 1485-1490.

232. Double Cyclization of bis( $\alpha$ -hetaryl)methyl)amino esters to optically active bridged *N*-heterocycles of HIV-inhibiting activity / H. Faltz, C. Bender, B.M. Wöhrle, K. Vogel-Bachmayr, U. Hübscher, K. Ramadan, J. Liebscher // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – Vol. 2004. – № 16. – P. 3484-3496.
233. Hanessian S. [1,2]-Stevens rearrangements—asymmetric syntheses of functionalized isopavines as morphinomimetics / S. Hanessian, M. Mauduit // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – Vol. 40. – № 20. – P. 3810-3813.
234. Nomoto T. A new route to (–)-cherylline via a regiocontrolled Polonovski-type reaction as the key step / T. Nomoto, N. Nasui, H. Takayama // *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*. – 1984. – № 24. – P. 1646-1647.
235. Bobbitt J.M. Synthesis of isoquinolines. XI. Dibenzo[*c,f*]-1-azabicyclo[3.3.1]nonanes and 4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / J.M. Bobbitt, S. Shibuya // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1970. – Vol. 35. – № 4. – P. 1181-1183.
236. Mottinelli M. Accessing simply-substituted 4-hydroxytetrahydroisoquinolines via Pomeranz–Fritsch–Bobbitt reaction with non-activated and moderately-activated systems / M. Mottinelli, M.P. Leese, B.V.L. Potter // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 13. – P. 1871-1878.
237. Suzuki T. Acid-catalyzed double-cyclization reactions of *N,N*-dibenzylaminoacetaldehyde dialkyl acetals and related compounds: General synthesis of 7,12-dihydro-5H-6,12-methanodibenz[*c,f*]azocines and related compounds. / T. Suzuki, M. Takamoto, T. Okamoto, H. Takayama // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1986. – Vol. 34. – № 5. – P. 1888-1900.
238. Liu D.-Y.  $\alpha$ -Amino acetal: a synthetic intermediate for the construction of azapolycycles / D.-Y. Liu, S.-M. Zhu, R.-Q. Li, J.-S. Tian, T.-P. Loh // *Organic Letters*. – 2019. – Vol. 21. – № 16. – P. 6357-6360.
239. Takayama H. Double-cyclization reactions of 1-dibenzylamino-2-propanone and related compounds / H. Takayama, T. Suzuki, M. Takamoto, T. Okamoto // *Heterocycles*. – 1978. – Vol. 9. – № 10. – P. 1429-1432.
240. Kihara M. A new synthesis of 7,12-dihydro-12-phenyl-5H-6,12-methanodibenz[*c,f*]azocines via *N*-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-phenylisoquinolin-4-ols / M. Kihara, M. Kashimoto, Y. Kobayashi, Y. Nagao // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 34. – № 4. – P. 747-756.
241. Hanessian S. The power of visual imagery in drug design. Isopavines as a new class of morphinomimetics and their human opioid receptor binding activity / S. Hanessian S. Parthasarathy, M. Mauduit, K. Payza // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 46. – № 1. – P. 34-48.

242. Mondeshka D.M. Synthesis, antiulcer and antidepressive activity of 4-(4-halophenyl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / D.M. Mondeshka, I.G. Angelova, C.N. Tancheva, C.B. Ivanov, L.D. Daleva, N.S. Ivanova // *Farmacologia*. – 1994. – Vol. 49. – P. 475.
243. Moshkin V.S. Nonstabilized azomethine ylides as reagents for alkylaminomethylation of aromatic ketones via 5-aryloxazolidines / V.S. Moshkin, E.M. Buev, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 38. – P. 5278-5281.
244. Buev E.M. (3+2) Cycloaddition of *N*-methylazomethine ylide obtained from sarcosine and formaldehyde to CH- and NH-acidic enones and enamides / E.M. Buev, V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – № 2. – P. 167-172.
245. Moshkin V.S. Synthesis of benzopyranopyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides with 3-substituted coumarins / V.S. Moshkin, V.Ya. Sosnovskikh, G.-V. Rösenthaler // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – № 29. – P. 5884-5892.
246. Pellegrini C. Synthesis of the oxindole alkaloid (–)-horsfiline / C. Pellegrini, C. Strässler, M. Weber, H.-J. Borschberg // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1994. – Vol. 5. – № 10. – P. 1979-1992.
247. Lizos D.E. Concise synthesis of (±)-horsfiline and (±)-coerulescine by tandem cyclisation of iodoaryl alkenyl azides / D.E. Lizos, J.A. Murphy // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2003. – Vol. 1. – № 1. – P. 117-122.
248. Grover H.K. Carbocycles from donor–acceptor cyclopropanes / H.K. Grover, M.R. Emmett, M.A. Kerr // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 13. – № 3. – P. 655-671.
249. Schneider T.F. A New Golden Age for Donor-Acceptor Cyclopropanes / T.F. Schneider, J. Kaschel, D.B. Werz // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Vol. 53. – № 22. – P. 5504-5523.
250. Mel'nikov M.Ya. Recent advances in ring-forming reactions of donor–acceptor cyclopropanes / M.Ya. Mel'nikov, E.M. Budynina, O.A. Ivanova, I.V. Trushkov // *Mendeleev Communications*. – 2011. – Vol. 21. – № 6. – P. 293-301.
251. Goldberg A.F.G. Lewis acid mediated (3+2) cycloadditions of donor–acceptor cyclopropanes with heterocumulenes / A.F.G. Goldberg, N.R. O'Connor, R.A. Craig II, B.M. Stoltz // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – № 20. – P. 5314-5317.
252. Liu H. Sc(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed [3+3] cycloaddition of cyclopropane 1,1-diesters with phthalazinium dicyanomethanides / H. Liu, C. Yuan, Y. Wu, Y. Xiao, H. Guo // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 17. – P. 4220-4223.
253. Gorbacheva E.O. Six-membered cyclic nitronates as 1,3-dipoles in formal [3+3]-cycloaddition with donor–acceptor cyclopropanes. synthesis of new type of bicyclic

