

Санкт-Петербургский государственный университет

ГЕХТ Марта

Выпускная квалификационная работа

Новый подход к получению оксазоло[5,4-d]пиримидин-5,7-дионов путем формального Rh(II)-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения с участием диазобарбитуровых кислот и нитрилов

Уровень образования: Бакалавриат
Направление 04.03.01 «Химия»
Основная образовательная программа «Химия»
Профиль: органический профиль

Научный руководитель:
профессор кафедры химии
природных соединений, д.х.н.,
Дарьин Дмитрий Викторович

Рецензент: доцент кафедры
органической химии, к.х.н.,
Панькова Алена Сергеева

Санкт-Петербург
2020

Содержание

Содержание	2
Введение	4
1. Обзор литературы.....	6
1.1 Реакция разложения α -дiazокарбонильных соединений в присутствии нитрилов с образованием 1,3-оксазолов. Способы инициации и катализаторы.....	6
1.1.1 Термическое и фотолитическое разложение α -дiazокарбонильных соединений.....	6
1.1.2 Разложение diaзокарбонильных соединений в присутствии нитрилов, катализируемое кислотами Льюиса	7
1.1.3 Разложение diaзокарбонильных соединений в присутствии нитрилов, катализируемое переходными металлами.....	14
1.1.3a Катализ соединениями меди(I) и меди(II).....	14
1.1.3b Катализ комплексами родия(II).....	15
1.1.4 Иные катализаторы.....	24
1.2 Субстраты в реакции синтеза оксазолов	26
1.2.1 Тип diaзосоединения. Моно- и дикарбонильные diaзосоединения	26
1.2.2 Тип и структура нитрилов	27
1.2.2a Специфические нитрилы и другие субстраты	31
1.3 Механизм реакции каталитического [3+2]-циклоприсоединения с участием α -diazокарбонильных соединений и нитрилов.....	35
1.3.1 Механизм реакции в случае катализа кислотами Льюиса.....	35
1.3.2 Механизм реакции в случае катализа соединениями Rh(II)	37
1.4 Применение метода для решения различных синтетических задач.....	38
1.5 Известные превращения diaзобарбитуровых кислот	40
2. Обсуждение результатов.....	44
2.1 Цели и задачи данной работы	44
2.2. Реакция diaзобарбитуровых кислот с нитрилами с образованием оксазоло[5,4-d]пиримидин-5,7-дионов.....	44
2.2.1 Синтез исходных соединений 1	44
2.2.2 Оптимизация условий реакции с нитрилами	46
2.3. Реакции Rh(II)-катализируемого разложения других diaзосоединений в присутствии нитрилов	49
2.3.1. Синтез исходных соединений.	49
2.3.2. Реакция разложения diaзосоединений 3a-d в присутствии нитрилов	50
Выводы	52

3. Экспериментальная часть	53
3.1 Синтезы с участием диазобарбитуровых кислот	53
3.1.1 Синтез барбитуровых кислот	53
3.1.2 Синтез диазобарбитуровых кислот 1.....	54
3.1.3 Синтез оксазоло[5,6-d]пиримидинов 2.....	55
3.3. Синтезы с участием диазосоединений 3a-с и 4	59
3.3.1 Синтез исходных соединений 5b, 5с	59
3.3.2 Синтез диазосоединений 3a-3с.....	60
3.3.3. Синтез оксазолов с участием диазосоединений 3a и 4	61
Благодарности.....	63
Список цитированной литературы	64

Введение

Барбитуровые кислоты и их производные часто используют в качестве строительных блоков для введения каркаса 2,4-пиримидиндиона в сложные гетероциклические соединения [1], среди которых конденсированные полициклические пиримидин-2,4-дионы представляют особый интерес за счет многообразия проявляемой ими биологической активности [2]. Один из таких хемотипов, а именно конденсированная гетероциклическая система оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-диона, применяется в медицинской химии для моделирования и синтеза биологически активных веществ. Данный скаффолд присутствует в ряде рецепторных антагонистов, например, рецептора аденозина (схема 1, структура **1**) [3], ингибиторов ферментов FGFR1 (рецептор фактора роста фибробластов 1) [4] и металлопротеиназы (схема 1, структуры **2** и **3** соответственно) [5], и может быть использован в терапии раковых, вирусных и нейродегенеративных заболеваний. Помимо этого, данный скаффолд присутствует в серии пестицидов [6], один из которых представлен соединением **4**, схема 1.

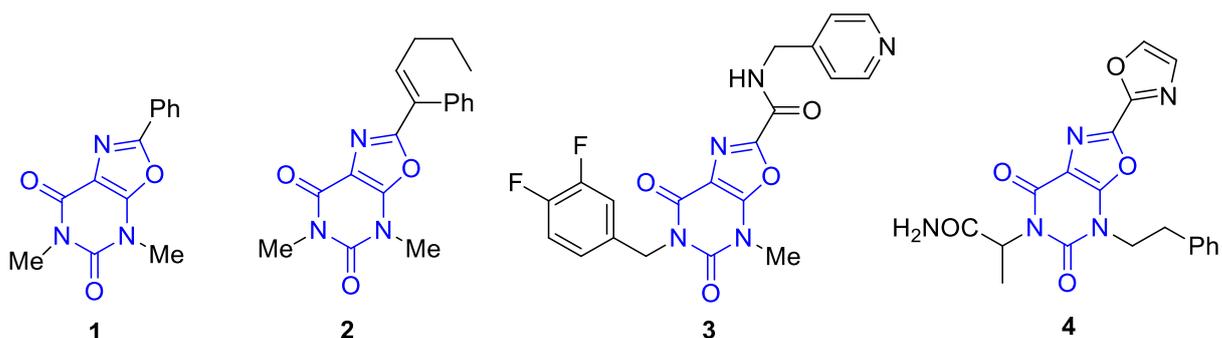


Схема 1. Известные биологически активные соединения, содержащие фрагмент оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-диона.

Несмотря на высокую потенциальную биологическую и фармацевтическую активность, оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионы изучены не так хорошо, как можно было бы ожидать. В первую очередь это связано с тем, что известно не так много вариантов синтеза данных соединений [7]. Классический подход к синтезу оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов основан на использовании 5-аминопиримидин-2,4,6-триона **7** (схема 2) [4], [8], [9], [10].

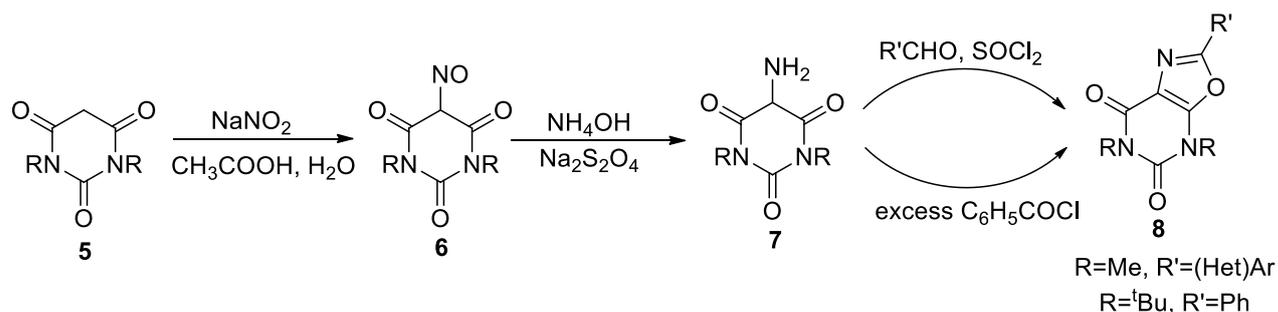


Схема 2. Классический подход к синтезу оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов.

Соединение **7**, в свою очередь, получают в две стадии из барбитуровой кислоты **5** путем введения нитрозогруппы и ее последующего восстановления до аминогруппы. Полученный 5-аминопиридин-2,4,6-трион **7** участвует в конденсации с ароматическими альдегидами с образованием имида, который подвергается окислительной циклизации с тионилхлоридом или *N*-бромсукцинимидом с образованием целевого продукта **8**. Данный метод имеет существенные недостатки, среди которых можно отметить большое число стадий и довольно ограниченный круг используемых субстратов.

Не так давно в нашей лаборатории был осуществлен синтез конденсированных гетероциклических 1,3-оксазолов из α -дiazоомофталимидов с помощью Rh(II)-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения к нитрилам [11] (схема 3).

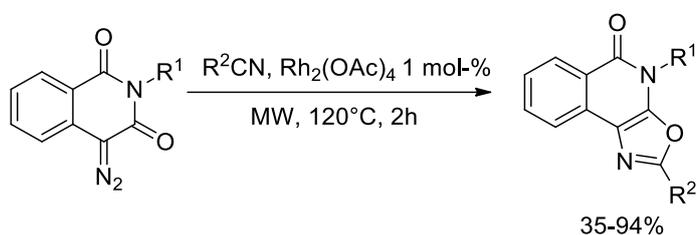


Схема 3. Синтез оксазоло[5,4-*c*]изохинолин-5(4*H*)-онов.

Успех данной работы побудил нас рассмотреть альтернативный синтез оксазоло[5,4-*d*]пиридин-5,7-дионов путем [3+2]-циклоприсоединения карбеноидного интермедиата, получаемого при разложении 5-дiazо-барбитуровых кислот, к нитрилам (схема 4). Данный вариант синтеза является простой и эффективной альтернативой ранее описанному подходу и отличается большей универсальностью.

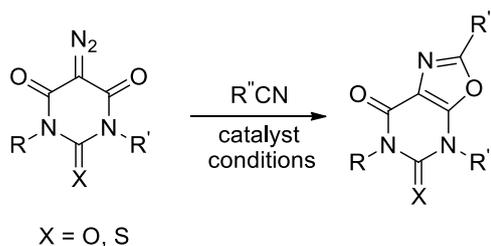


Схема 4. Синтез оксазоло[5,4-*d*]пиридин-5,7-дионов.

Таким образом, **целью** данной работы стала разработка нового удобного одностадийного подхода к синтезу оксазоло[5,4-*d*]пиридин-5,7-дионов, перспективных с точки зрения потенциальной биологической активности. Для решения одной из ключевых задач исследования – выбора оптимальных условий проведения целевой реакции – были проанализированы научные работы, посвященные синтезу 1,3-оксазолов из α -дiazокарбонильных соединений; также в литературном обзоре рассмотрены известные к настоящему моменту превращения diaзобарбитуровых кислот.

1. Обзор литературы

1.1 Реакция разложения α -дiazокарбонильных соединений в присутствии нитрилов с образованием 1,3-оксазолов. Способы инициации и катализаторы

Методы получения 1,3-оксазолов на основе diaзокарбонильных соединений являются важной альтернативой многим классическим подходам и зачастую позволяют получать структуры, недоступные другими способами. Это обусловлено уникальной реакционной способностью diaзо-субстратов, которые могут преобразовываться в активные карбеновые или карбеноидные интермедиаты в относительно мягких условиях. Реакции с участием diaзосоединений, вообще, и приводящие к образованию 1,3-оксазолов, в частности, могут инициироваться несколькими способами: термическим, фотолитическим и каталитическим [12].

1.1.1 Термическое и фотолитическое разложение α -diazокарбонильных соединений

Термическое разложение diaзокарбонильных соединений в присутствии нитрилов было обнаружено Хьюзеном в 1960-х годах при изучении реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения [13], [14]. Так, кетокарбен, образующийся при разложении diaзоацетофенона при 150 °C, участвует в формальном циклоприсоединении к бензонитрилу с образованием оксазола (схема 1.1). Выход 2,5-дифенилоксазола в данной реакции составил всего около 0.4%, в то время как выход продукта перегруппировки Вольфа составил более 50%.

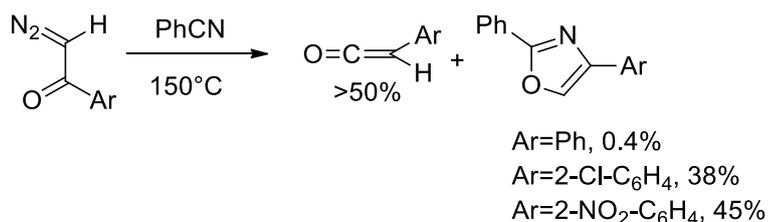


Схема 1.1. Термическое разложение diaзоацетофенонов.

Однако при введении электроноакцепторных заместителей в *орто*-положение ароматического кольца diaзосубстрата выход оксазолов был увеличен до 38% и 45% для 2-хлор-diazоацетофенона и 2-нитро-diazоацетофенона, соответственно. Хьюзеном также было обнаружено, что выход оксазола при разложении этил-diazоацетата в присутствии бензонитрила в полярном растворителе (нитробензоле) оказался практически в два раза выше, чем при проведении реакции в декалине [15]. Термическое разложение diaзосоединений с образованием оксазолов было изучено еще несколькими научными группами [16], [17], [18]. Тем не менее, данный метод не получил широкого распространения в силу того, что выходы

оксазолов в таких реакциях довольно низкие, хотя в отдельных случаях применяется и в настоящее время [19].

Фотолитически инициируемое 1,3-дипольное циклоприсоединение ацилкарбенов, генерируемых из диазокарбонильных соединений, к нитрилам также характеризуется зачастую низкими выходами. В работе Хьюзена 1964-го года [15] и работе 1973-го года Комендантова [16] самые высокие выходы целевого продукта были достигнуты при разложении метилдиазоацетата и 4,7-диметил-2-диазоиндан-1-она и составили всего 20% и 38% соответственно. Как и в случае термического разложения, фотохимический метод синтеза оксазолов успешно применяется лишь в отдельных случаях. Так, при фотолитическом разложении этил-2-диазо-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата **1** в ацетонитриле соответствующий оксазол **2** был получен с выходом 60% (схема 1.2.) [20].

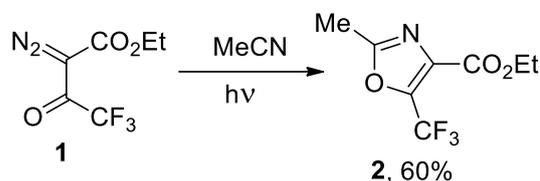


Схема 1.2. Фотолитически инициируемое разложение этил-2-диазо-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата.

В исследовании 2004-го года был получен 3,4,8-триметилаценафто[1,2-*d*]оксазол **4** с выходом 52% при разложении 2-диазо-аценафтена **3** в присутствии избытка ацетонитрила (схема 1.3.) [21].

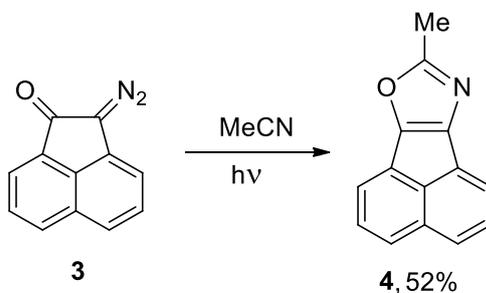


Схема 1.3. Фотолитически инициируемое разложение 2-диазо-аценафтена.

1.1.2 Разложение диазокарбонильных соединений в присутствии нитрилов, катализируемое кислотами Льюиса

Для повышения эффективности и расширения синтетического потенциала данной реакции с середины 1970-х годов были разработаны протоколы синтеза оксазолов, включающие в себя использование различных катализаторов. Одними из первых успешных каталитических систем стали системы, основанные на применении кислот Льюиса. В 1978-ом году М. Дойль и коллеги успешно синтезировали ряд оксазолов из различных α -

диазоацетофенонов в присутствии ненасыщенных нитрилов с применением безводного трихлорида алюминия (схема 1.4) с выходами 51–96% [22].

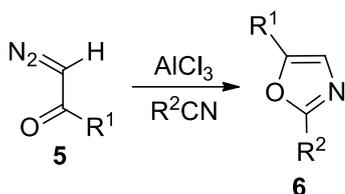


Схема 1.4. Разложение диасубстратов **5**, катализируемое хлоридом алюминия (III).

Таблица 1.1 Выходы оксазолов **6** в зависимости от субстратов и условий [22]

R ¹	R ²	Выход оксазола, %
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	94
C ₆ H ₅	CH ₃	96
C ₆ H ₅	NCCH ₂ CH ₂	51 ^a
CH ₃ (CH ₂) ₅	CH ₃	74
C ₆ H ₅	H ₂ C=CH	63

^a Реакция проводилась в дихлорметане с 15-ти кратным молярным избытком динитрила янтарной кислоты

По итогам данной работы был сделан ряд важных выводов. Во-первых, наиболее высокие выходы были получены в реакциях, где использовался значительный избыток нитрила или же нитрилы использовались в качестве растворителя. Во-вторых, путем варьирования содержания хлорида алюминия в тестовой реакции разложения *n*-метил- α -диазоацетофенона в ацетонитриле при 25 °С было обнаружено, что необходимо использовать стехиометрическое количество катализатора. В противном случае в качестве основного продукта реакции образуется α -хлоро-*n*-метилацетофенон (таблица 1.2).

Таблица 1.2. Выход оксазола в зависимости от мольного соотношения хлорида алюминия и диазоацетофенона

AlCl ₃ , экв.	Выход оксазола, %	Выход α -хлоро- <i>n</i> -метилацетофенона, %
0.2	5	48
0.6	34	57
1.0	56	37
2.4	94	6

В том же году Ибата и Сато в качестве катализатора использовали эквимольное количество BF₃×Et₂O и также получили ряд оксазолов из различных *мета*- и *пара*-замещенных диазоацетофенонов, этилдиазоацетата, дибензоилдиазометана с выходами

62–99% (схема 1.5), однако, при разложении диметилдiazомалонового эфира в ацетонитриле выход соответствующего 5-метоксиоксазола составил лишь 32% [23].

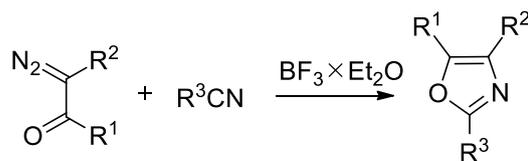


Схема 1.5 Разложение различных diaзосоединений, катализируемое $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

В 1980-ом году [24] научной группой М. Дойля была исследована эффективность различных кислот Льюиса в модельной реакции разложения diaзоацетофена в ацетонитриле при комнатной температуре (схема 1.6). Часть полученных результатов представлена в таблице 1.3.

