

## Активированные имидазолоном донорно-акцепторные циклопропаны с периферийным стереоцентром. Изучение стереоселективности циклоприсоединения к альдегидам

Андрей А. Михайлов<sup>1\*</sup>, Павел Н. Сольев<sup>2</sup>, Андрей В. Кулешов<sup>1,3</sup>, Вадим С. Кублицкий<sup>1</sup>,  
Александр А. Корлюков<sup>4</sup>, Владислав А. Лушпа<sup>1</sup>, Михаил С. Баранов<sup>1\*</sup>

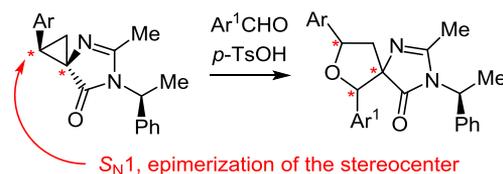
<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия; e-mail: mikhaylov\_andrey@yahoo.com, baranovmikes@gmail.com

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН,  
ул. Вавилова, 32, Москва 119991, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3., Москва 119991, Россия

<sup>4</sup> Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,  
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия

Поступило 3.07.2020  
Принято после доработки 25.08.2020



Нуклеофильное циклопропанирование арилиденимидазолонов, содержащих периферийный хиральный центр, и последующая дробная раскristаллизация диастереомеров позволяет получить соединения с энантимерно однородной конфигурацией спироциклического донорно-акцепторного циклопропанового фрагмента. С их помощью был изучен механизм реакции циклоприсоединения с альдегидами, показано, что стереохимическая информация из циклопропанового фрагмента теряется в ходе реакции.

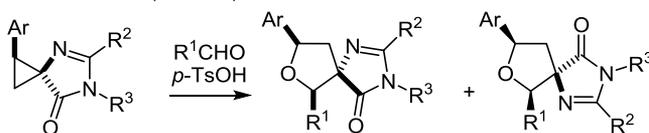
**Ключевые слова:** донорно-акцепторные циклопропаны, имидазол, спироциклические соединения, диастереоселективность, хиральность.

Энергия напряжения, заключенная в малых циклах, предоставляет богатые возможности для осуществления разнообразных химических превращений.<sup>1</sup> Замещение вицинальных положений одновременно акцепторными и донорными заместителями позволяет задействовать этот потенциал в реакциях циклоприсоединения и нуклеофильного раскрытия.<sup>2</sup> Особое развитие получило исследование так называемых донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ), в особенности 1,1-циклопропандикарбоксилатов.<sup>2b</sup> Такие циклопропаны могут быть использованы в реакциях (n+3)-циклоприсоединения в синтезе различных гетероциклов: пирролов,<sup>3</sup> тетрагидрофуранов,<sup>4</sup> пирролидинов<sup>5</sup> и многих других.<sup>6</sup>

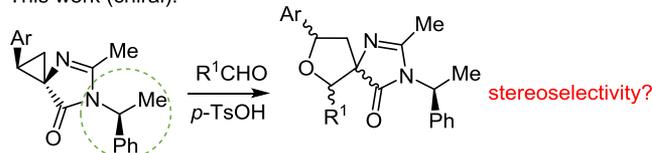
В нашей недавней работе был предложен новый класс ДАЦ спироциклического строения, содержащих гетероциклический фрагмент имидазолон (схема 1, предыдущая работа).<sup>7</sup> Нам удалось показать, что при

**Схема 1.** Реакции циклоприсоединения ДАЦ спироциклического строения, содержащих гетероциклический фрагмент имидазолон

Previous work (racemic):



This work (chiral):



peripheral chiral center → enantiomerically pure compounds → control of the reaction stereoselection