nitrosoacetals / E.O. Gorbacheva, A.A. Tabolin, R.A. Novikov, Y.A. Khomutova, Y.V. Nelyubina, Y.V. Tomilov, S.L. Ioffe // *Organic Letters*. – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 350-353.

254. Yang H.-B. Yb(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-catalyzed [3+3] cycloaddition between isatin ketonitrones and cyclopropanes to construct novel spiro[tetrahydro-1,2-oxazine]oxindoles / H.-B. Yang, M. Shi // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – № 41. – P. 8236-8243.

255. Chagarovskiy A.O. (3+3)-Annulation of donor-acceptor cyclopropanes with diaziridines / A.O. Chagarovskiy, V.S. Vasin, V.V. Kuznetsov, O.A. Ivanova, V.B. Rybakov, A.N. Shumsky, N.N. Makhova, I.V. Trushkov // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – Vol. 57. – № 32. – P. 10338-10342.

256. Sebahar P.R. The asymmetric total synthesis of (+)- and (-)-spirotryprostatin B / P.R. Sebahar, R.M. Williams // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000. – Vol. 122. – № 23. – P. 5666-5667.

257. Seath C. Synthesis of Oxindoles and Benzofuranones via Oxidation of 2-Heterocyclic BMIDAs / C. Seath, C.P. Seath, J.W.B. Fyfe, J.J. Molloy, A.J.B. Watson // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 49. – № 04. – P. 891-898.

258. Santos M.M.M. Recent advances in the synthesis of biologically active spirooxindoles / M.M.M. Santos // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70. – № 52. – P. 9735-9757.

259. Fischer C. Efficient synthesis of (Æ)-horsfiline through the MgI<sub>2</sub>-catalyzed ring-expansion reaction of a spiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'-one / C. Fischer, C. Meyers, E.M. Carreira // *Helvetica Chimica Acta*. – 2000. – Vol. 83. – P. 1175-1181.

260. Marti C. Construction of spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – recent applications to the synthesis of oxindole alkaloids / C. Marti, E.M. Carreira // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 2003. – № 12. – P. 2209-2219.

261. Helan V. A rapid three-component MgI<sub>2</sub>-mediated synthesis of 3,3-pyrrolidinyl spirooxindoles / V. Helan, A. Mills, D. Drewry, D. Grant // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75. – № 19. – P. 6693-6695.

262. Parsons A.T. Dynamic kinetic asymmetric synthesis of substituted pyrrolidines from racemic cyclopropanes and aldimines: reaction development and mechanistic insights / A.T. Parsons, A.G. Smith, A.J. Neel, J.S. Johnson // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132. – № 28. – P. 9688-9692.

263. Garve L.K.B. Synthesis of 2-unsubstituted pyrrolidines and piperidines from donor-acceptor cyclopropanes and cyclobutanes: 1,3,5-triazinanes as surrogates for formylimines / L.K.B. Garve, A. Kreft, P.G. Jones, D.B. Werz // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – № 17. – P. 9235-9242.