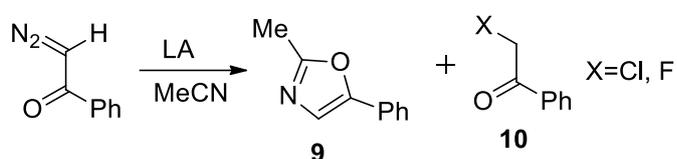


Схема 1.6 Разложение diaзоацетофена в присутствии различных кислот Льюиса

Таблица 1.3. Зависимость выхода оксазола **9** от кислоты Льюиса

Кислота Льюиса (LA)	Выход 9 , %	Выход 10 , %
AlCl_3	64	36
ZrCl_4	69	31
WCl_6	86	-
SnCl_4	76	24
FeCl_3	76	-
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	99	-
SbF_5	99	-

Как видно из таблицы, при использовании FeCl_3 , WCl_6 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и SbF_5 не наблюдается образования побочного продукта **10**, образующегося в результате переноса галогенид-иона, что является их основным преимуществом. Помимо этого было установлено, что в данных условиях NiBr_2 , ZnCl_2 и CuF не проявляют каталитической активности.

Для подтверждения универсальности и эффективности использования $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ авторами было синтезировано природное соединение с оксазольным фрагментом – аннулолин, содержащееся в корнях растения рода плевел. Оксазол **11** с выходом 48% был получен в результате реакции разложения α -diaзо-*p*-метоксиацетофена в присутствии 3,4-диметоксифенилакрилонитрила (схема 1.7.).

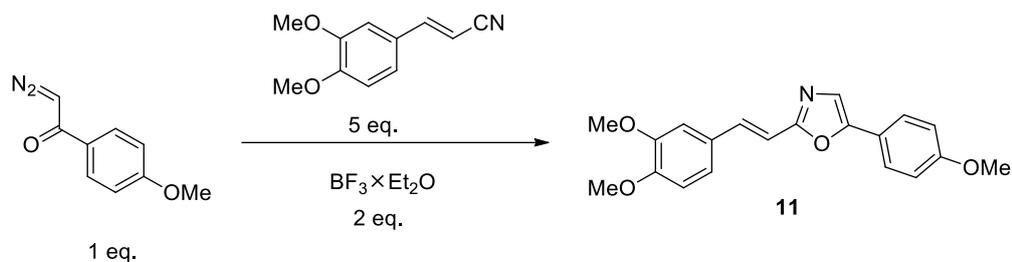


Схема 1.7. Синтез аннулолина.

В работе [25] Т. Ибата показал универсальность $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ в качестве катализатора на примере синтеза ряда оксазолов, имеющих во 2-ом или 5-ом положениях заместитель с гетероатомом. Так, при реакции разложения различных *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенных диазоацетофенонов **12** в присутствии метилтиоцианата и этилтианата соответствующие 2-замещенные оксазолы были получены с выходами в 59–91% (схема 1.8). Данные по выходам оксазолов даны в таблице 1.4.

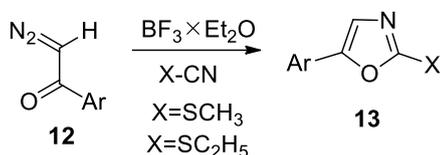


Схема 1.8. Разложение диазоацетофенонов **12** в присутствии метил- и этилтиоцианата.

Таблица 1.4. Зависимость выхода оксазолов **13** от заместителей в диазоацетофеноне.

№	X	Ar	Выход 13, %
1	SCH ₃	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	79
2	SCH ₃	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	87
3	SCH ₃	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	83
4	SCH ₃	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	91
5	SCH ₃	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	73
6	SCH ₃	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	89
7	SCH ₃	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	82
8	SC ₂ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	71
9	SC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	66
10	SC ₂ H ₅	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	65

Более высокие выходы наблюдались для диазокарбонильных соединений с электроноакцепторным заместителем в фенильном кольце. Для синтеза 5-алкоксизамещенных оксазолов **15** были проведены реакции разложения арилдиазоуксусных эфиров **14** в ацетонитриле и пропионитриле. Однако с высокими выходами были получены лишь 5-метокси-4-(*n*-нитрофенил)оксазолы: 75% и 84%, соответственно. В остальных случаях в результате реакций на ряду с оксазолом **15** образуется кетазин **16** (схема 1.9).

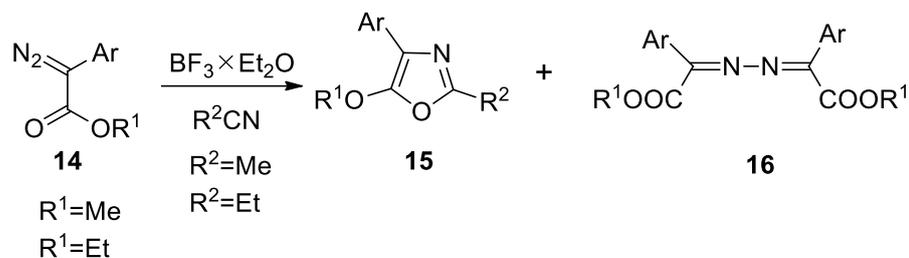


Схема 1.9. Разложение арилдiazоуксусных эфиров в ацетонитриле и пропионитриле.

В работе, посвященной изучению циклофанов, С. Машраки и М. Кинн на первой стадии получения [2,2]-2,5-оксазолофанов **18** синтезировали оксазол **17** с выходом 30% (схема 1.10) [26]:

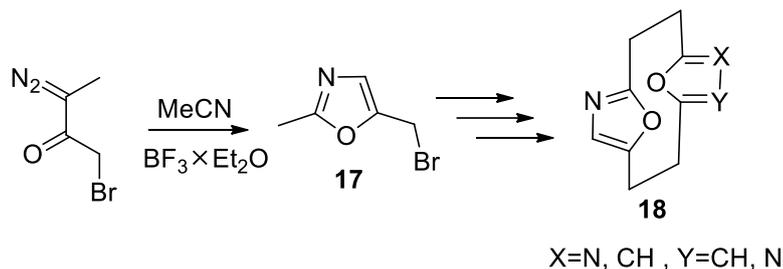


Схема 1.10. Синтез [2,2]-2,5-оксазолофанов.

По сходной методике с использованием 25-ти кратного избытка $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ удалось синтезировать производное оксазола с адамантильным заместителем **19** (схема 1.11); попытки провести циклизацию с ацетатом Rh(II) и в условиях фотохимического инициирования не увенчались успехом [27].

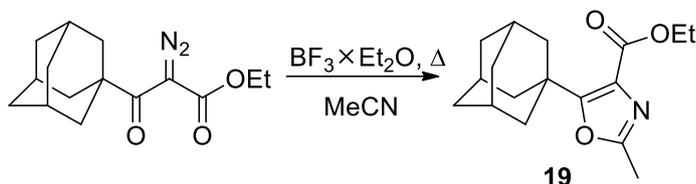


Схема 1.11. Синтез производного оксазола с адамантильным заместителем.

Разложение α -дiazосоединений, катализируемое трифторидом бора, позволило синтезировать несколько ключевых интермедиатов в ходе синтеза различных биоактивных молекул. Так, в статье [28] описано получение соединения **20**, содержащего оксазол с индольным заместителем – фрагмент природного морского цитотоксина diaзоамида, с выходом 64% (схема 1.12).

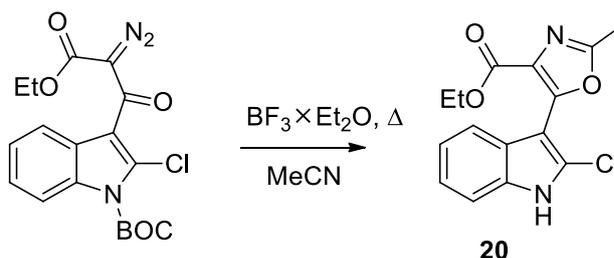


Схема 1.12. Синтез субстрата **20** для получения diaзоамида.

Ингибитор CDK2 (циклинзависимая киназа) **23**, стабильный по отношению к метаболическому гидролизу за счет введения оксазолильного заместителя с помощью 2-(хлорметил)-5-этилоксазола **22**, который был получен в результате разложения диазокетона **21** в растворе хлорацетонитрила (схема 1.13) [29].

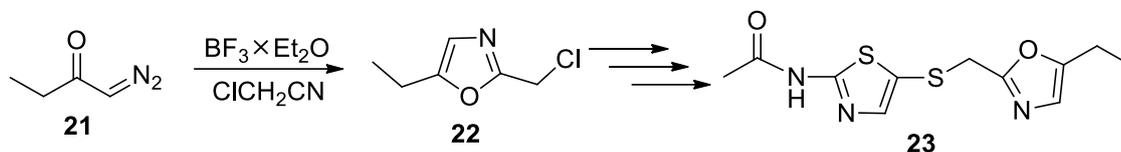


Схема 1.13. Синтез ингибитор CDK2

Со сходным 5-алкилоксазальным фрагментом были также синтезированы производные 2-цианоакрилатов **24**, проявляющие противогрибковые и противовирусные свойства (схема 1.14) [30].

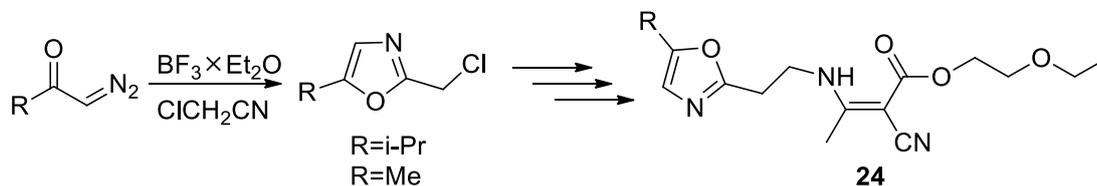


Схема 1.14. Синтез 2-цианоакрилатов **24**.

В недавней работе 2019-ого года [31] был предложен альтернативный метод синтеза оксазолов с использованием объемной кислоты Льюиса $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ в качестве катализатора. В ходе работы авторы успешно провели реакции циклоприсоединения различных α -диазоэфиров к нитрилам, содержащим алкильные и арильные заместители с использованием каталитического количества $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$.

На примере модельной реакции разложения этил-2-диазо-3-оксо-3-фенилпропаноата **25** с бензонитрилом (схема 1.11) были подобраны оптимальные условия и оксазол **26** получен с выходом 78%.

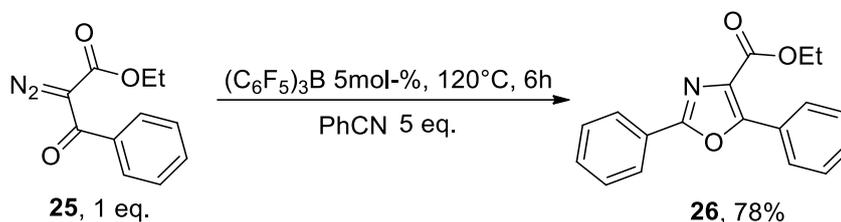


Схема 1.15. Разложение этил-2-диазо-3-оксо-3-фенилпропаноата в бензонитриле

Увеличение количества катализатора до 10 мольных процентов позволило снизить время реакции до 4 часов, однако, выход продукта не изменился. При попытке провести синтез в тех же условиях, но с использованием 20-ти кратного избытка $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, продукт **26** не был получен.

Авторы также изучили влияние заместителей в диазосоединении на выход соответствующих оксазолов, данные представлены в таблице 1.4 (схема 1.16).

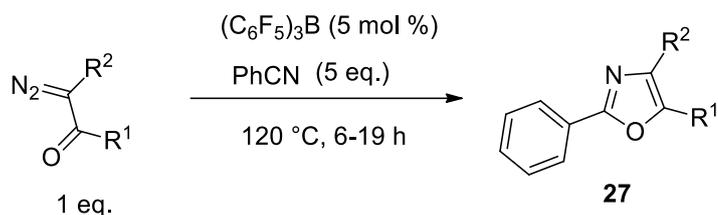


Схема 1.16.

Таблица 1.5. Зависимость выхода оксазолов **27** от заместителей R^1 , R^2

№	R^1	R^2	Время, ч	Выход оксазолов, %
1	Ph	COOEt	6	78
2	Me	COOBn	8	78
3	Me		10	80
4	Me		8	65
5	Me		10	60
6	Me		19	84
7	OEt		8	79
8	OEt		8	35

Выход оксазолов при разложении бензильного и 3,5-динитробензильного диазокетоэфиров был сопоставим с выходом оксазола **26**. С высоким выходом оксазолы были получены и в случае взаимодействия аллил-, пропаргил- и цианоэтил-замещенных диазосоединений с бензонитрилом, при этом выход 3-((5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)окси)пропанонитрила составил 84% (Таблица 1.5, №6). С низким выходом (35%) был синтезирован оксазол, полученный при разложении несимметричного диазомалонового эфира (Таблица 1.5, №8).

Для изучения влияния электроноакцепторных и электронодонорных заместителей в фенильном кольце была проведена реакция с *n*-этоксифенил- и *n*-хлорфенил- α -диазоэфирами

в бензонитриле. Выходы соответствующих оксазолов оказались достаточно высокими в обоих случаях, 80% и 77%, соответственно.

1.1.3 Разложение диазокарбонильных соединений в присутствии нитрилов, катализируемое переходными металлами

1.1.3а Катализ соединениями меди(I) и меди(II)

Еще в 1964-ом году Хьюзгену при изучении термического разложения α -диазокарбонильных соединений удалось значительно повысить выход оксазолов и понизить температуру синтеза благодаря использованию солей Cu(I) и Cu(II) [14].

В работе [32] были получены оксазолы **28a** и **28b** при разложении этилдиазопирувата в бензонитриле и ацетонитриле в присутствии Cu(acac)₂ (схема 1.17).

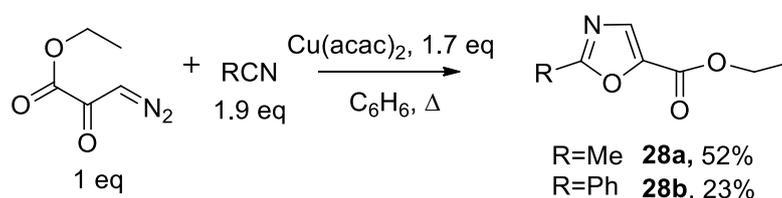


Схема 1.17. Разложения этилдиазопирувата в бензонитриле и ацетонитриле

В более поздних работах также опубликованы примеры успешного применения соединений меди в качестве катализаторов для данного типа реакций. Так, в работе 2012-ого года [33] используется модифицированный медью бентонит ('BCu', copper exchanged bentonite) в реакции разложения этилдиазоацетата в присутствии различных алифатических и ароматических нитрилов под действием микроволнового излучения (схема 1.14). Как и в предыдущих работах, реакция проводилась в избытке нитрила.

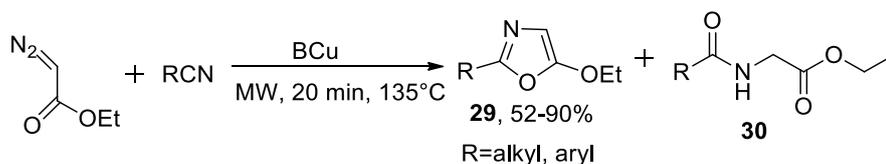


Схема 1.18 Разложения этилдиазоацетата, катализируемое 'BCu'.

В работе [34] авторам удалось синтезировать оксазол **31** с трифторметилсульфонильной группой (схема 1.19), за счет которой его потенциально можно использовать в качестве субстрата для синтеза биологически активных веществ.

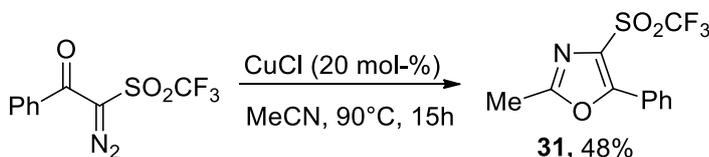


Схема 1.19. Разложение 2-диазо-1-фенил-2-((трифторметил)сульфонил)этанона.

В недавней статье 2018-го года [35] был предложен новый и относительно простой подход к синтезу оксазолов с различными функциональными группам путем разложения терминальных диазосоединений **33** в присутствии оксимов, катализируемого ацетатом меди(II) (схема 1.20). Зависимость выхода оксазола от заместителя в диазокарбонильном соединении представлена в таблице 1.6:

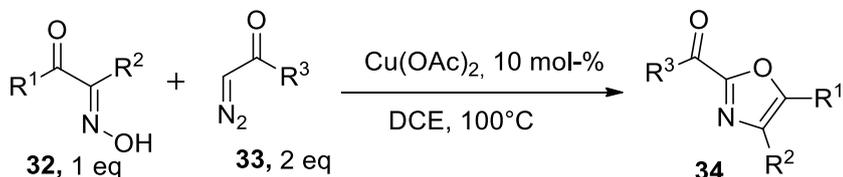


Схема 1.20. Разложение терминальных диазосоединений **33** в присутствии оксимов.

Таблица 1.6. Зависимость выхода оксазолов **34** от заместителей R¹, R².

№	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход 34 , %
1	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	OEt	12	83
2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	OEt	16	87
3	C ₆ H ₅	CO ₂ Et	OBn	16	77
4	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Et	OBn	24	80
5	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	CN	C ₆ H ₅	30	60
6	C ₆ H ₅	CN	C ₆ H ₅	36	55
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CO ₂ Et	C ₆ H ₅	38	70

Как видно из приведенных данных, лучшие выходы наблюдались в случаях, когда в качестве R³ выступали этокси- и бензилокси-группы (№1-4), тогда как в случае фенильной группы выходы были либо сопоставимы (№7), либо ниже (№5-6).

Таким образом, соединения меди(I) и меди(II) можно использовать в качестве катализаторов при синтезе оксазолов, но их каталитическая активность, эффективность и универсальность в общем случае ниже, чем при использовании соединений Rh(II) (см. ниже).

1.1.3b Катализ комплексами родия(II)

Среди всех подходов к синтезу 1,3-оксазолов путем разложения α-диазокарбонильных соединений в присутствии нитрилов реакции, катализируемые соединениями родия, наиболее эффективны и универсальны. Так как комплексы Rh(II) активно применяются в различных превращениях диазокарбонильных соединений, неудивительно, что уже в 1986-ом году Р. Коннелл и П. Хайлькист синтезировали ряд оксазолов **35**, проведя реакцию разложения диметилдiazомалоната с применением тетраацетата диродия (Rh₂(OAc)₄) (схема 1.21) [36].

Основной целью работы было получение оксазолов с заданными функциональными группами, которые присутствуют в антибиотиках стрептограминах. Авторы также

протестировали различные катализаторы, в том числе $\text{Rh}_2(\text{NHAc})_4$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{Et-acac})_2$, $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{F}_7)_4$, $\text{Rh}_3(\text{CO})_{16}$, однако наиболее эффективным оказался $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ [37].