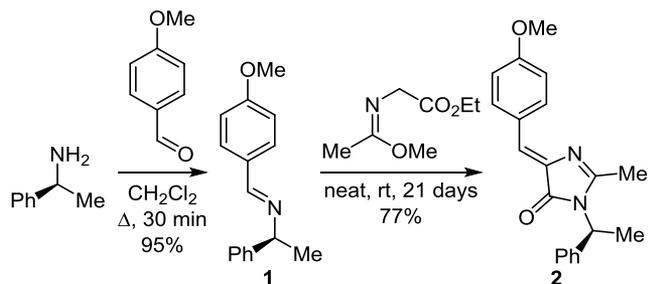
использовании протонных кислот, таких как *n*-TsOH, возможна их активация и вовлечение в реакцию циклоприсоединения с альдегидами с образованием тетрагидрофуранового цикла. Условия реакции были распространены на широкий круг субстратов и выявлены основные закономерности, в том числе определяющие стереоселективность процесса для рацемических субстратов.

Одним из неразрешенных вопросов осталась стереоселективность начальной стадии данной реакции. Известно, что для 1,1-циклопропандикарбоксилатов реакция с альдегидами протекает с обращением конфигурации стереоцентра.<sup>4b</sup> Ввиду того, что предложенные нами спироциклические ДАЦ имеют принципиально иной механизм активации, для них необходимо проведение отдельного исследования этой стадии, которое представлено в настоящей работе.

Данное исследование потребовало от нас получения энантиомерно чистых имидазолоназамещенных ДАЦ (схема 1, настоящая работа). Поскольку энантиоселективных методов синтеза таких соединений на настоящий момент неизвестно,<sup>4b,8</sup> мы синтезировали соединения, содержащие хиральный заместитель в периферийном положении в имидазольном цикле, и разделили диастереомеры, образующиеся после реакции циклопропанирования. Ранее нами было показано, что замещение имидазольного цикла не оказывает заметного влияния на протекание реакции циклоприсоединения с альдегидами,<sup>7</sup> однако наличие дополнительного стереоцентра позволит надежно контролировать стереоселективность реакции с помощью ЯМР, а энантиомерная чистота хирального заместителя – определить конфигурацию образующихся и трансформировавшихся в ходе реакции стереоцентров.

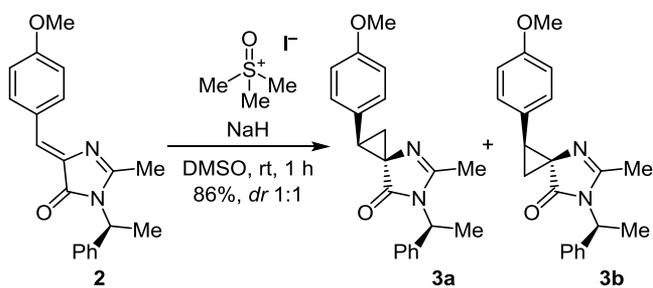
В качестве источника хиральности был выбран доступный (*S*)- $\alpha$ -фенилэтиламин (схема 2). На первой стадии была осуществлена его конденсация с *n*-анисовым альдегидом с образованием основания Шиффа **1**.<sup>9</sup> Полученный имин был введен в каскадную реакцию образования имидазолонового цикла с этил-*N*-(1-метоксиэтилиденамино)ацетатом. Имидазолон **2** был получен с 77% выходом за 21 сут.

#### Схема 2. Получение арилиденимидазолона 2



На следующей стадии соединение **2** было введено в реакцию с метилидом диметилсульфония в ДМСО (схема 3). Реакция приводила к образованию эквимолярной смеси диастереомеров **3a** и **3b** с 86% выходом. Отсутствие какой-либо избирательности

#### Схема 3. Циклопропанирование соединения 2



дополнительно подтверждает отсутствие влияния введенного хирального заместителя, а следовательно, правильность выбора позиции для его введения. Обратной стороной стала практическая идентичность хроматографических характеристик диастереомеров. В связи с этим разделение изомеров проводилось с помощью дробной перекристаллизации. Двойная перекристаллизация из PhH позволила получить чистый стереоизомер **3a**. Его структура была однозначно установлена методом PCA (рис. 1). Второй диастереомер **3b** был получен с чистотой 90% перекристаллизацией из смеси гексан–EtOAc упаренного маточного раствора.