264. Chu Z.-Y. Accessing substituted pyrrolidines via formal [3+2] cycloaddition of 1,3,5-triazinanes and donor-acceptor cyclopropanes / Z.-Y. Chu, N. Li, D. Liang, Z.-H. Li, Y.-S. Zheng, J.-K. Liu // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol. 59. – № 8. – P. 715-718.
265. Buev E.M. Novel synthesis of aminoacetonitriles via the selective demethylation of quaternary ammonium salts / E.M. Buev, A.A. Smorodina, M.A. Stepanov, V.S. Moshkin, V.Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol. 59. – № 17. – P. 1638-1641.
266. Wang Y.-F. Copper-catalyzed aerobic aliphatic C–H oxygenation directed by an amidine moiety / Y.-F. Wang, H. Chen, X. Zhu, S. Chiba // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134. – № 29. – P. 11980-11983.
267. Chouhan M. Regiospecific epoxide opening: a facile approach for the synthesis of 3-hydroxy-3-aminomethylindolin-2-one derivatives / M. Chouhan, K.R. Senwar, R. Sharma, V. Grover, V.A. Nair // *Green Chemistry*. – 2011. – Vol. 13. – № 9. – P. 2553-2560.
268. Capriati V. Directed ortho lithiation of *N*-alkylphenylaziridines / V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, B. Musio // *Organic Letters*. – 2005. – Vol. 7. – № 17. – P. 3749-3752.
269. Ullyot G.E. Analgesics. I. Aminophthalidylalkanes / G.E. Ullyot, J.J. Stehle, C.L. Zirkle, R.L. Shriner, F.J. Wolf // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1945. – Vol. 10. – № 5. – P. 429-440.
270. Kommidi H. Weinreb amide based synthetic equivalents for convenient access to 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / H. Kommidi, S. Balasubramaniam, I.S. Aidhen // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – № 21. – P. 3723-3729.
271. Singh K.N. Nucleophilic addition of  $\beta$ -amino carbanions to arynes: one-pot synthesis of 4-aryl-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / K.N. Singh, P. Singh, P. Singh, Y. Singh Deol // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – № 9. – P. 2202-2205.
272. Kihara M. New reduction reaction of benzylic alcohols with acid and proof of the intermolecular hydride shift mechanism / M. Kihara, J. Andoh, C. Yoshida // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 53. – № 2. – P. 359-372.
273. Патент США 20060111393 A1. МПК7 A61K31/47, A61P1/14, A61P15/10. 4-Phenyl substituted tetrahydroisoquinolines and use thereof to block reuptake of norepinephrine, dopamine and serotonin / B.F. Molino, B. Berkowitz, M. Cohen. – US10/994688; заявл. 22.11.2004; опубли. 25.05.2006.
274. Möehre H. Nachbargruppenbeteiligungen bei Reduktionen und Hydridabstraktionen / H. Möehre, Ch. Kamper // *Pharmazie*. – 1983. – Vol. 38. – № 8. – P. 512-520.
275. Hyde J.F. Synthetic homologs of *d,l*-ephedrine / J.F. Hyde, E. Browning, R. Adams // *Journal of the American Chemical Society*. – 1928. – Vol. 50. – № 8. – P. 2287-2292.

276. Peterson D.J. Functionally-substituted *N,N*-dialkylaminomethylithium compounds / D.J. Peterson, J.F. Ward // Journal of Organometallic Chemistry. – 1974. – Vol. 66. – № 2. – P. 209-217.

277. Международный Патент WO 2009035159 A1. МПК7 C07D413/14, A61P17/14, A61P19/10, A61P25/00, A61P25/14. 3-Methyl-2-((2*S*)-(4-(3-methyl-L,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)morpholino)-6-(pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4(3*H*)-one as TAU protein kinase inhibitor / D. Sakai, K. Watanabe. – PCT/JP2008/066929; заявл. 12.09.2008; опубли. 19.03.2009.

278. Nyerges M. *trans*-3-Aryl-4-nitro-pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylide to  $\beta$ -nitro styrenes / M. Nyerges, L. Balázs, I. Kádas, I. Bitter, I. Kövesdi, L. Tóke // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51. – № 24. – P. 6783-6788.

279. Blanco-Ania D. Synthesis of cucurbitine derivatives: facile straightforward approach to methyl 3-amino-4-aryl-1-methylpyrrolidine-3-carboxylates / D. Blanco-Ania, P.H.H. Hermkens, L.A.J.M. Sliedregt, H.W. Scheeren, F.P.J.T. Rutjes // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – № 27. – P. 5393-5401.

280. Korotaev V.Yu. Highly diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides to 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes: synthesis of 1-benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines / V.Yu. Korotaev A.Yu. Barkov, V.S. Moshkin, E.G. Matochkina, M.I. Kodess, V.Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – № 40. – P. 8602-8608.

281. Международный Патент WO 2004074283 A1. МПК7 C07D417/14, C07D415/00. *N*-Heterocyclyl-substitued amino-thiazole derivates as protein kinase inhibitors / L.A. Alegria, W.K.M. Chong, S. Chu, R.K. Duvadie, L. Li, W.H.Romines, I.Y. Yang, T.M. Bleckman. – PCT/IB2004/000433; заявл. 09.02.2004; опубли. 02.09.2004.

282. Zaugg H.E. The Mannich reaction of diphenylacetonitrile. products and derivatives / H.E. Zaugg, B.W. Horrom, M.R. Vernsten // Journal of the American Chemical Society. – 1953. – Vol. 75. – № 2. – P. 288-291.