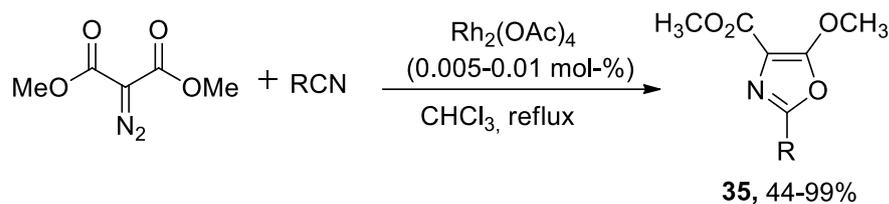


Схема 1.21. Разложение диазомалоната, катализируемое комплексом $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Стоит отметить, что в данном случае реакция проводилась в хлороформе, а нитрил был взят в недостатке.

В продолжение серии работ, посвященных стрептограмину, авторы расширили данный подход на этил формилдiazоацетат (схема 1.22), получив незамещенные в пятом положении оксазолы **36** [38].

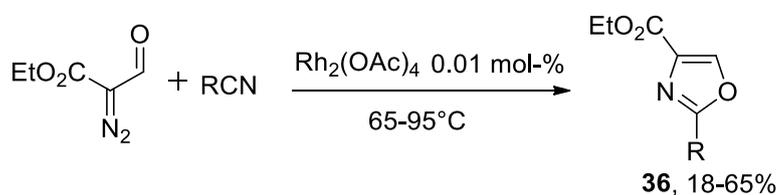


Схема 1.22. Разложение формилдiazоацетата катализируемое комплексом $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Выходы оксазолов **36** были значительно ниже, чем оксазолов **35**. Использование данного метода позволило авторам синтезировать замещенный правовращающий стрептограмин А (схема 1.23):

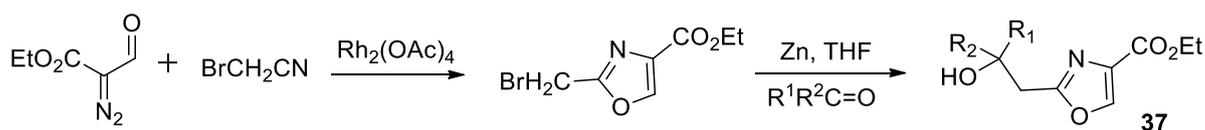


Схема 1.23. Синтез стрептограмина А.

В то же время научная группа Г. Ши опубликовала работу, в которой был описан синтез ряда CF_3 -замещенных оксазолов **38** путем разложения этил-3-трифтор-2-дiazопропионата в присутствии ряда различных нитрилов [39], в том числе этилцианоформиата (схема 1.24) [40].

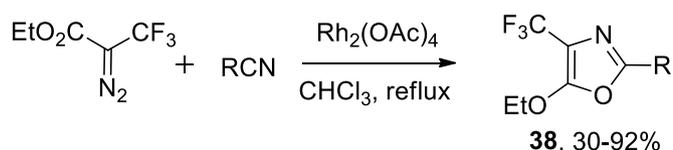


Схема 1.24. Разложения этил-3-трифтор-2-дiazопропионата, катализируемое $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

В работе 1994-ого года М. Дойль и К. Муди расширили данный метод синтеза, используя в качестве субстратов различные diazosульфоны, diaзофосфонаты, diaзонитрилы [41], и получили ряд оксазолов, содержащих функциональную группу в

положении 4 (**39**) (схема 1.25), а также несколько бис-оксазолов. Результаты представлены в таблице 1.7.

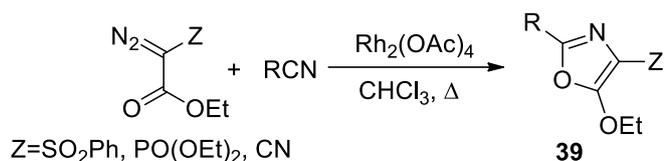


Схема 1.25. Разложение различных α-диазокарбонильных нитрилов, катализируемое Rh₂(OAc)₄.

Таблица 1.7. Выход оксазолов **39** в зависимости от заместителей Z и R.

№	Z	R	Выход 39 , %
1	SO ₂ Ph	Et	52
2	SO ₂ Ph	Ph	71
3	SO ₂ Ph	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	56
4	SO ₂ Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	46
5	SO ₂ Ph	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	24
6	SO ₂ Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	28
7	PO(OEt) ₂	Ph	16
8	CN	Ph	25

Как видно из таблицы, в случае диазофосфоната (№7) и диазонитрила (№8) выходы оказались значительно ниже, чем при разложении диазосульфонов. Интересно, что авторам удалось увеличить выход оксазола из диазофосфоната до 53%, используя в качестве катализатора трифторацетамид родия(II). Также при разложении метил-2-циано-2-диазоацетата в присутствии бензонитрила оксазол **41** (схема 1.26) был получен с несколько большим выходом (35%), чем в случае с этилдиазоацетатом:

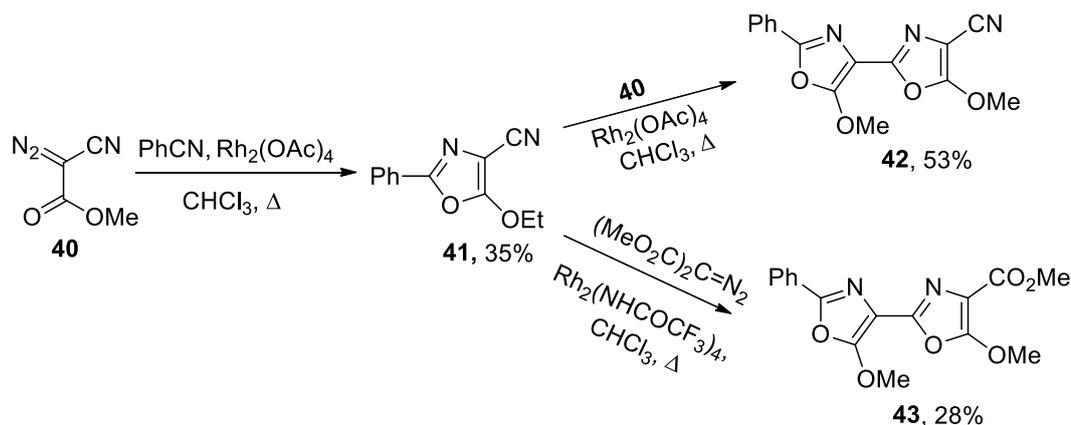


Схема 1.26. Синтез бис-оксазолов с участием метил-2-циано-2-диазоацетата и диазомалоната.

Авторам также удалось синтезировать бис-оксазол **42** с достаточно высоким, по сравнению с предыдущими работами (4%), выходом, а также провести синтез бис-оксазола **43** всего в две стадии.

Синтез бис-оксазолов и трис-оксазолов **45** с участием диазомалоната и силилового эфира циангидрина также описан в статье К. Ю 1992-го года (схема 1.27) [42].

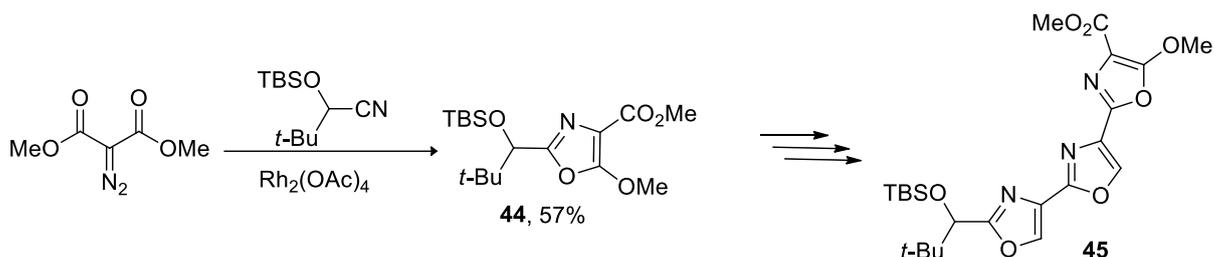


Схема 1.27. Синтез трис-оксазола.

В научной группе Т. Ибаты была исследована реакция разложения α -диазоацетофенона в присутствии *N,N*-дизамещенных цианамидов с целью синтезировать биологически активные 2-(*N,N*-диалкиламино)-5-арилоксазолы **46** (схема 1.28) [43]. Часть результатов представлена в таблице 1.8.

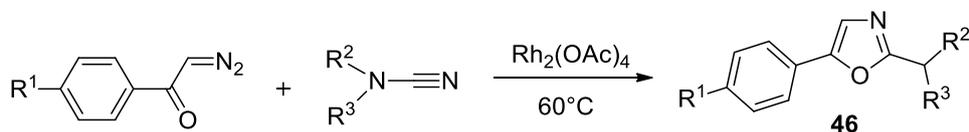


Схема 1.28 разложения α -диазоацетофенона в присутствии *N,N*-дизамещенных цианамидов.

Таблица 1.8. Зависимость выхода оксазолов **46** от заместителя R^1 .

№	R^1	R^2	R^3	Выход 46 , %
1	NO ₂	ⁱ Pr	ⁱ Pr	95
2	CN	ⁱ Pr	ⁱ Pr	79
3	Cl	ⁱ Pr	ⁱ Pr	75
4	H	ⁱ Pr	ⁱ Pr	76
5	Me	ⁱ Pr	ⁱ Pr	83
6	OMe	ⁱ Pr	ⁱ Pr	70

Как видно из таблицы, наиболее высокий выход был получен при разложении *n*-нитро- α -диазоацетофенона. Тем не менее, при использовании других *n*-замещенных α -диазоацетофенонов выходы оксазолов **46** оказались также довольно высокими вне зависимости от донорного/акцепторного характера заместителя. Влияние заместителей в молекуле цианамида будет рассмотрено ниже.

В следующей работе [44] научной группы Т. Ибаты описано применение данного подхода с использованием α -диазоацетатов (схема 1.29). Данные по выходам 5-алкокси-2-аминооксазолов **47** представлены в таблице 1.9.

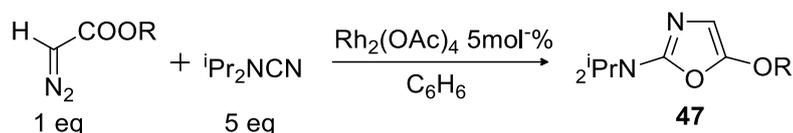
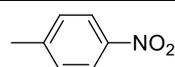
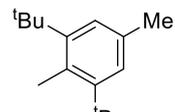


Схема 1.29. Разложение α -дiazоацетатов в присутствии диизопропилцианамида.

Таблица 1.9. Выход оксазолов **47** в зависимости от заместителя R.

№	R	Выход 47 , %
1	Et	Не выделено
2	ⁱ Pr	Не выделено
3	^t Bu	49
4		33
5		Не выделено
6		25

Однако выделить часть веществ, например, 2-(диизопропиламино)-5-этоксioxазол, не удалось, так как вещества либо полностью разлагались, либо вступали в реакцию полимеризации. Это, вероятно, связано с необычно высокой реакционной способностью образующихся оксазолов, поэтому для стабилизации были введены объемные группы, такие как адамантанил, *трет*-бутил и 1,3-ди-*трет*-бутил-5-метилфенил. В этих случаях оксазол удалось выделить, но выходы все равно оказались достаточно низкими.

В 2000-ом году Ю. Ванг и С. Жу получили ряд оксазолов, содержащих перфторалкильный заместитель, с использованием ацетата родия(II) в качестве катализатора (схема 1.30) [45]. Авторы также протестировали каталитическую активность $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, но $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ оказался наиболее эффективным.

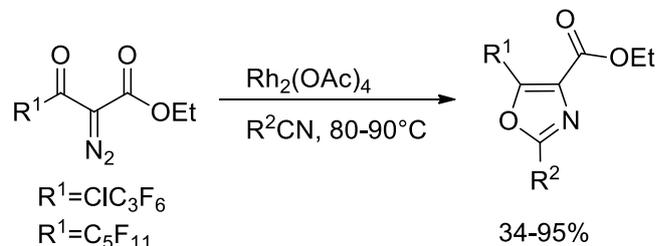


Схема 1.30. Синтез оксазолов с перфторалкильным заместителем.

Ю. Исо с сотрудниками опубликовал исследование [46] реакционной способности α -ТМС-дiazокетонoв, ковалентно соединенных с твердофазным носителем на основе смолы

Ванга. В том числе авторам работы удалось провести реакцию разложения данных α -дiazокетонов в среде различных арилзамещенных нитрилов (схема 1.31):

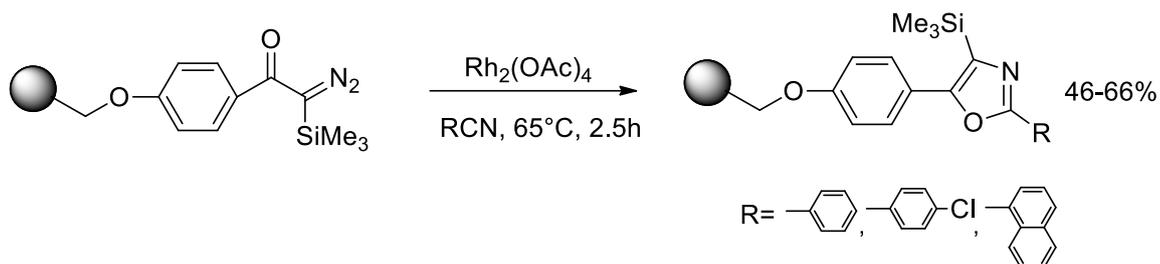


Схема 1.31. Разложение α -ТМС-дiazокетона в присутствии арилзамещенных нитрилов.

В том же году П. Дюсепт и С. Марсден в своей работе [47], посвященной синтезу и изучению реакционной способности 4-ТЭС-замещенных оксазолов, описали получение ряда примеров 5-алкокси-2-фенил-4-триэтилсилилоксазолов **48** (схема 1.32). Выходы оксазолов оказались высокими для различных арил-, алкил-, винил-замещенных нитрилов (см. раздел 2.1) стерически-требовательный заместитель в составе diaзосоединения также не мешает протеканию реакции.

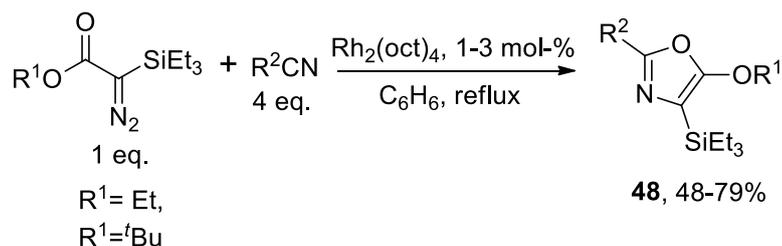


Схема 1.32. Синтез 5-алкокси-2-фенил-4-триэтилсилилоксазолов.

В работе 2004-го года [48] представлен простой способ синтеза оксазолов, имеющих фосфорильную группу в 4-м положении. Оптимальные условия протекания реакции представлены на схеме 1.33. Зависимость выхода оксазолов **49** от заместителей R^1 , R^2 представлена в таблице 1.10.

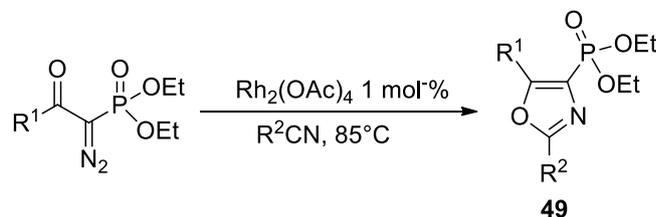


Схема 1.33. Разложение различных diaзофосфонатов, катализируемое $Rh_2(OAc)_4$.

Таблица 1.10. Выход оксазолов **49** в зависимости от заместителей R^1 и R^2 .

№	R^1	R^2	Выход 49 , %
1	Me	Ph	83
2	Me	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	55

№	R ¹	R ²	Выход 49 , %
3	Me	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	85
4	Ph	Ph	37
5	Ph	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	31
6	OMe	Ph	61
7	OEt	Ph	70
8	CF ₃	Ph	0

Как видно из таблицы, при переходе от алкилзамещенных (№1-3,6,7) диазофосфонатов к арил-замещенным (№4-5) выходы оксазолов **49** заметно снижаются, что, скорее всего, связано со стерическими и электронными эффектами фенильной группы. Также при разложении α -диазо-2-оксо-2-трифторметилэтанфосфоната (№8) соответствующий оксазол не образуется даже в течение 48 часов. Что, вероятно, объясняется сильным электроноакцепторным характером CF₃ группы.

В работах [49] и [50] представлены примеры синтеза оксазолов из циклических диазосоединений, разложение которых также катализировалось ацетатом родия (схема 1.34):

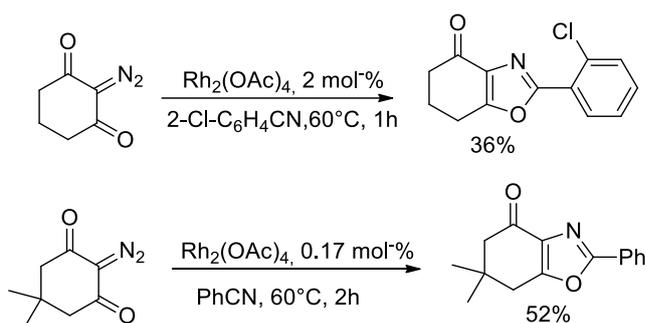


Схема 1.34. Разложение циклических диазосоединений, катализируемое Rh₂(OAc)₄.

В 2007-ом году в научной группе Ганема была предпринята попытка синтезировать оксазолы с использованием нитрила, содержащего сложные периферийные заместители (схема 1.35) [51].

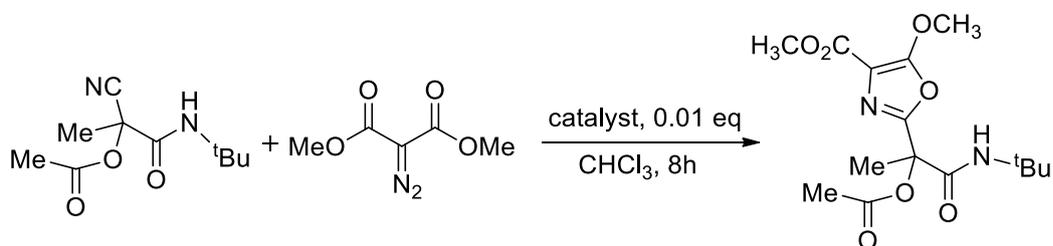


Схема 1.35. Разложение диазомалоната в присутствии сложного нитрила.

Авторы протестировали несколько комплексов меди(II) и ацетатат родия(II); данные представлены в таблице 1.11:

Таблица 1.11 Скрининг катализаторов.