Мы установили, что реакция изомера **3a** (проведена в ампуле ЯМР, что гарантирует чистоту исходного изомера) с 4-бромбензальдегидом приводит к образованию смеси 4 изомеров спироциклов **4** в соотношении 1.7:1.6:1:1. Продукты удалось разделить на пары изомеров **4a,b** и **4c,d** с помощью колоночной хроматографии (схема 4). Их строение было определено с помощью комбинации спектров ЯМР COSY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC и соотносением с ранее полученными данными.<sup>7</sup> Образование двух пар эквимолярных смесей стереоизомеров свидетельствует о потере стереохимической информации на первых стадиях циклоприсоединения, а следовательно, о промежуточном образовании карбкатиона. Поскольку стереохимическая информация теряется в ходе реакции, разработка энантиоселективных подходов к синтезу хиральных ДАЦ, содержащих фрагмент имидазолона, а также использование таких соединений в реакциях циклоприсоединения с альдегидами представляются нецелесообразными, а наведение хиральности необходимо

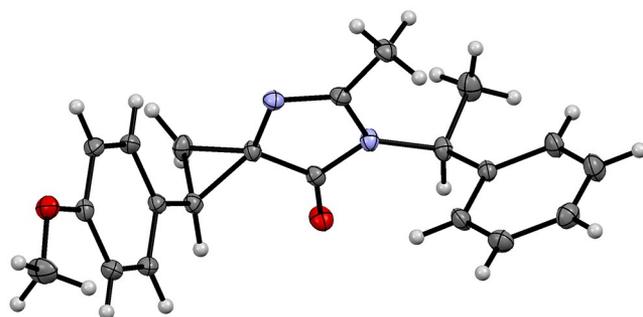
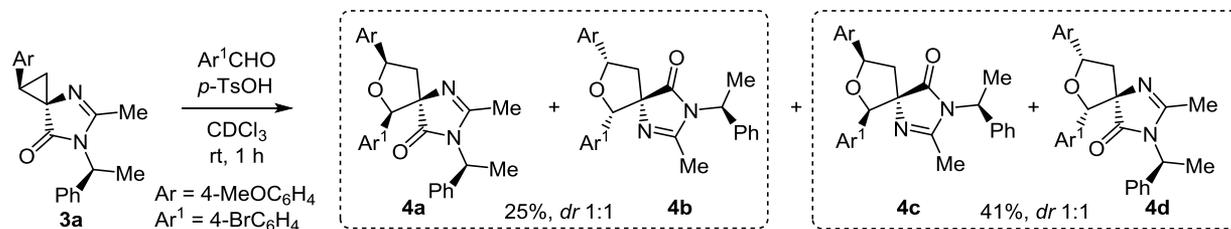


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 4. Использование соединения **3a** в реакции с 4-бромбензальдегидом

осуществлять от  $\alpha$ -углеродного атома альдегида либо с помощью хирального промотора.

Таким образом, в настоящей работе нами разработан подход к получению хиральных донорно-акцепторных циклопропанов, спиросочлененных с фрагментом имидазолонна, а также найдены условия разделения образующихся диастереомеров с помощью дробной перекристаллизации. Наличие хирального фрагмента (*S*)-фенилэтиламина на периферии молекулы позволяет использовать полученные соединения в качестве инструментов для исследования стереоселективности реакций циклоприсоединения и нуклеофильного раскрытия без использования хиральной хроматографии. Для реакции циклоприсоединения имидазолонзамещенных циклопропанов с альдегидами в условиях активации протонной кислотой показано, что стереохимическая информация циклопропановой части молекулы не сохраняется.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 700 (700 и 175 МГц соответственно) при температуре 303 К. В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя  $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.16 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ . Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker micrOTOF-Q II, ионизация электрораспылением (ESI-TOF). Точность приведенных значений  $\pm 5$  м. д. Углы вращения измерены на автоматическом поляриметре PerkinElmer 341. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Тонкослойная хроматография проведена на пластинах с силикагелем Merck 60 с флуоресцентным индикатором  $\text{F}_{254}$ . Колоночная хроматография осуществлена на силикагеле 60 (40–63 мкм) в качестве стационарной фазы.