Катализатор	T, °C	Выход оксазола, %
Cu(tfacac) ₂	45	0
Cu(hfacac) ₂	70	20
Cu(acac) ₂	70	25
Rh ₂ (OAc) ₄	70	42

Наиболее эффективным катализатором оказался ацетат родия, причем выход оксазола повысился до 52% при увеличении загрузки Rh₂(OAc)₄ до 5%.

В работе 2007-ого года [52], посвященной синтезу новых азалактонов, в качестве субстратов были синтезированы 5-метоксиоксазолы **50** (схема 1.36). Интересно отметить, что в отличие от ранее упомянутой работы М. Дойля [41] выход продукта реакции с диазофосфонатом оказался высоким (81%).

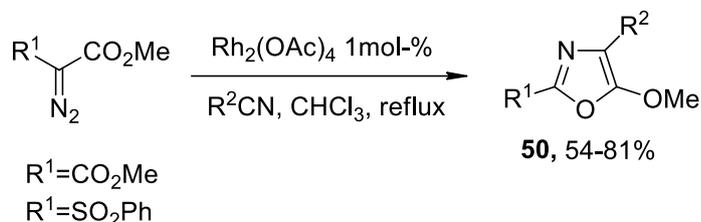


Схема 1.36. Синтез 5-метоксиоксазолов.

В одной из статей серии работ, посвященных металл-катализируемым реакциям 2-диазо-1,3-дикетонов [53] авторы приводят пример (схема 1.37) их разложения в различных нитрилах с образованием 2-замещенных-6,7-дигидробензо[*d*]оксазол-4(5*H*)-онов **51**:

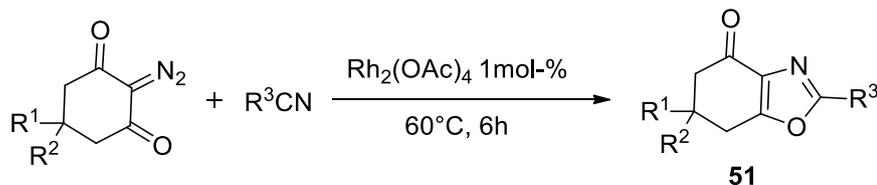


Схема 1.37 Разложение 2-диазо-1,3-дикетонов, катализируемое Rh₂(OAc)₄.

В случае диазодимедона (R¹=R²=Me) выходы оксазолов **51** были ниже по сравнению с 2-диазоциклогексан-1,3-дионом. При введении в реакцию других циклических диазокетонов, а именно соединений ряда циклооктана и циклопентана, целевой продукт не был получен.

В статье 2018-ого года П. Сахарова и М. Новикова [54] описан синтез (схема 1.38) нового типа оксазола, содержащего азириновый заместитель:

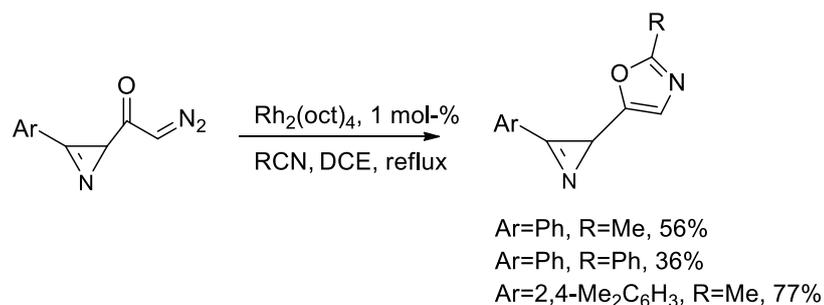


Схема 1.38. Синтез оксазолов с азириновым заместителями.

В том же году нашей научной группой также были опубликованы результаты синтеза ранее неописанных оксазоло[5,4-*c*]изохинолин-5(4*H*)-онов **52** (схема 1.39) [11]:

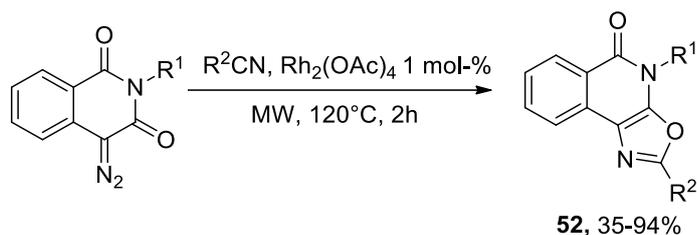


Схема 1.39. Синтез оксазоло[5,4-*c*]изохинолин-5(4*H*)-онов.

Было показано, что данный метод применим к широкому кругу различных алифатических и ароматических нитрилов, а также к диазогетероциклам, содержащим различные заместители при атоме азота, и позволяет конструировать скаффолд, структурно аналогичный тем, которые входят в состав молекул нескольких биологических активных веществ.

В работе 2018-ого года [55] для синтеза оксазолов из диазоэфиров с относительно низкой реакционной способностью оказалось эффективной система катализаторов на основе кластеров со связью Bi–Rh (схема 1.40). При этом выход 5-этокси-2-метилоксазола оказался практически в два раза выше, чем при использовании широко применяемого в настоящее время комплекса – эспиноата родия(II) ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$), структура которого приведена на схеме 1.41.

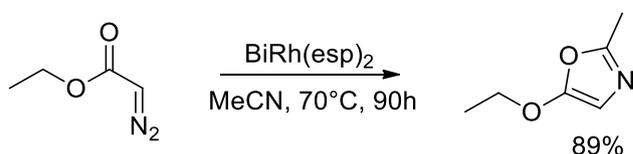


Схема 1.40. Разложение этилдиазоацетата с участием системы катализаторов Bi-Rh.

использовали в качестве катализатора $\text{Ag}_3(\mu\text{-}2\text{-}3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{PyrPy})_3$, который взаимодействует с ацетонитрилом с образованием мономерного интермедиата **54**, который и катализирует разложение этилдиазоацетата (схема 1.44).

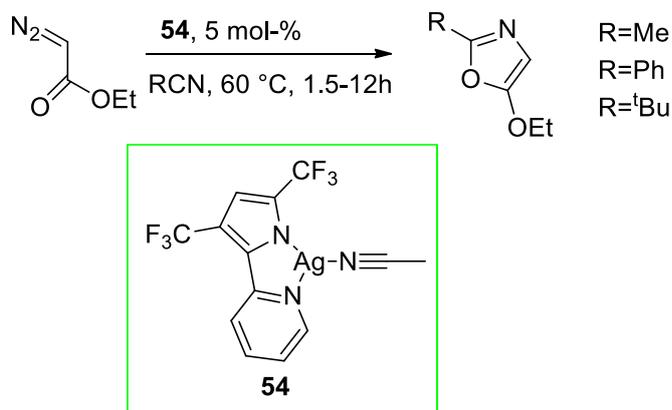


Схема 1.44. Разложение этилдиазоацетата, катализируемое комплексом серебра.

Авторам удалось провести реакцию в бензонитриле и пивалонитриле, причем в обоих случаях реакция проходила за меньшее время, чем при использовании ацетонитрила.

В работе 2016-го года [59] описан синтез оксазолов в результате циклоприсоединения α -иминокарбенов к нитрилам, катализируемого комплексом PPh_3AuOTf (схема 1.45). Интересно отметить, что в случае использования $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ и $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ в качестве катализаторов выход оксазола **55** составил 0% и 18%, соответственно.

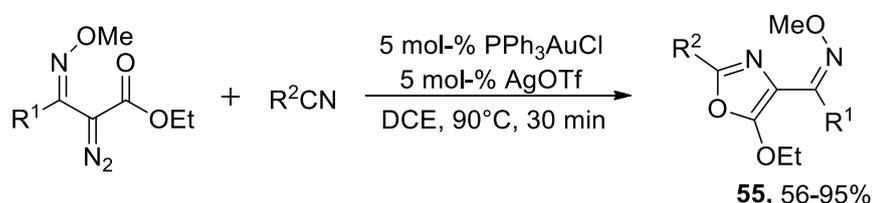


Схема 1.45. Синтез оксазолов **55** с участием комплекса золота PPh_3AuOTf .

Данный подход применим к субстратам с достаточно широким кругом заместителей как в диазосоединениях, так и в нитрилах. Данные по выходу оксазолов в зависимости от заместителей R^1 и R^2 представлены в таблице 1.12.

Таблица 1.12. Выход оксазолов **55** в зависимости от заместителей R^1 и R^2 .

№	R^1	R^2	Выход 55 , %
1	Me	Ph	81
2	Ph	Ph	89
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Ph	87
4	Furan-2-yl	Ph	80
6	Me	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	83

№	R ¹	R ²	Выход 55 , %
7	Me	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	76
8	Me	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	56
9	Me	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	76
10	Me	2-Thienyl	80
11	Me	Et	95

1.2 Субстраты в реакции синтеза оксазолов

1.2.1 Тип диазосоединения. Моно- и дикарбонильные диазосоединения

Формально оксазолы образуются в результате [3+2] циклоприсоединения карбонил карбенов, образующихся при разложении соответствующих диазокарбонильных соединений, к диполярфилам, в данном случае, к нитрилам. Одним из побочных продуктов может выступать димер карбонилкарбена **57** – продукт 1.3-диполярного циклоприсоединения карбонилкарбена к кетену – результату его перегруппировки Вольфа (схема 1.46).

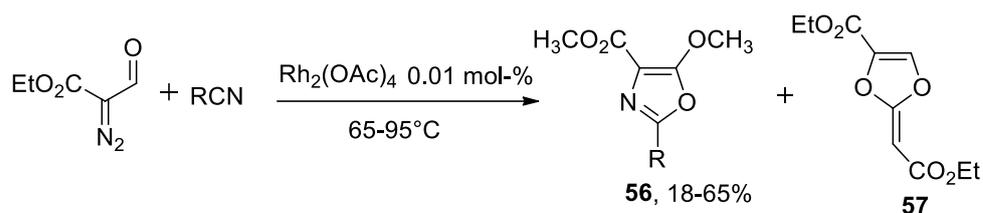


Схема 1.46. Образование побочного продукта димера карбонилкарбена **57**.

Для данной реакции наиболее предпочтительны такие дикарбонильные диазосоединения как диазомалонаты, диазокетоксиэфиры, диазофосфонаты и диазосульфоны, так как стабилизация второй электроноакцепторной группой позволяет избежать или значительно снизить вероятность образования продукта димеризации [47]. Также диазоацетаты могут быть стабилизированы π-акцепторной триметилсилильной группой [60], [47], [46] или электроноакцепторной трифторметильной группой [39], [40].

Однако при разложении монокарбонильных диазосоединений также можно получить оксазолы с достаточно высокими выходами, если изменить один или несколько параметров реакции. Так, в работе [33] димеризация этилдиазоацетата происходит при использовании эквимольного количества бензонитрила, а при избытке безводного нитрила образуется исключительно оксазол (схема 1.47):

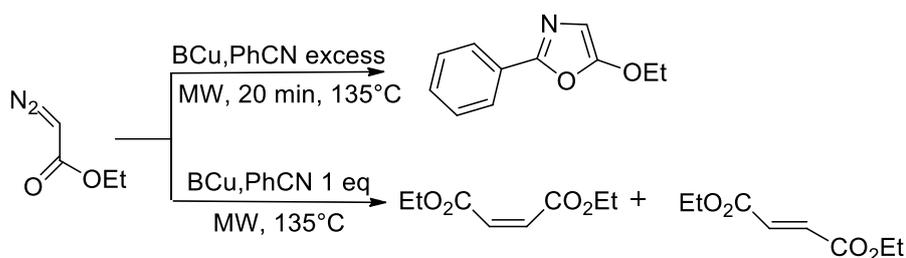


Схема 1.47. Условия образования побочного продукта димеризации этилдиазоацетата.

Подобный эффект описан в ранее упомянутой работе [58], где описывается разложение этилдиазоацетата, катализируемое комплексом серебра(I) (схема 1.44, раздел 1.1.4).

В работе [61] при разложении бензилидендиазопропаноата авторы в качестве диполярфила используют альдоксимы (схема 1.48), при этом образования побочного продукта димеризации не наблюдается:

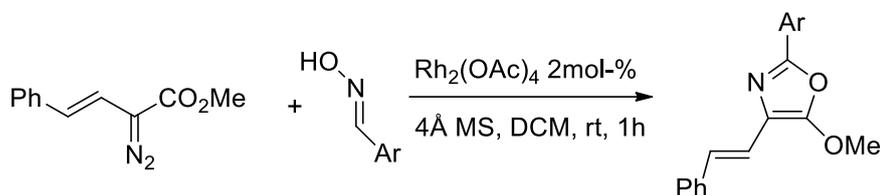


Схема 1.48 Разложение бензилидендиазопропаноата в присутствии альдоксимов.

В уже упомянутой статье 2018-го года [35] авторы описали синтез оксазолов с использованием диазоацетата и α -кетоксимов в присутствии ацетата меди(II) (схема 1.17 раздела 1.1.3а). Интересно отметить, что также была описана реакция циклоприсоединения этилдиазоацетата к *O*-ацилированным производным оксима (схема 1.49):



Схема 1.49 Разложение этилдиазоацетата в присутствии *O*-ацилированного производного оксима

1.2.2 Тип и структура нитрилов

В данном методе синтеза оксазолов возможно использование различных алкил- и арилзамещенных нитрилов, что делает его достаточно универсальным. В некоторых описанных примерах выход оксазола зависит от структуры исходного нитрила, и выходы различаются для ароматических и алифатических нитрилов. Обычно выход оксазола выше при использовании бензонитрилов. Например, при каталитическом разложении диазомалоната (схема 1.21, раздел 1.1.3b) самый высокий выход оксазола (96%) наблюдается для *m*-Cl-

C₆H₄CN, в то время как для ацетонитрила он составляет 58%. Данные, характеризующие зависимость выхода оксазола от структуры нитрила, представлены в таблице 1.13.

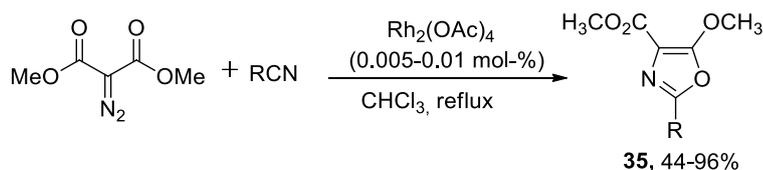


Схема 1.21, раздел 1.1.3b

Таблица 1.13. Зависимость выхода оксазолов **35** от заместителя R.

№	R	Выход 35 , %
1	Ph	85
2	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	90
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	47
4	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	0
5	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	96
6	C ₆ H ₅ -CH=CH	44
7	Me	58
8	ⁿ Pr	59
9	^t Bu	46
10	ⁿ C ₈ H ₁₇	58
11	CH ₂ =CH-CH ₂	45
12	CH ₃ CH=CH	74 ^a

^a Суммарный выход *E*- и *Z*-изомеров.

Важно отметить, что выход оксазола также снижается в случае использования ненасыщенных нитрилов.

Похожие результаты представлены в работе [38] для этил-2-диазо-3-оксопропаноата: при разложении диазоацетата в бензонитриле выход соответствующего оксазола составил 45%, а в случае ацетонитрила только 18%. Тенденция сохраняется для диазосульфонов (схема 1.50) [41], хотя выходы оксазолов, полученные при разложении диазоацетата в замещенных бензонитрилах ниже, чем для пропионитрила (таблица 1.14).

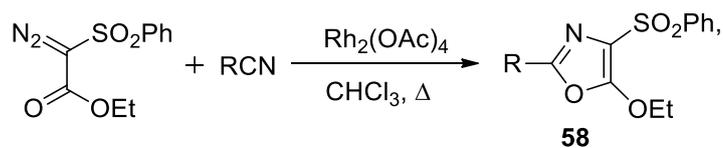


Схема 1.50. Разложение диазосульфонов в присутствии различных нитрилов.

Таблица 1.14. Зависимость выхода оксазолов **58** от нитрила

№	R	Выход 58 , %
1	Et	52
2	Ph	71
3	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	56
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	46
5	<i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄	24
6	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	28
7	2-thienyl	22

Данные, полученные при изучении каталитической активности В(C₆F₅)₃ в реакции разложения диазосоединений аналогичны вышеупомянутым, для алкилзамещенных нитрилов выходы несколько ниже [31].

Тем не менее, имеется ряд работ, в которых явной зависимости выхода оксазола от типа нитрила не было выявлено. Так, в ранее рассмотренной работе, посвященной разложению циклических α -диазодикетонных, выходы при использовании ацетонитрила составили 81–87%, а для бензонитрила 80–83% [53]. Данные, полученные в нашей научной группе при изучении реакции циклоприсоединения диазогетерофталимидов к нитрилам (схема 1.39, раздел 1.1.3b), аналогичны (таблица 1.15): выход оксазоло[5,4-*c*]изохинолин-5(4*H*)-онов примерно одинаково высокий в случае насыщенных алкил- и арилзамещенных нитрилов, и несколько ниже для ненасыщенных и стерически затрудненных нитрилов.

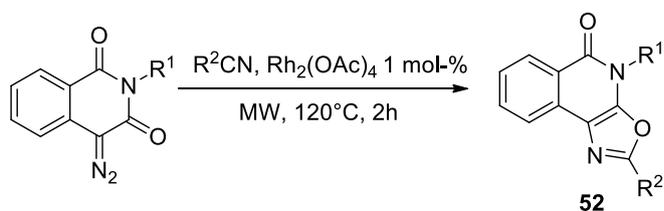


Схема 1.39, раздел 1.1.3b

Таблица 1.15. Зависимость выхода оксазолов **52** от заместителя в нитриле.

№	R ¹	R ²	Выход 52 , %
1	Me	Me	80
2	Me	Et	72
3	Me	ⁱ Pr	88
4	Me	^t Bu	35
5	Me	Ph	81
6	Me	PhCH ₂	41
7	Me	CH ₂ =CH-CH ₂	33

№	R ¹	R ²	Выход 52 , %
8	<i>i</i> Pr	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	78
9	Ph	Ph	63

Сходная тенденция наблюдается и в работе [33], где авторы также исследовали зависимость выхода оксазола (см. раздел 1.1.3а, схема 1.18) от структуры нитрила, результаты представлены в таблице 1.16.

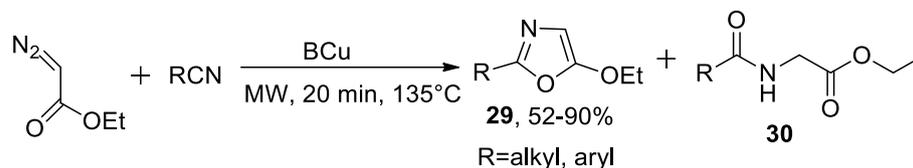


Схема 1.18, раздел 1.1.3а

Таблица 1.16. Зависимость выхода оксазолов **29** от нитрила.

R	T, °C	Выход 29 , %	Выход 30 , %
Ph	135	90	0
<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	135	82	0
<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	145	66	0
<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	135	52	0
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	150	0	0
Me	80	61	10
Et	97	69	5
<i>i</i> Pr	165	67	0

В основном оксазолы были получены с достаточно хорошими выходами. Однако в случае *p*-нитробензонитрила был обнаружен лишь продукт димеризации исходного этилдиазоацетата. Также в реакциях с алифатическими нитрилами наблюдалось образование побочного продукта **30**, что, вероятно, связано с наличием воды в реакционной смеси.

В работе [47] научной группой Дюсепта была исследована зависимость выхода триметилселилзамещенных оксазолов (схема 1.32, раздел 1.1.3b), результаты представлены в таблице 1.17. Как видно из приведенных данных, выход оксазола примерно одинаков для арил- и алкил-замещенных нитрилов, но ниже для винил- и карбоксил замещенных.

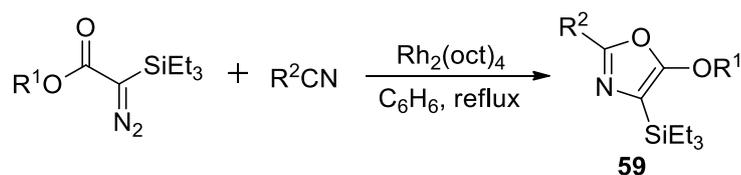


Схема 1.32, раздел 1.1.3b.

Таблица 1.17 Зависимость выхода оксазолов **59** от заместителей R¹ и R².

№	R ¹	R ²	Выход 59 , %
1	Et	Ph	80
2	Et	Me	81
3	Et	Et	80
4	Et	CH ₃ CO	69
5	Et	MeO ₂ C	66
6	Et	CH ₂ =CH-	79
7	^t Bu	Ph	77
8	Et	2-thiophenyl	60
9	Et	2-furyl	56

1.2.2a Специфические нитрилы и другие субстраты

В части приведенных выше работ описаны примеры получения оксазолов с использованием таких специфических диполярофилов как кето- и альдоксимы, цианамиды, нитрилы, содержащие сложные заместители. Один из первых примеров описывается в статье [43] с участием *N,N*-замещенных цианамидов (схема 1.28, см. раздел 1.1.3b). Авторы изучили зависимость выхода оксазолов от заместителей R², R³ на примере разложения *p*-нитро- α -диазоацетофенона, результаты представлены в таблице 1.18.

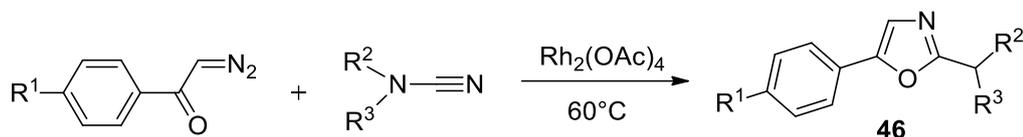


Схема 1.28, раздел 1.1.3b

Таблица 1.18. Зависимость выхода оксазолов **46** от заместителей R², R³ в нитриле.

№	R ¹	R ²	R ³	Выход 46 , %
1	NO ₂	ⁱ Pr	ⁱ Pr	95
2	NO ₂	H	^t Bu	33
3	NO ₂	H	H	7
4	NO ₂	Me	Me	82
5	NO ₂	Et	Et	98
6	NO ₂	Me	Et	74
7	NO ₂	Me	Ph	84
8	NO ₂	-(CH ₂) ₅ -		70

Как видно из таблицы, реакция с *N,N*-диалкилцианамидами, например, диметил-, диэтил-, этилметил- и метилфенилцианамидом проходит с высокими выходами, а в случае *N*-цианопиперидина с выходом в 70% (№8). Однако для монозамещенных и незамещенного цианамидов выход соответствующих оксазолов значительно ниже.

Использование альдоксимов описано в работе 2012-ого года К. Ксу и М. Дойля [61], где также был исследован ряд ароматических альдоксимов, участвующих в реакции с разложением бензилидендиазопропионата (схема 1.48, см. раздел 1.1.3b). Результаты представлены в таблице 1.19.

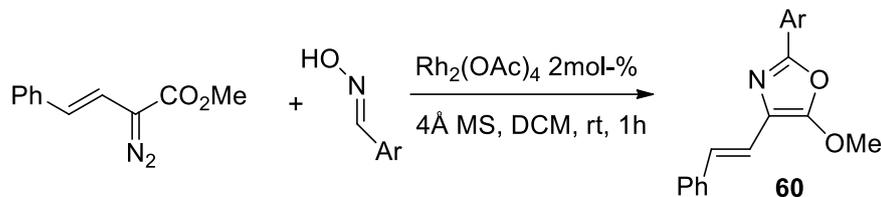


Схема 1.48, раздел 1.1.3b.

Во всех случаях не наблюдается образования побочных продуктов, и все оксазолы получены с хорошими или высокими выходами. Электроноакцепторные и электронодонорные заместители в фенильном кольце не оказывают существенного влияния на выход соответствующих оксазолов.

Таблица 1.19 Зависимость выхода оксазолов **60** от арильного заместителя в оксиме.

№	Ar	Выход оксазола 60 , %
1	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	82
2	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	71
3	Ph	83
4	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	91
5	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	67
6	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	72
7	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	71
8	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	77
9	2-Furyl	62
10	2-Naphthyl	87

На схеме 1.20 (см. раздел 1.1.3a) приведен пример синтеза оксазолов с использованием α -кетоксимов. Для оценки универсальности метода авторы провели ряд реакций с оксимами, имеющими различные заместители R¹, R². Часть результатов представлена в таблице 1.20.

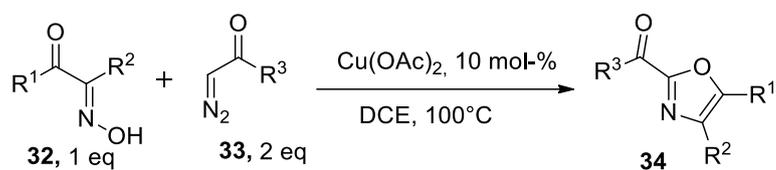


Схема 1.20, раздел 1.1.3а.

Таблица 1.20. Зависимость выхода оксазолов **34** от заместителей R¹, R², R³.

№	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход 34 , %
1	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	OEt	12	83
2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	OEt	16	87
3	2-Thienyl	CO ₂ Et	OEt	24	81
4	Me	CO ₂ Me	OEt	28	65
5	C ₆ H ₅	COMe	OEt	28	50
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CN	OEt	36	65
7	C ₆ H ₅	CN	OEt	20	73
8	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	CN	C ₆ H ₅	30	60
9	C ₆ H ₅	CN	C ₆ H ₅	36	55
10	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Et	C ₆ H ₅	38	70

Как видно из приведённых данных, в случае проведения реакции с оксимами с электроноакцепторным заместителем (№1-2) выход оксазолов выше, чем с электронодонорным (№4). Также более высокие выходы наблюдались при использовании оксимов со сложноэфирной группой R² (№1-4), в то время как кето- и цианозамещенные (№5-9) субстраты давали относительно низкие выходы соответствующих оксазолов **34**. Авторы синтезировали оксазол с тиенильным заместителем (№3) с высоким выходом, однако при попытке провести синтез с трифторметилдiazометаном вместо целевого продукта была получена смесь не идентифицированных соединений.

Участие в реакции полифункционального нитрила сложной структуры, описанное в работе [51] К. Ганема (схема 1.51), также следует рассмотреть отдельно, поскольку чем больше функциональных групп содержит нитрил, тем выше шанс протекания побочных реакций, снижающих выход целевого продукта оксазола. Зависимость выхода оксазола от заместителей в нитриле представлена в таблице 1.21.

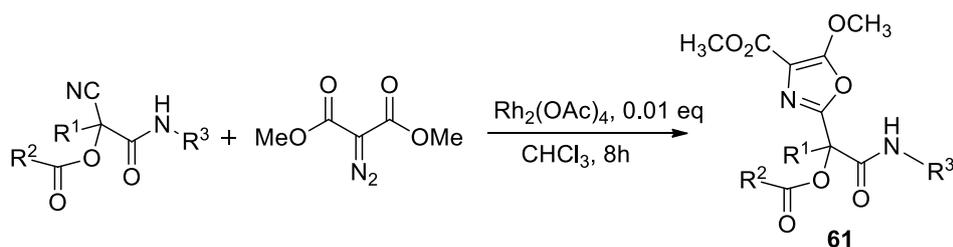


Схема 1.51. Разложение диазомалоната в присутствии сложного нитрила.

Таблица 1.21 Зависимость выхода оксазолов **61** от заместителей R¹, R², R³ в нитриле.

№	R ¹	R ²	R ³	Выход 61 , %
1	Me	Me	^t Bu	52
2	Me	Me	ⁿ Bu	50
3	ⁿ C ₆ H ₁₁	Bn	ⁿ C ₆ H ₁₁	42
4	Me	Me	EtO ₂ CCH ₂	31

2.2.3. Синтез оксазолов с участием амидов

Ввиду того, что для синтеза оксазолов путем разложения диазосоединений нитрилы используются чаще всего в большом избытке или в качестве растворителя, данный метод в основном применим к простым нитрилам, что является серьезным ограничением применения данного метода. Альтернативным способом получения оксазолов из диазокарбонильных соединений является внедрение родиевого карбеноида, образующегося при каталитическом разложении диазосоединения, в N-H связь амидов с последующими стадиями циклизации и дегидратации (схема 1.52). В статье М. Бэгли и М. Дойля [62] описан синтез функционализированных оксазолов с участием амидов, полученных из таких аминокислот как глицин, (S)-аланин, (S)-валин и (S)-пролин, данные представлены в таблице 1.22:

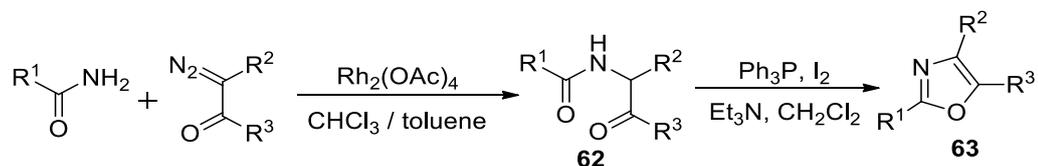


Схема 1.52.

Таблица 1.22. Зависимость выхода оксазолов **63** от заместителей R¹, R², R³

№	R ¹	R ²	R ³	Выход 63 , %
1	CbzNHCH ₂	Me	CO ₂ Me	56
2	(S)-CbzNHCHMe	Me	CO ₂ Me	66
3	(S)-PhthNHCHPr ⁱ	OMe	CO ₂ Me	65
4	(S)-BocNHCHPr ⁱ	OMe	CO ₂ Me	88
5	(S)-CbzNHCHPr ⁱ	OMe	CO ₂ Me	31

В 2004-ом году научная группа К. Муди провела синтез различных 1,3-оксазолов с участием различных алифатических и ароматических амидов (схема 1.52), тем самым значительно расширив круг получаемых с помощью этого подхода оксазолов [63]. Данные приведены в таблице 1.23.

Таблица 1.23. Зависимость выхода оксазолов от заместителей. R¹, R², R³

№	R ¹	R ²	R ³	Выход 63 , %
1	H	CO ₂ Me	Me	45
2	H	Ph	Ph	78
3	H	CO ₂ Me	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	65
4	C ₅ H ₁₁	CO ₂ Me	Me	79
5	Ph	CO ₂ Et	Me	80
6	2-BnO-5-MeO-C ₆ H ₃	CO ₂ Me	Me	23
7	2-BnO-5-MeO-C ₆ H ₃	CO ₂ Et	Ph	67

В работе 2010-ого года Б. Ши и К. Муди описали синтез ряда 4- и 5-замещенных оксазолов, с участием диазкарбоксилатов, диазофосфонатов и диазосульфов [64]. Однако в случае диазофосфонатов и диазосульфов оксазолы были получены напрямую из амидов, а не в результате циклизации продукта N-H внедрения (схема 1.53).

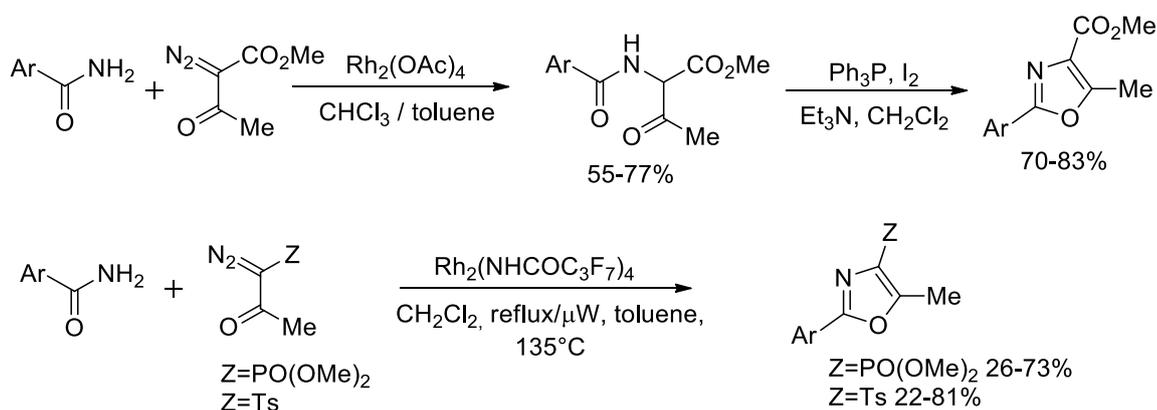


Схема 1.53 Взаимодействие диазкарбоксилатов, диазофосфонатов и диазосульфов с амидами.

Только для 1-диазо-2-оксопропилфосфоната было получено промежуточное N-ацилированное аминокрбонильное соединение (схема 1.54).

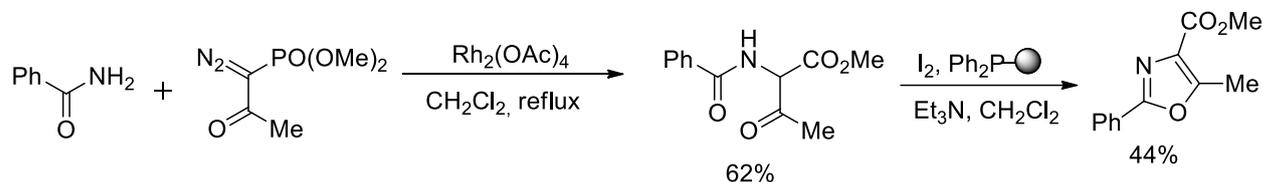


Схема 1.54. Реакция с участием 1-диазо-2-оксопропилфосфоната.

1.3 Механизм реакции каталитического [3+2]-циклоприсоединения с участием α-дiazокарбонильных соединений и нитрилов

1.3.1 Механизм реакции в случае катализа кислотами Льюиса.

На настоящий момент предложены два варианта механизма реакции в случае использования льюисовских кислот в качестве катализатора. Один из них был предложен в научной группе Ибаты в 1979-ом году и представлен на схеме 1.55 [65].

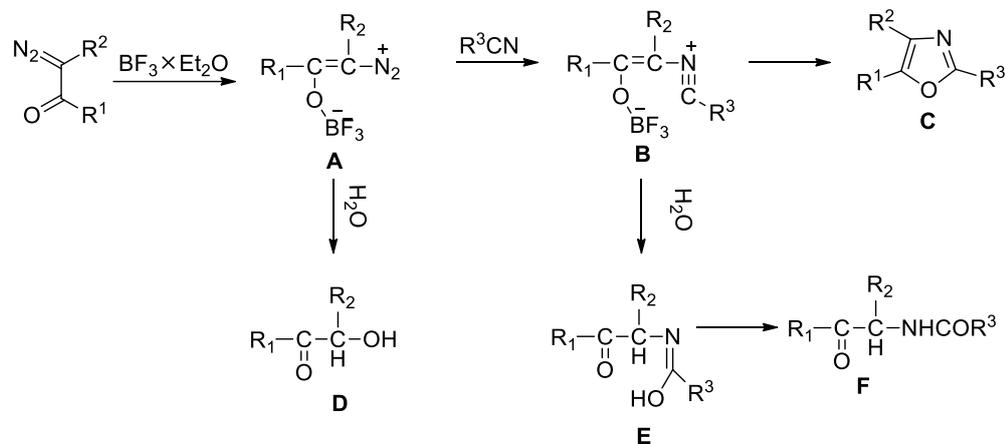


Схема 1.55. Механизм реакции в случае катализа кислотами Льюиса, предложенный Т. Ибата.

Согласно приведенной схеме механизм реакции включает в себя несколько стадий и протекает через образование бетаина. BF_3 атакует атом кислорода карбонильной группы с образованием интермедиата – бетаина **A**, далее происходит нуклеофильная атака бетаина **A** атомом азота нитрила с отщеплением N_2 и образованием бетаина **B**. Далее происходит циклизация интермедиата в 1,3-оксазол **C**. Однако, при наличии в системе воды происходит образование побочных продуктов **D** и **F**, что, согласно Т. Ибата, подтверждает наличие интермедиатов **A** и **B**. При этом взаимодействие бетаина **B** с водой является конкурирующей реакцией при синтезе оксазола.

В научной группе М. Дойля в 1980-ом году была предпринята попытка провести реакцию разложения диазкарбонильного соединения в присутствии воды, но авторам не удалось получить амиды, подтверждающие механизм, предложенный Т. Ибатой [24]. Авторы предположили (схема 1.56), что бетаин **A** может претерпевать отщепление молекулы азота с образованием активного интермедиата **G**, который тут же взаимодействует с нитрилом и далее циклизуется в оксазол **I**.

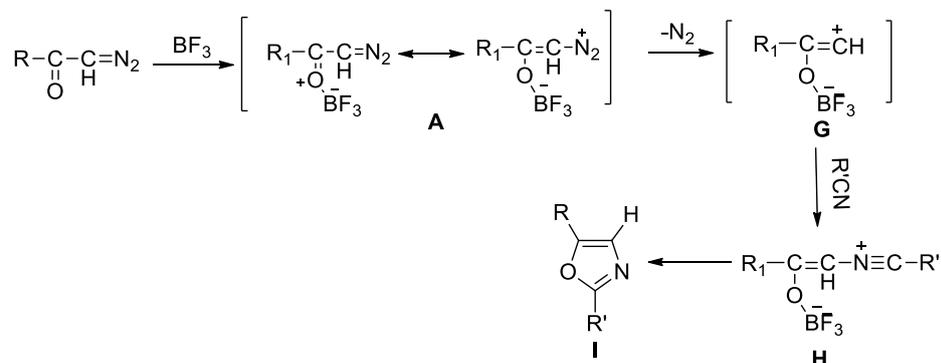


Схема 1.56. Механизм реакции в случае катализа кислотами Льюиса, предложенный М. Дойлем.