**(5*Z*)-2-Метил-5-(4-метоксибензилиден)-3-((1*S*)-1-фенилэтил)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (2)** получают аналогично литературной методике.<sup>7</sup> Смешивают 0.90 г (3.8 ммоль, 1 экв.) основания Шиффа **1**<sup>9</sup> с 0.60 г (3.8 ммоль, 1.0 экв.) этил-*N*-(1-метоксиэтилиденамино)-ацетатом.<sup>10</sup> Реакционную смесь оставляют на 21 сут при комнатной температуре, за которые она приобретает коричневую окраску. Летучие продукты реакции отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан–EtOAc, 3:1. Выход 0.92 г (2.9 ммоль, 77%), желтое масло, кристаллизующееся при стоянии, т. пл. 59–60 °С (гексан–EtOAc),  $R_f$  0.26

(гексан–EtOAc, 3:1, визуализация УФ свет / ванилин).  $[\alpha]_D^{20} -30.1$  (*c* 2.1,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 8.19 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.42 (2H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.39–7.24 (3H, м, H Ar); 7.19 (1H, с, =CH); 7.01 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 5.63 (1H, к, *J* = 7.2, NCH); 3.92 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.16 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.90 (3H, д, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 171.0 (C=O); 161.4 (2C); 140.1 (C); 136.7 (C); 134.2 (2CH); 128.9 (2CH); 127.8 (CH); 127.7 (CH); 127.4 (C); 126.7 (2CH); 114.5 (2CH); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 50.0 (CH); 18.4 (CH<sub>3</sub>); 17.6 (CH<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 321.1600 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 321.1598.

**Циклопропанирование, получение соединений 3a,b.**<sup>7</sup> При комнатной температуре в легком токе аргона 0.11 г (2.8 ммоль, 1.15 экв.) NaNH (60% дисперсия в масле) одной порцией добавляют к раствору 0.70 г (3.2 ммоль, 1.30 экв.) иодида триметилсульфоксония в 5 мл сухого ДМСО. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин до образования прозрачного раствора и прекращения выделения газа. Также одной порцией присыпают 0.79 г (2.5 ммоль, 1 экв.) имидазолонна **2**. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем выливают в делительную воронку с 30 мл EtOAc и 30 мл H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют 10 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывают 30 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Остаток наносят на колонку с силикагелем и хроматографируют, элюент гексан–EtOAc, 1:1. Выход эквимольной смеси диастереомерных циклопропанов **3a,b** 0.71 г (2.1 ммоль, 86%),  $R_f$  0.21 (гексан–EtOAc, 1:1). Чистые диастереомеры получают дробной перекристаллизацией.

**(1*R*,3*R*)-5-Метил-1-(4-метоксифенил)-6-((1*S*)-1-фенилэтил)-4,6-дизаспиро[2.4]гепт-4-ен-7-он (3a)** получают двойной перекристаллизацией смеси диастереомеров **3a,b** из PhH (нагреванием до кипения и охлаждением до комнатной температуры; ~5 мл для первой кристаллизации и ~2 мл – для второй). Выход чистого соединения **3a** 123 мг, т. пл. 171–172 °С (PhH, монокристалл).  $[\alpha]_D^{20} +351.8$  (*c* 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.34 (2H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.30–7.21 (5H, м, H Ar); 6.85 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 5.45 (1H, к, *J* = 7.3, NCH); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.07 (1H, т, *J* = 9.1, CCH); 2.13 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 4.8, CH<sub>2</sub>); 2.08 (1H, д, д, *J* = 9.7, *J* = 4.8, CH<sub>2</sub>); 1.93 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.81 (3H, д, *J* = 7.3, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 181.2 (C=O); 160.4 (C); 158.7 (C); 140.1 (C); 129.6 (2CH); 128.8

(2CH); 128.2 (C); 127.8 (CH); 126.6 (2CH); 113.8 (2CH); 56.3 (C); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 50.5 (CH); 35.8 (CH); 23.9 (CH<sub>2</sub>); 18.4 (CH<sub>3</sub>); 17.7 (CH<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 335.1743 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 335.1754.

**(1S,3S)-5-Метил-1-(4-метоксифенил)-6-((1S)-1-фенилэтил)-4,6-диазаспиро[2.4]гепт-4-ен-7-он (3b)**. Объединенные маточные растворы от кристаллизации изомера **3a** растворяют при кипячении в PhH. Кристаллизация в холодильнике (~6 °C) приводит к осаждению большей части изомера **3a**. Полученный маточный раствор концентрируют и дважды перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc, 4:1. Выход соединения **3b** со степенью чистоты 90% 172 мг, т. пл. 131–132 °C (гексан–EtOAc, монокристалл).  $[\alpha]_D^{20} +252.0$  (с 0.4, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 7.36 (2H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.31–7.27 (3H, м, H Ar); 7.24 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 6.85 (2H, д,  $J = 8.7$ , H Ar); 5.46 (1H, к,  $J = 7.2$ , NCH); 3.76 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.04 (1H, т,  $J = 9.1$ , CCH); 2.15 (1H, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 4.8$ , CH<sub>2</sub>); 2.11 (1H, д, д,  $J = 9.7$ ,  $J = 4.8$ , CH<sub>2</sub>); 1.93 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.80 (3H, д,  $J = 7.2$ , CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 181.2 (C=O); 160.5 (C); 158.8 (C); 140.2 (C); 129.6 (2CH); 128.9 (2CH); 128.3 (C); 127.8 (CH); 126.7 (2CH); 113.9 (2CH); 56.4 (C); 55.4 (OCH<sub>3</sub>); 50.5 (CH); 35.9 (CH); 24.0 (CH<sub>2</sub>); 18.4 (CH<sub>3</sub>); 17.7 (CH<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 335.1750 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 335.1754.

**Реакция циклопропана 3a с 4-бромбензальдегидом.** При комнатной температуре в ампуле ЯМР к раствору 49 мг (0.15 ммоль, 1 экв.) циклопропана **3a** и 81 мг (0.44 ммоль, 3.0 экв.) 4-бромбензальдегида в 0.7 мл безводного CDCl<sub>3</sub> добавляют 28 мг (0.16 ммоль, 1.1 экв.) безводной *n*-TsOH. Ампулу аккуратно встряхивают несколько раз до достижения гомогенности. Цвет раствора моментально изменяется до бледно-желтого. Реакционную смесь оставляют на 1 ч, по прошествии которого добавляют 28 мкл (25 мг, 0.22 ммоль, 1.5 экв.) *N,N,N',N'*-тетраметилгуанидина. Реакционную смесь гомогенизируют и выдерживают в течение 10 мин. В этот момент регистрируют спектр ЯМР реакционной смеси. Далее методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 1:1) разделяют продукты на пары изомеров (*5R,6R,8R*)/(*5S,6S,8S*)-**4a,b** (менее полярные, 18 мг, 35 мкмоль, 25%) и (*5R,6S,8S*)/(*5S,6R,8R*)-**4c,d** (более полярные, 31 мг, 60 мкмоль, 41%).