Однако, судя по данным, полученным для диазоацетата, бетаины **A** достаточно стабильны даже при 115 °С. Поэтому авторы предложили альтернативный механизм, представленный на схеме 1.57:

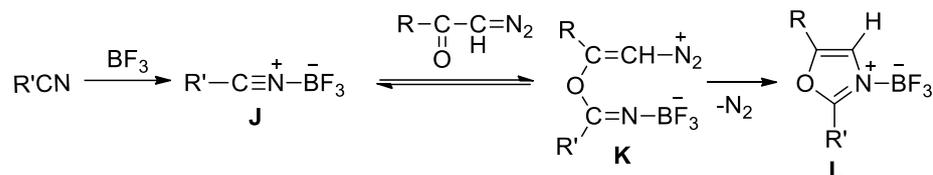


Схема 1.57. Альтернативный механизм реакции разложение диазосоединений в случае катализа кислотами Льюиса.

На первой стадии происходит ассоциация кислоты Льюиса с нитрилом с образованием интермедиата **J**. Далее цвиттер-ион **J** атакует карбоксильный атом кислорода диазосоединения с образованием диполярного эфира алкендиазониевой соли **K**, которая далее циклизуется в оксазол **L**. Для изучения разницы между двумя механизмами был проведен эксперимент с изменением последовательности введения реагентов в реакцию. Так, при добавлении α -диазоацетофенона к смеси 1.0 эквивалента SbF_5 и 3-х эквивалентов ацетонитрила при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ был получен оксазол с выходом 12%, и было выделено исходное диазосоединение с выходом 47%. В случае же добавления 3-х эквивалентов ацетонитрила к смеси катализатора и α -диазоацетофенона были обнаружены лишь следовые количества оксазола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в течение реакции реализуется равновесие, представленное на схеме 1.58

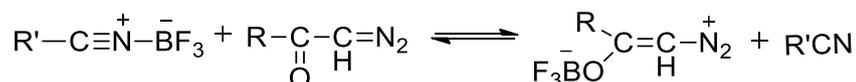


Схема 1.58. Равновесие между алкилдиазониевой солью и бетаином.

1.3.2 Механизм реакции в случае катализа соединениями *Rh(II)*

На данный момент не существует единого общепринятого механизма реакций разложения α -диазокарбонильных соединений под действием соединений переходных металлов в присутствии нитрилов. На схеме 1.59 приведены три предполагаемых механизма, по которым может протекать реакция.

В первом случае, предложенном Р. Конеллом в работе [38], реакция протекает как 1,3-диполярное циклоприсоединение карбонилкарбена **A**, образующегося при разложения исходного диазосоединения, к нитрилу.

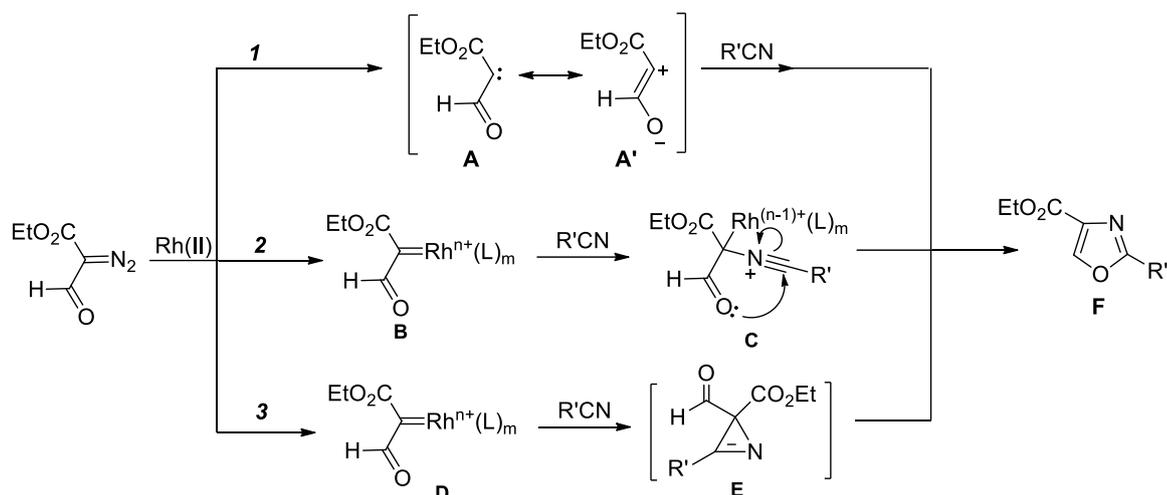


Схема 1.59. Возможные механизмы реакции в случае катализа комплексами Rh(II)/

Им же в работе [37] описан механизм **2**, в котором изначально образуется карбеновый комплекс **B**, который далее подвергается нуклеофильной атаке нитрила с образованием илида **C**. Далее происходит внутримолекулярное 1,5-циклизация илида с образованием оксазола **F**. Данный механизм также предложен в работе [33] с участием модифицированного медью бентонита ('BCu', copper exchanged bentonite) в качестве катализатора.

В работе [52] был предложен альтернативный механизм **3**, в котором сначала происходит образование азирина **E**, который претерпевает перегруппировку в оксазол **F**.

1.4 Применение метода для решения различных синтетических задач

Уже к середине 1990-х рассматриваемый подход к синтезу 1,3-оксазолов был использован для получения нескольких биологически активных веществ. Так, в работе 1993-го года [66] авторы получили оксозафурин (схема 1.60), структурный аналог тиазофурина, обладающий потенциальной активностью против ВИЧ. Несмотря на то, что выход продукта **64** оказался низким, данный метод представляет собой хорошую альтернативу ранее используемому многостадийному синтезу:

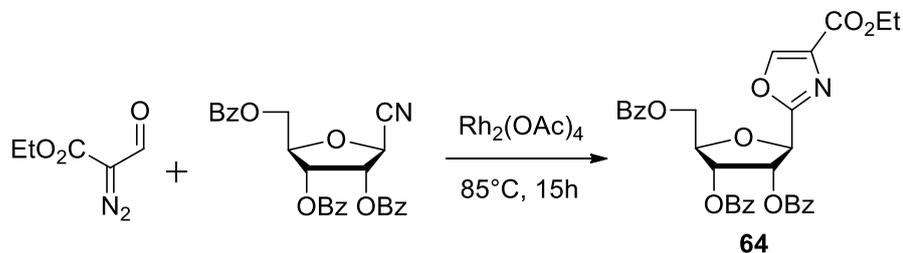


Схема 1.60. Синтез оксозафурина.

М. Дойль и К. Муди в работе [67] описали двухстадийный синтез (схема 1.61) биологически активных алколоидов пимпрининов, содержащих оксазольный фрагмент:

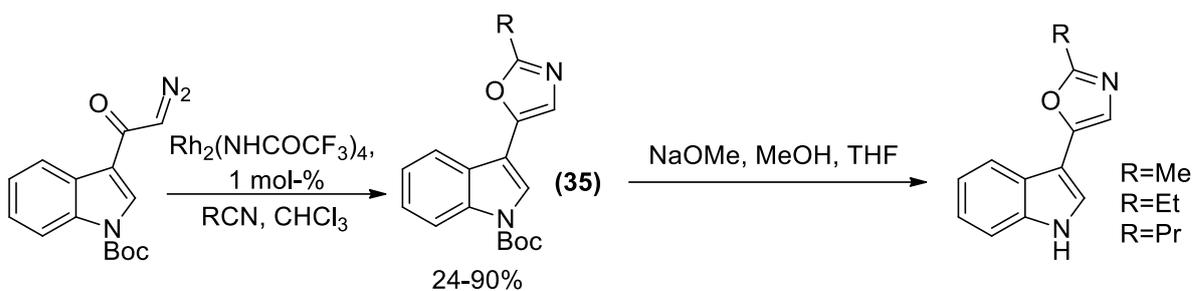


Схема 1.61. Синтез пимпрининов.

В работе 1999-го года [68] приведен пример синтеза цитотоксичных макролидов форбоксазолов А и В, имеющих в своей структуре фрагменты 2,4-дизамещенных оксазолов (схема 1.62):

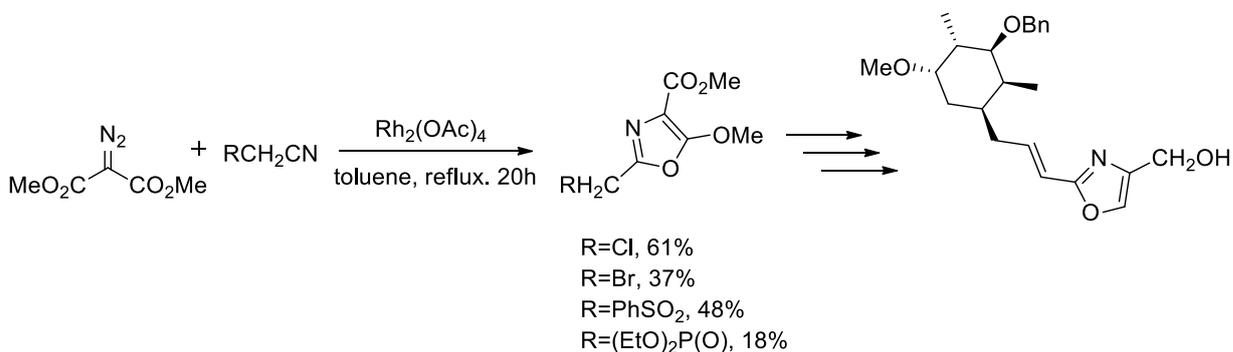


Схема 1.62. Синтез форбоксазолов А и В.

В статье 2005-го года [69] описан подход к синтезу леукскандролида А (схема 1.63), биологического вещества, обладающего потенциальной активностью против раковых клеток. В качестве исходного соединения был использован диазомалонат.

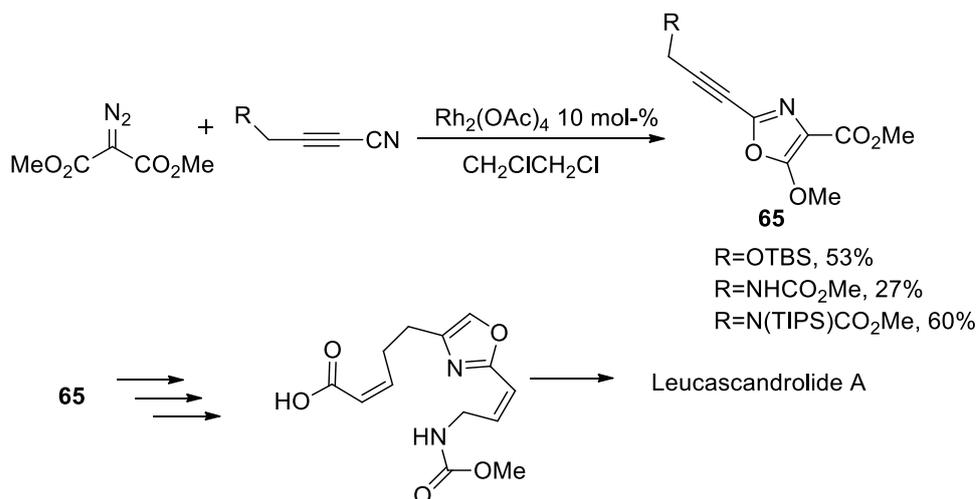


Схема 1.63. Синтез леукскандролида А.

В 2011-ом году в научной группе М. Барцело [70] были синтезированы гетероциклические производные аминобутирофенона (схема 1.64), которые потенциально обладают фармакологической активностью и имеют антипсихотические свойства.

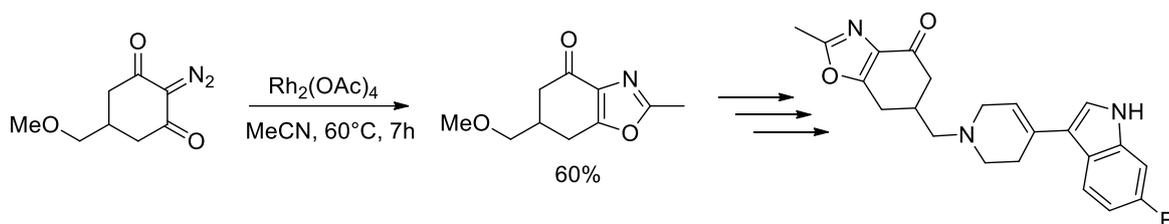


Схема 1.64. Синтез производных аминокбутирофенона.

В работе 2015-ого года [71], посвященной поиску и синтезу биологически активных веществ, которые потенциально могут быть агонистами андрогеновых рецепторов, был синтезирован ряд замещенных оксазолов **66**. На схеме 1.65 приведены некоторые примеры.

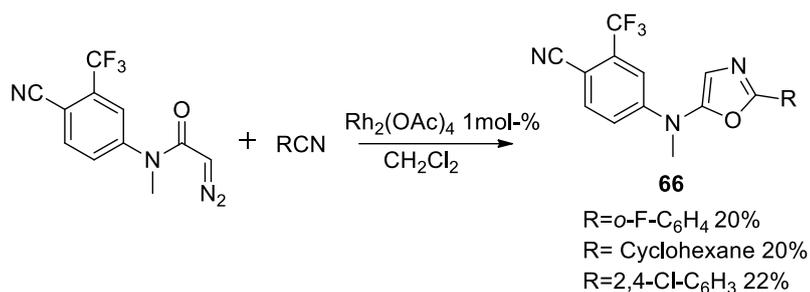


Схема 1.65. Синтез биологически активных замещенных оксазолов **66**.

В данном разделе приведена лишь часть примеров синтеза сложных природных объектов и биологически активных молекул с использованием метода синтеза 1,3-оксазолов путем разложения диазокарбонильных соединений в присутствии нитрилов. Такой метод является важной альтернативой классическим методам построения пятичленных колец за счет своей высокой эффективности и универсальности и позволяет синтезировать огромный спектр различных соединений, включающих в себя оксазольный или бис-/трис-оксазольные фрагменты. Важно помнить, что за счет разработки более простых и безопасных методов синтеза диазосоединений химия с их участием становится все более популярной, а значит, и привлекательность эффективного одностадийного метода синтеза оксазолов с участием диазокарбонильных соединений будет только расти.

1.5 Известные превращения диазобарбитуровых кислот

Диазобарбитуровые кислоты представляют собой важный класс гетероциклических соединений, содержащих функциональной α -диазокарбонильный фрагмент в составе цикла, и являются исходными субстратами для образования активного металл-карбенового интермедиата. Так, в работе 2013-ого года [72] в научной группе Х. Ванга и Я. Ли был разработан относительно простой и эффективный метод синтеза спиробарбитуратов и спиротиобарбитуратов **67** с циклопропановым кольцом с участием стиролов и диазобарбитуровых кислот (схема 1.66).

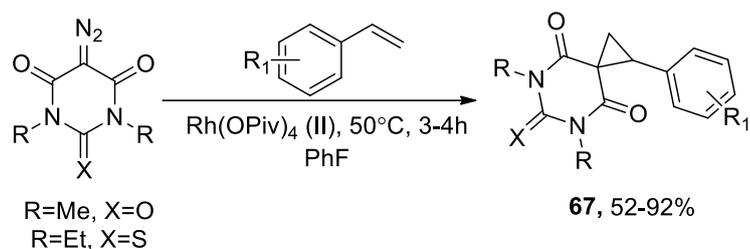


Схема 1.66 Синтез спиробарбитуратов и спиротиобарбитуратов.

На примере реакции стирола с 5-диазо-1,3-диметилбарбитуровой кислотой авторы провели тестирование ряда родиевых катализаторов, а также ацетата меди(II) и производных палладия, и обнаружили, что наиболее эффективным оказался $Rh_2(OPiv)_4$. Выходы продуктов **67** были высокими как при использовании стирола с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями R^1 . Однако при введении в реакцию диазотиобарбитуровой кислоты выход продукта снизился до 52–63%, хотя при взаимодействии с 1-хлор-3-винилбензолом продукт был получен с сопоставимым выходом 71%.

В следующей работе научной группы Я. Ли и С. Кима [73] было показано, что при изменении таких параметров, как растворитель, температура и время проведения реакции при взаимодействии 5-диазо-1,3-диметилбарбитуровых кислот со стиrolами образуется смесь спиробарбитуратов **69** и дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов **68** (схема 1.67). При проведении реакции с 2-винилнафталином образование продукта **69** не наблюдалось.

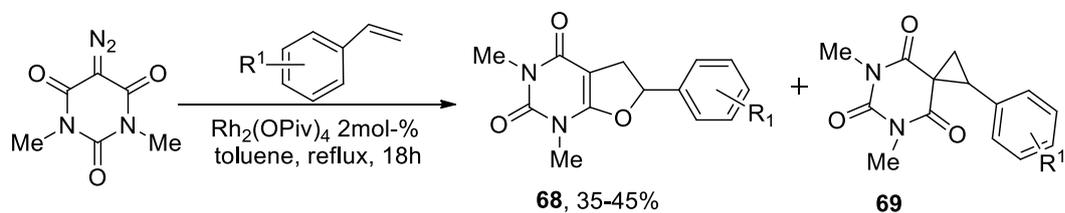


Схема 1.67. Условия образования дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов.

Также продукт формального [3+2]-циклоприсоединения **70** был единственным в случае использования 5-диазо-1,3-диэтилтиобарбитуровой кислоты (схема 1.68).

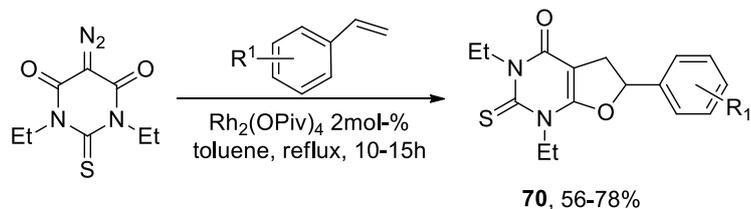


Схема 1.68. Взаимодействие 5-диазо-1,3-диэтилтиобарбитуровой кислоты со стиrolами.

В этой же работе описан синтез различных фууро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов **71**, путем формального [3+2]-циклоприсоединения продуктов разложения диазобарбитуровых кислот к арилацетиленам (схема 1.69).