**(5R,6R,8R)- и (5S,6S,8S)-6-(4-бромфенил)-2-метил-8-(4-метоксифенил)-3-((1S)-1-фенилэтил)-7-окса-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-оны 4a,b**, смесь изомеров в соотношении 1:1.  $R_f$  0.21 (гексан–EtOAc, 1:1, визуализация УФ свет / ванилин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): один из изомеров: 7.55 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.35–7.24 (5H, м, H Ar); 7.18 (2H, д, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.5$ , H Ar); 7.09 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 6.92 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 5.31 (1H, к,  $J = 7.3$ , NCH); 5.27 (1H, т,  $J = 7.9$ , 8-CH); 5.07 (1H, с, 6-CH); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.94 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 8.6$ , CH<sub>2</sub>); 2.28 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 7.2$ , CH<sub>2</sub>); 1.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.66 (3H, д,  $J = 7.3$ , CH<sub>3</sub>); другой изомер: 7.57 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.42 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.27–7.22 (5H, м, H Ar); 6.92 (2H,

д,  $J = 8.6$ , H Ar); 6.91–6.88 (2H, м, H Ar); 5.26 (1H, к,  $J = 7.3$ , NCH); 5.28 (1H, т,  $J = 7.7$ , 8-CH); 5.11 (1H, с, 6-CH); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.94 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 8.7$ , CH<sub>2</sub>); 2.26 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>); 1.69 (3H, д,  $J = 7.3$ , CH<sub>3</sub>); 1.65 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (оба изомера): 182.8 и 182.5 (C=O); 159.8 (2C); 159.6 (C(4)–O Ar); 139.5 и 139.5 (C); 134.8 и 134.4 (C); 133.6 и 133.5 (C); 130.9 (4CH); 128.9 и 128.8 (2CH); 128.6 (2CH); 128.5 (2CH); 127.9 (4-CH Ph); 126.6 и 126.3 (2CH); 122.3 и 121.8 (C); 114.1 (2CH); 88.7 и 88.5 (OCH); 80.7 и 80.6 (OCH); 78.7 и 78.6 (C); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 50.6 и 50.0 (NCH); 45.1 (CH<sub>2</sub>); 18.6 (CH<sub>3</sub>); 17.9 (CH<sub>3</sub>); 17.3 (CH<sub>3</sub>); 16.9 (CH<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 521.1267 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub><sup>81</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 521.1262.

**(5R,6S,8S)- и (5S,6R,8R)-6-(4-бромфенил)-2-метил-8-(4-метоксифенил)-3-((1S)-1-фенилэтил)-7-окса-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-оны 4c,d**, смесь изомеров в соотношении 1:1.  $R_f$  0.05 (гексан–EtOAc, 1:1, визуализация УФ свет / ванилин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): один из изомеров: 7.65 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.49 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.32 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.27–7.22 (3H, м, H Ar); 6.96 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 6.54 (2H, д, д,  $J = 6.5$ ,  $J = 1.8$ , H Ar); 5.25 (1H, т,  $J = 8.1$ , 8-CH); 5.10 (1H, с, 6-CH); 5.06 (1H, к,  $J = 7.3$ , NCH); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.75 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 7.7$ , CH<sub>2</sub>); 2.48 (1H, д, д,  $J = 13.3$ ,  $J = 8.4$ , CH<sub>2</sub>); 1.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.48 (3H, д,  $J = 7.3$ , CH<sub>3</sub>); другой изомер: 7.63 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.39 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.27–7.22 (5H, м, H Ar); 6.96 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 6.94 (2H, д, д,  $J = 7.2$ ,  $J = 1.9$ , H Ar); 5.25 (1H, т,  $J = 8.1$ , 8-CH); 5.09 (1H, с, 6-CH); 4.97 (1H, к,  $J = 7.2$ , NCH); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.72 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 7.4$ , CH<sub>2</sub>); 2.50 (1H, д, д,  $J = 13.2$ ,  $J = 8.8$ , CH<sub>2</sub>); 1.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, д,  $J = 7.2$ , CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (оба изомера): 182.4 (2C=O); 162.4 и 162.3 (C); 159.8 (2C(4)–O Ar); 139.5 и 139.0 (C); 134.9 и 134.7 (C); 132.9 и 132.7 (C); 131.4 и 131.2 (2CH); 128.9 (C); 128.8 (CH); 128.7 (CH); 128.6 (CH); 128.1 (2CH); 127.8 (2 4-CH Ph); 126.5 и 126.3 (2CH); 122.4 и 122.3 (C); 114.1 (2CH); 85.9 и 85.8 (OCH); 80.81 (2OCH); 79.2 (2C); 55.5 (OCH<sub>3</sub>); 50.4 и 49.2 (NCH); 44.8 и 44.6 (CH<sub>2</sub>); 17.7 (2CH<sub>3</sub>); 17.5 (CH<sub>3</sub>); 17.3 (CH<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 521.1249 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub><sup>81</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 521.1262.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 3a** проведен на дифрактометре APEX DUO (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, выращены медленным охлаждением насыщенного раствора в PhH. Структура расшифрована с помощью алгоритма сопряженного пространства и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по  $F^2_{\text{hkl}}$ . Положения атомов водорода уточнены геометрически. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXT, SHELXL и OLEX2.<sup>11–13</sup> Полные рентгеноструктурные данные соединения **3a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2012447).