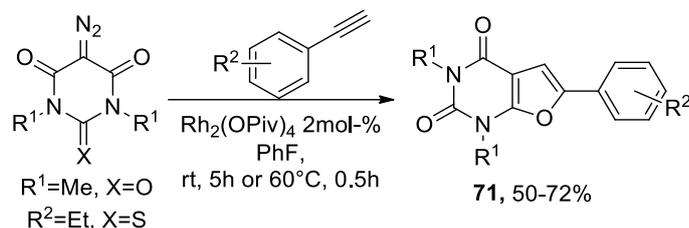


Схема 1.69. Синтез различных фууро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов

Для оценки влияния заместителя в бензольном кольце был проведен ряд реакций с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями R^1 и было выявлено, что выход продукта **71** примерно одинаковый в обоих случаях. Тем не менее, при введении в реакцию 1-этинил-4-метоксибензола выход соответствующего продукта составил всего 50%. Как и в предыдущей работе, в случае реакции с 5-диазо-1,3-диметил-тиобарбитуровой кислотой выходы в целом были несколько ниже.

В статье [74] впервые был описан синтез биологически активных 5-арилзамещенных барбитуровых кислот путем Rh(II)-катализируемого разложения диазобарбитуровых кислот и последующего $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ внедрения с участием аренов (схема 1.70). Реакция применима к широкому кругу монозамещенных бензолов, а также к *meta*-ксилолу и 1,3-диметоксибензолу.

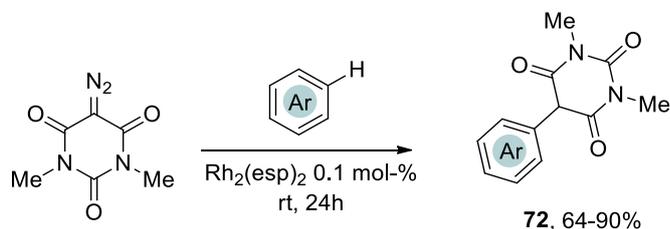


Схема 1.70. Синтез 5-арилзамещенных барбитуровых кислот.

Хотя наиболее высокие выходы 5-арилзамещенных барбитуровых кислот были получены в случае электроноизбыточных аренов, при проведении реакции с *p*-бром- и *p*-хлор- и *p*-трифторметоксибензолом продукты реакции **72** были получены с хорошими выходами (70%, 74% и 68%, соответственно). Интересно отметить, что аналогичная реакция C-H внедрения протекает также с циклогексаном (схема 1.71).

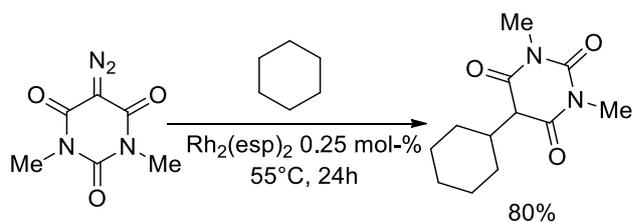


Схема 1.71. Синтез 5-циклогексилбарбитуровой кислоты.

В работе, направленной на изучение реакций дихлорирования α -диазо- β -дикарборнильных соединений, среди прочих был описан пример реакции с 5-диазо-1,3-диметилбарбитуровой кислоты с использованием дихлорида йодбензола (схема 1.72) [75].

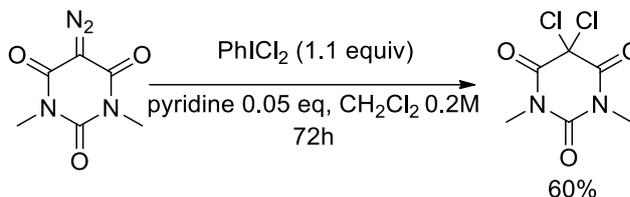


Схема 1.72. Реакция дихлорирования диазобарбитуровой кислоты.

В статье 2018-ого года описана реакция ОН-внедрения с участием 5-диазо-1,3-диметилбарбитуровой кислоты с образованием метилензамещенных спироэфиров **73** (схема 1.73) [76]. В данном случае родий-карбеновый интермедиат, образующийся при разложении диазобарбитуровой кислоты, региоселективно связывается с замещенными пропаргиловыми спиртами в присутствии комплексов золота(I).

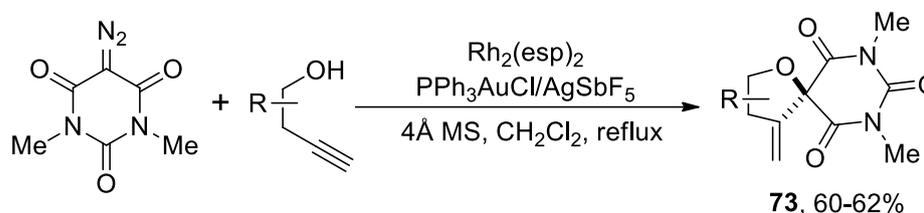


Схема 1.73. Реакция ОН-внедрения с участием 5-диазо-1,3-диметилбарбитуровой кислоты

Таким образом, можно заключить, что, несмотря на растущую доступность диазобарбитуровых кислот, их химия остается слабо изученной, и в литературе представлены лишь очень немногие превращения, из числа известных для диазокарбонильных соединений. Синтетический потенциал диазобарбитуровых кислот, которые могут выступать исходными соединениями для синтеза сложных биологически значимых полигетероциклических скаффолдов и высоко функциональных пиримидиновых производных, остается нераскрытым и требует дальнейшего изучения.

2. Обсуждение результатов

2.1 Цели и задачи данной работы

Целью данной работы стала разработка альтернативного подхода к синтезу оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов **2**, перспективных с точки зрения потенциальной биологической активности, в одну стадию из diazobarbitуровых кислот (**1**) с участием различных нитрилов (схема 2.1).

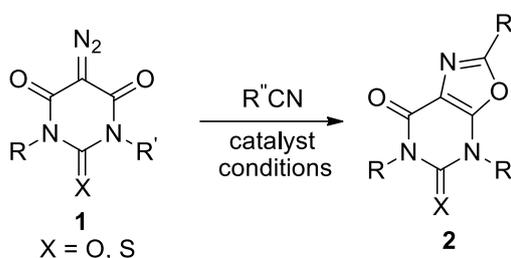


Схема 2.1 Синтез оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов.

В рамках обозначенной цели были поставлены следующие задачи:

1. Синтезировать замещенные diazobarbitуровые и diazotiobarbitуровые кислоты.
2. Оптимизация условий реакции разложения diazobarbitуровых кислот в присутствии (в среде) нитрилов, включая подбор катализатора.
3. Оценить влияние заместителей в diazobarbitуровых кислотах и нитрилах на выход целевого продукта.
4. Синтезировать ряд оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов **2**, содержащих различные заместители.

2.2. Реакция diazobarbitуровых кислот с нитрилами с образованием оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов

2.2.1 Синтез исходных соединений **1**

Некоторые *N,N'*-дизамещенные барбитуровые кислоты для синтеза из них diazoпроизводных имелись в нашей лаборатории. Часть исходных барбитуровых кислот (схема 2.2) была синтезирована по стандартной методике путем конденсации замещенных мочевины с малоновой кислотой или диэтилмалонатом в присутствии метилата натрия или ацетилхлорида (схема 2.2).

В качестве субстратов для исследования в целевой реакции с нитрилами было решено использовать 5-диазо-1,3-дизамещенные барбитуровые кислоты с алкильными (**1a,1c**) и арильными заместителями (**1b**), а также несимметрично замещенные кислоты (**1e,1f**) для изучения регионарности реакции.

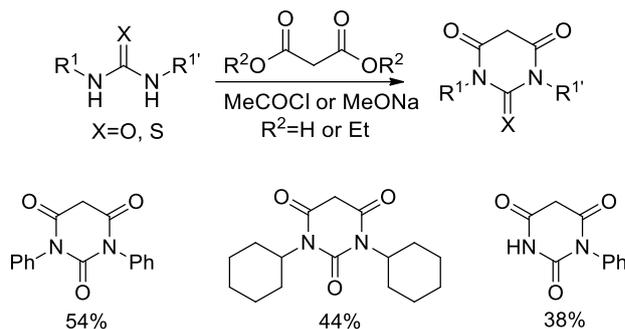
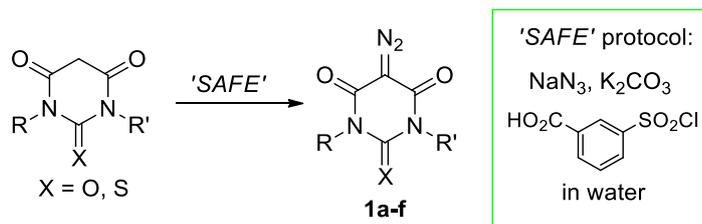


Схема 2.2. Получение барбитуровых кислот.

Все диазобарбитуровые кислоты **1** были синтезированы по протоколу SAFE (sulfonyl-azid-free) [77], разработанному в нашей лаборатории (схема 2.3). Данный протокол обеспечивает возможность эффективного и удобного синтеза диазосоединений в водной среде с применением азид натрия и 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты в присутствии поташа. При этом целевые диазосоединения выделяются с помощью экстракции хлороформом или этилацетатом, и в большинстве случаев не требуют дополнительной хроматографической очистки.



2.3. Схема синтеза диазобарбитуровых кислот.

Синтезированные нами 5-дIAZO-1,3-дизамещенные барбитуровые и одна тиобарбитуровая кислоты представлены на схеме 2.4. Все диазобарбитуровые кислоты были получены с выходами от средних до высоких, за исключением монофенилдиазобарбитуровой кислоты **1e**.

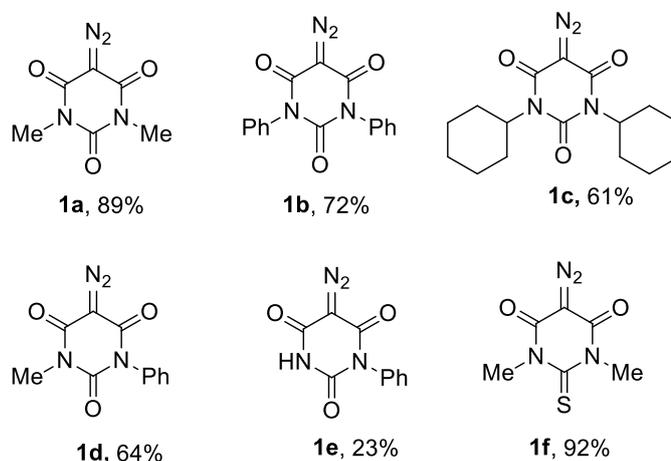


Схема 2.4. Диазобарбитуровые кислоты **1a-f**, использованные в данной работе.

2.2.2 Оптимизация условий реакции с нитрилами

За основу протокола проведения исследуемой реакции с целью получения оксазолопиримидинов **2** были выбраны условия аналогичные тем, которые использовались ранее в нашей научной группе при получении конденсированных 1,3-оксазолов из α -дiazогомофталимидов [78]. На модельной реакции разложения диметилдiazобарбиутровой кислоты (**1a**) в присутствии ацетонитрила был проведен скрининг катализаторов различных типов (схема 2.5). Реакции проводили при микроволновом облучении при температуре 120 °C в течение 2 часов. Результаты представлены в таблице 2.1.

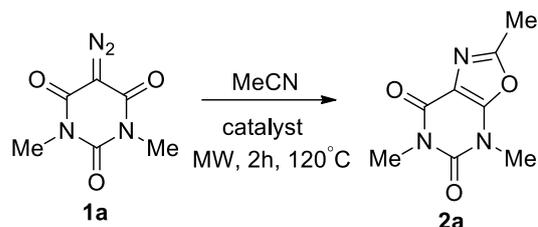


Схема 2.5. Модельная реакция разложения 1,3-диметилбарбиутровой кислоты в присутствии ацетонитрила.

Таблица 2.1. Тестирование эффективности катализаторов.

Катализатор	Количество (мольные %)	Выход 2a (%)
Rh ₂ (OAc) ₄	1	65
Rh ₂ (C ₃ F ₇ CO ₂) ₄	1	Следовые количества
Rh ₂ (esp) ₂	1	86
Rh ₂ (Piv) ₄	1	78
Rh ₂ (CF ₃ CO ₂) ₄	1	47
BF ₃ ·Et ₂ O	101	Следовые количества
AgOTf	10	Следовые количества

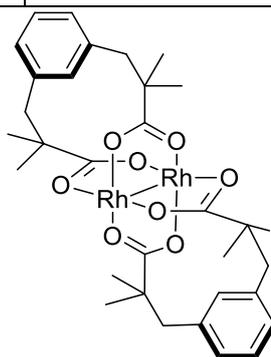


Схема 2.6. Структурная формула эспиноата родия.

Как видно из приведенных данных, среди всех соединений родия(II) наиболее эффективным катализатором оказался эспиноат родия (Rh₂(esp)₂), структура которого приведена на схеме 2.6. Обнаружено, что при снижении времени реакции до 1 часа (MW, 120 °C) наблюдалась неполная конверсия diaзобарбиутровой кислоты **1a**. При использовании

конвенционного нагревания реакционной смеси вместо микроволнового облучения сходный выход целевого продукта (82%) был достигнут при более высокой температуре (130 °C) и проведении реакции в течение 3 часов. В дальнейшем оба протокола, приводящие к высокому выходу оксазолопиримидина **2a**, были использованы для получения целевых соединений из других субстратов.

После определения оптимальных условий реакции был проведен синтез ряда оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов **2**, структуры и выходы приведены на схеме 2.7.

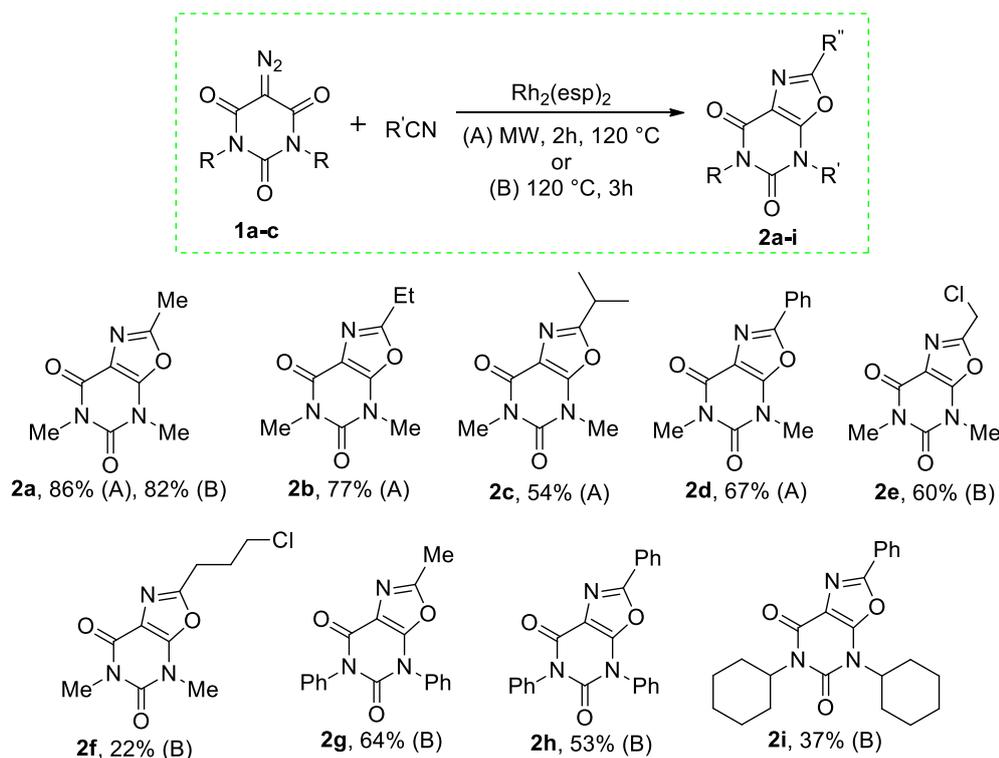


Схема 2.7 Полученные в работе оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионы **2a-i**.

Наиболее высокие выходы наблюдались в случае симметричных 1,3-дизамещенных диазобарбитуровых кислот **1a-c**, причем выходы оставались достаточно высокими, как при микроволновом облучении, так и при нагревании на масляной бане. В качестве субстратов был использован ряд алифатических нитрилов, а также бензонитрил. Были получены продукты с галогеналкильными заместителями (**2e**, **2f**), однако, в случае γ -хлорбутиронитила выход целевого соединения **2f** неожиданно оказался низким.

При проведении реакции с несимметрично замещенной 5-диазо-1-метил-3-фенилбарбитуровой кислотой (**1d**) была получена смесь региоизомерных продуктов **2j** и **2j'** в соотношении 4:1 (схема 2.8).

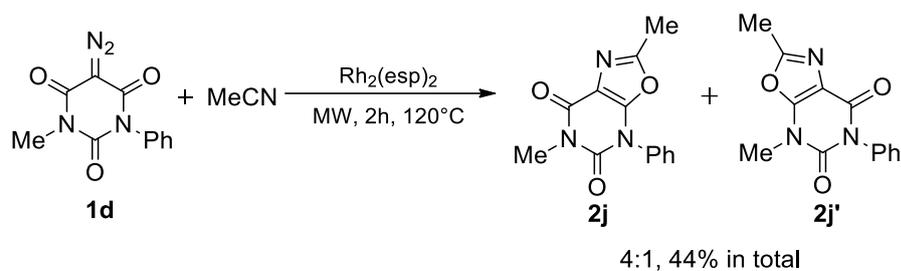


Схема 2.8. Разложение диазобарбитуровой кислоты **1d** в присутствии ацетонитрила.

Для установления структур данных соединений были зарегистрированы корреляционные спектры НМВС, показывающие дальние спин-спиновые взаимодействия (обычно через две, три или иногда четыре связи) между протонами и ядрами ^{13}C (схема 2.9).

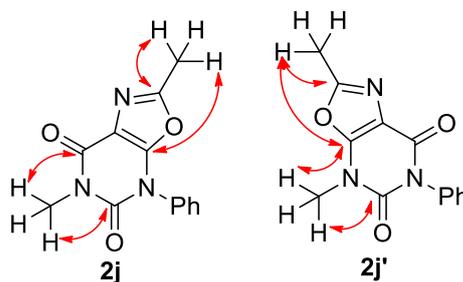


Схема 2.9. Корреляции, проявляющиеся в спектре НМВС для оксазолов **2j** и **2j'**.

Исходя из соотношения полученных региоизомеров **2j** и **2j'** можно предположить, что в реакции в большей степени участвует карбонильная группа, более склонная к енолизации (в исходной барбитуровой кислоте); или, другими словами, карбонильная группа с менее эффективным амидным сопряжением (за счет влияния фенильной группы). Можно предположить, что при образовании в ходе реакции карбеноидного интермедиата на атоме кислорода этой группы будет сосредоточен несколько больший частичный отрицательный заряд.