Файл сопроводительных материалов, содержащий подробности отнесения стереоизомеров, спектры ЯМР <sup>1</sup>H

и  $^{13}\text{C}$  всех синтезированных соединений, спектры COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC смесей соединений **4a,b** и **4c,d**, а также основные кристаллографические данные и параметры уточнения РСА соединения **3a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-00319).

#### Список литературы

1. *Strained Hydrocarbons: Beyond the van't Hoff and Le Bel Hypothesis*; Dodziuk, H., Ed.; Wiley, 2009.
2. (a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504. (c) Craig, A. J.; Hawkins, B. C. *Synthesis* **2020**, *27*. (d) Singh, P.; Varshnaya, R. K.; Dey, R.; Banerjee, P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1447. (e) Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2189. (f) Novikov, R. A.; Tomilov, Yu. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 1.
3. (a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099. (b) Yu, M.; Pantos, G. D.; Sessler, J. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057.
4. (a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057. (b) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. (c) Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122.
5. (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242. (b) Kang, Y.-B.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299. (c) Parsons, A. T.; Smith, A. G.; Neel, A. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688.
- (d) Garve, L. K. B.; Kreft, A.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9235.
6. (a) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107. (b) Borisov, D. D.; Novikov, R. A.; Tomilov, Yu. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12233. (c) Chagarovskiy, A. O.; Vasin, V. S.; Kuznetsov, V. V.; Ivanova, O. A.; Rybakov, V. B.; Shumsky, A. N.; Makhova, N. N.; Trushkov, I. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10338. (d) Nambu, H.; Onuki, Y.; Ono, N.; Tsuge, K.; Yakura, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6539. (e) Zhang, J.; Liao, Z.; Chen, L.; Jiang, H.; Zhu, S. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 6927.
7. Mikhaylov, A. A.; Kuleshov, A. V.; Solyev, P. N.; Korlyukov, A. A.; Dorovatovskii, P. V.; Mineev, K. S.; Baranov, M. S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2740.
8. (a) Tomilov, Yu. V.; Menchikov, L. G.; Novikov, R. A.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 201. [*Vcnexu xumuu* **2018**, *87*, 201.] (b) Ivanov, K. L.; Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 4975. (c) Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 42.
9. Rinaldi, P. L.; Naidu, M. S. R.; Conaway, W. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3987.
10. Schmidt, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 2545.
11. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschman, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
12. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.
13. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.