К сожалению, при проведении реакции разложения монофенилзамещенной диазобарбитуровой кислоты **1e** в ацетонитриле (схема 2.10) соответствующего конденсированного оксазола получено не было, ни при микроволновом облучении, ни при конвенционном нагревании.

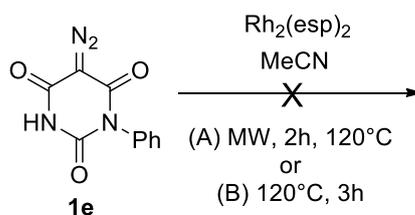


Схема 2.10. Разложение монофенилдиазобарбитуровой кислоты **1e**.

Несмотря на то, что в реакции разложения 5-диазо-1,3-диметилбарбитуровой кислоты (**1a**) в присутствии ацетонитрила оксазол **2a** был получен с высоким выходом, проведение реакции с ее тиоаналогом **1f** (схема 2.11) позволило получить оксазол **2e** с выходом только 20%. В силу данного обстоятельства тиодиазобарбитуровую кислоту **1e** было решено не использовать в превращениях с другими нитрилами.

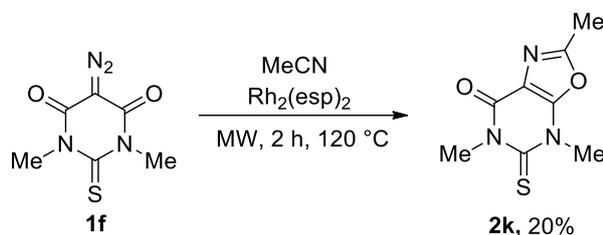


Схема 2.11. Реакция разложения 5-диазо-1,3-диметилтиобарбитуровой (**1f**) кислоты в ацетонитриле.

2.3. Реакции Rh(II)-катализируемого разложения других диазосоединений в присутствии нитрилов

В рамках данного исследования в качестве диазо-субстратов, разложение которых в присутствии нитрилов может приводить к гетероконденсированным 1,3-оксазолам, нами были использованы некоторые другие гетероциклические диазокарбонильные соединения (схема 2.12), а именно диазохинолиндионы **3a-c** и диазопроизводное кислоты Мельдрума **4**.

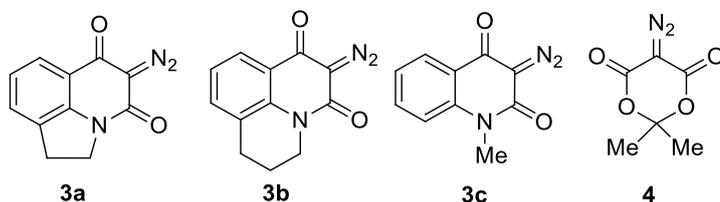


Схема 2.12. Полученные в работе диазохинолиндионы **3a-c** и диазопроизводное кислоты Мельдрума **4**.

2.3.1. Синтез исходных соединений.

Дигидрохинолиндионы **5b** и **5c** были синтезированы согласно схеме 2.13 в две стадии:

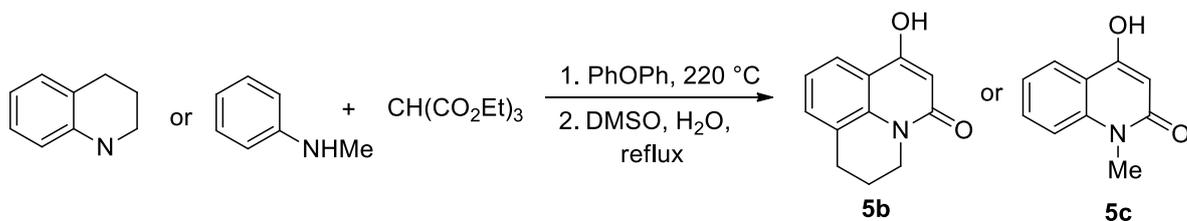
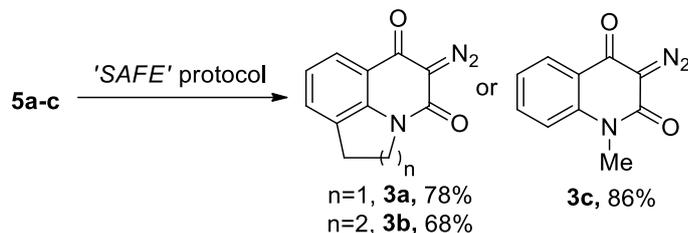


Схема 2.13. Синтез дигидрохинолиндионов **5b-c**.

Дигидрохинолиндион **5a** был предоставлен сотрудниками лаборатории.

Далее соединения **5a-c** были введены в реакцию диазопереноса с азидом натрия и 3-(хлорсульфонил)бензойной кислотой по методике SAFE для получения соответствующих диазопроизводных (схема 2.14).



Схеме 2.14. Синтез 3-диазохинолин-2,3-дионов **3a-c**.

Диазопроизводное кислоты Мельдрума **4** было получено ранее в рамках другого проекта и было предоставлено сотрудниками лаборатории.

2.3.2. Реакция разложения диазосоединений **3a-d** в присутствии нитрилов

В реакции были использованы условия, подобранные ранее для разложения диазобарбитуровых кислот (п. 2.2.1): реакцию проводили при микроволновом облучении, перемешивая смесь при температуре 120 °C в течение 2 часов (схема 2.15).

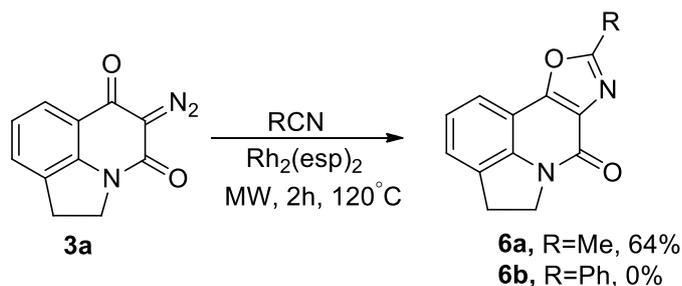


Схема 2.15. Разложение диазосоединения **3a** в присутствии нитрилов.

На схеме 2.15 приведены реакции разложения диазохинолиндиона **3a** в ацетонитриле и в бензонитриле. Несмотря на то, что в первом случае оксазол **6a** был получен с достаточно хорошим выходом, в случае проведения реакции в бензонитриле целевой продукт **6b** получить не удалось даже при использовании более продолжительного нагревания.

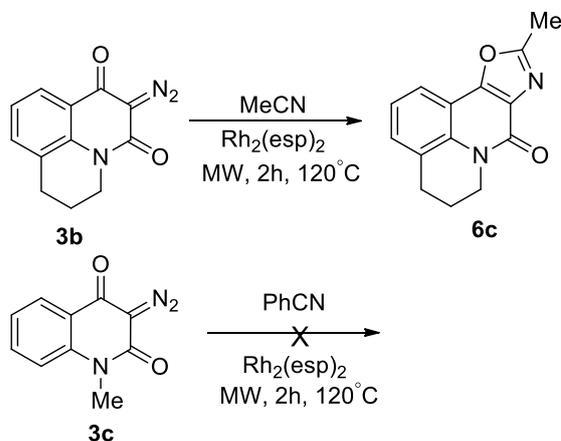


Схема 2.16. Разложение диазохинолиндионов **3b** и **3c**.

В случае разложения соединения **3b** (схема 2.16) в ацетонитриле выход целевого вещества **6c** оказался низким (~23%), и, согласно спектру ^1H ЯМР, наблюдалось образование побочных продуктов. Очистить хроматографически соединение **6c** не удалось. При проведении реакции разложения 3-диазо-1-метилхинолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **3c** в бензонитриле образование соответствующего конденсированного оксазола зафиксировано не было.

При разложении диазопроизводного кислоты Мельдрума **4** (схема 2.17) был получен не ожидаемый конденсированный оксазол, а 2,5-диметил-7*H*-оксазол[4,5-*e*][1,3]оксазин-7-он (**7**) с умеренным выходом. Предполагаемый путь реакции приведен на схеме 2.17.

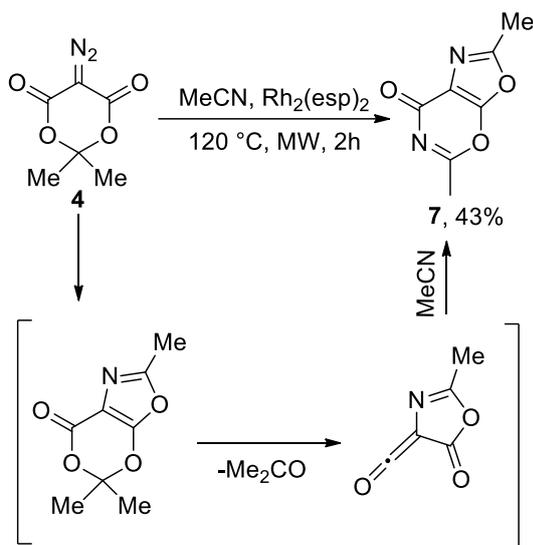


Схема 2.17. Результат и возможный механизм реакции диазосоединения **4** с ацетонитрилом.

Вероятно, на ключевой стадии происходит отщепление молекулы ацетона от промежуточно образующегося оксазола с образованием ацилкетена, который далее вступает в реакцию формального [4+2]-циклоприсоединения с еще одной молекулой ацетонитрила, в результате чего образуется конечный продукт **7**.

Выводы

1. Разработан новый метод синтеза биологически значимых оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов путем каталитического разложения 1,3-дизамещенных диазобарбитуровых кислот в присутствии нитрилов.

2. Оптимизированы условия протекания данной реакции, определен наилучший катализатор разложения диазобарбитуровых кислот. Показано, что образование оксазолов происходит как при микроволновом облучении, так и при конвенционном нагревании реакционной смеси.

3. Продемонстрирована универсальность разработанного синтетического подхода с использованием ряда симметричных 1,3-дизамещенных диазобарбитуровых кислот и набора алифатических и ароматических нитрилов.

4. Показано, что несимметрично замещенная 5-диазо-1-метил-3-фенил-барбитуровая кислота реагирует с образованием смеси региоизомеров.

5. Обнаружено, что при проведении реакции с диазопроизводным кислоты Мельдрума промежуточно образующийся оксазол неустойчив в условиях реакции и при разложении реагирует со второй молекулой нитрила, давая ранее не описанный 2,5-диметил-7*H*-оксазол[4,5-*e*][1,3]оксазин-7-он.

Основные результаты работы опубликованы в статье: Gecht, M; Kantin, G; Dar'in, D; & Krasavin, M. A novel approach to biologically relevant oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine-5,7-diones via readily available diazobarbituric acid derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2019**, *60*, 151120.

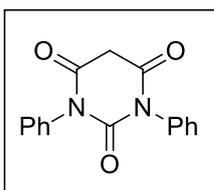
3. Экспериментальная часть

Все доступные реагенты, если отдельно не указано, использовались без дополнительной очистки. Все нитрилы были обезвожены перегонкой с P_2O_5 и хранились над молекулярными ситами 3 Å. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker 400 МГц Avance с рабочей частотой 400 МГц на ядрах 1H и 100 МГц на ядрах ^{13}C ; растворитель – ДМСО- d_6 или $CDCl_3$; в качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы δ 7.28 ($CHCl_3$) и 2.51 м.д. (ДМСО- d_6) для ядер 1H и δ 77.7 ($CDCl_3$) и 39.9 м.д. (ДМСО- d_6) для ядер ^{13}C , химические сдвиги указаны в миллионных долях (δ , м.д); аббревиатуры мультиплетов: с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, м = мультиплет, ш = широкий, тт = триплет триплетов, кд = квартет дуплетов. Масс-спектры были сняты на спектрометре microTOF. Температуры плавления измерены на приборе Stuart STPL30 Melting Point Apparatus.

3.1 Синтезы с участием диазобарбитуровых кислот

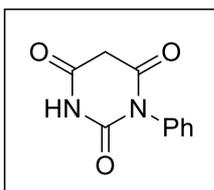
3.1.1 Синтез барбитуровых кислот

1,3-Дифенилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион



Дифенилмочевину (0.01 моль) растворили в 10 мл ацетилхлорида и при постоянном перемешивании прибавили малоновую кислоту (0.01 моль). Реакционную смесь перемешивали в течении суток при 50 °С. После смесь перенесли в стакан с колотым льдом, полученный осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола. Раствор с кристаллами оставили на несколько часов в морозильной камере до завершения кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе. Выход составил 1.36 г (64%). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц), $CDCl_3$: δ = 4.03 (с, 2H, CH_2), 7.26, 7.27, 7.29 (м, 4H), 7.47, 7.49, 7.50, 7.52, 7.54 (м, 6H).

1-Фенилпиримид-2,4,6(1H,3H,5H)-трион



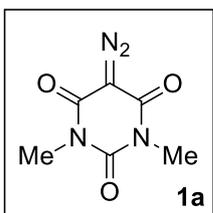
К раствору натрия (0.1 моль) в 30 мл метанола при постоянном перемешивании прибавили малоновый эфир (0.05 моль). После небольшими порциями при постоянном перемешивании внесли 0.05 моль монофенилмочевины. Кипятили в течение трех часов с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Часть растворителя удалили при пониженном давлении. К полученному осадку прибавили несколько миллилитров воды. Полученную смесь подкислили концентрированной соляной кислотой до pH 1–2. Смесь охлаждали в течение часа в холодильнике (5 °С). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе.

Выход составил 2.6 г (38%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.46 (q, $J = 8.9, 8.0$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H).

3.1.2 Синтез диазобарбитуровых кислот 1

Карбонат калия (24.6 ммоль), азид натрия (15.4 ммоль) и 3-(хлорсульфонил)бензойная кислота (10.2 ммоль) растворили в воде (16 мл). К полученному прозрачному раствору при постоянном перемешивании прибавили соответствующую барбитуровую кислоту (8.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов (контроль за полнотой протекания реакции осуществляли при помощи ТСХ). Реакционную смесь экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Полученный раствор сушили сульфатом натрия, растворитель удалили при пониженном давлении и полученный осадок сушили в вакууме.

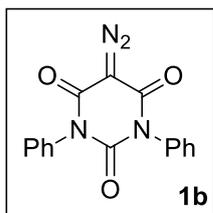
5-Диазо-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (1a) [79]



Синтез вещества **1a** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием диметилбарбитуровой кислоты (8.2 ммоль, 1.28 г), азида натрия (15.4 ммоль, 0.99 г), 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (10.2 ммоль, 2.26 г) и карбоната калия (24.6 ммоль, 3.39 г). Выход составил 1.07 г (83%), кристаллы бледно-желтого цвета, $T_{\text{пл}} = 160.8 - 162.8$ °C.

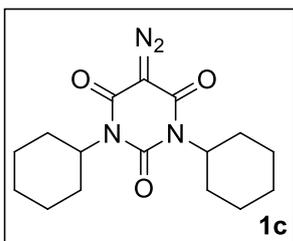
Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$) δ 3.34 (с, 6H, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 158.2, 150.5, 71.7 (C=N₂), 28.5 (2CH₃).

5-Диазо-1,3-дифенилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (1b) [77]



Синтез вещества **1b** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием дифенилбарбитуровой кислоты [80] (1.1 ммоль, 0.30 г), азида натрия (2.0 ммоль, 0.130 г), 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (1.31 ммоль, 0.33 г) и карбоната калия (3.0 ммоль, 0.406 г). Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент – CH_2Cl_2 . Выход составил 0.217 г (72%), кристаллы бледно-серого цвета, $T_{\text{пл}} = 103.4 - 105$ °C. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): δ 7.57 – 7.43 (м, 3H), 7.34 – 7.29 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) : δ 157.9 (4,6-C), 150.0 (2-C), 133.5, 129.4, 129.4, 128.6, 72.7 (C=N₂). HRMS (ESI +ve) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.0645, найдено 329.0657.

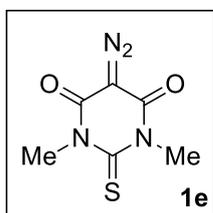
1,3-Дикалогексил-5-дiazопиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (1c) [77]



Синтез вещества **1c** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием 1,3-дициклогексилбарбитуровой кислоты [81] (3.14 ммоль, 0.65 г), азида натрия (5.89 ммоль, 0.40 г), 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (3.93 ммоль, 0.91 г) и карбоната калия (8,83 ммоль, 1,24 г). Выход составил 0.47 г (72%), оранжевые кристаллы. $T_{пл} = 111.6-112.9$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): δ 4.68 (тт, $J = 12.2, 3.8, 2\text{H}$), 2.31 (кд, $J = 12.4, 3.5, 4\text{H}$), 1.89 – 1.82 (м, 4Н), 1.75 – 1.60 (м, 6Н), 1.44 – 1.30 (м, 4Н), 1.29 – 1.16 (м, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 158.5 (4,6-С), 149.8 (2-С), 72.2 (С=N₂), 55.6, 29.2, 26.4, 25.1. HRMS (ESI +ve) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341.1584, найдено 341.1585.

5-Диазо-1,3-диметио-2-тиооксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дион (**1e**) [77]



Синтез вещества **1e** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием диметилтиобарбитуровой кислоты (7,6 ммоль, 1.31 г), азида натрия (14.2 ммоль, 0.93 г), 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (9.5 ммоль, 2.09 г) и карбоната калия 20.9 ммоль, 2.88 г). Выход составил 1.08 г (83%), желтые кристаллы, $T_{пл} = 103.4-104.7$ °С.

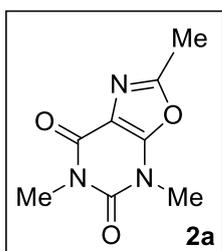
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): δ 3.72 (s, 6Н, 2СН₃). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 178.9 (С=S), 156.8 (2С=О), 73.9 (С=N₂), 35.41 (2СН₃). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 221.0104, найдено 221.0104

3.1.3 Синтез оксазоло[5,6-d]пиримидинов 2

Метод А: В виалу объемом 5 мл поместили диазобарбитуровую кислоту 1, перегнанный обезвоженный нитрил (3–4.5 мл) и бис[родий($\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетраметил-1,3-бензолдипропионат)] ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$) (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Реакцию проводили в течение двух часов в микроволновом реакторе при 120 °С (давление 1-6 бар). Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт выделяли при помощи жидкостной хроматографии на силикагеле.

Метод В: В виалу объемом 5 мл поместили диазобарбитуровую кислоту 1, перегнанный обезвоженный нитрил (3–4.5 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 130 °С в течение 2–3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт выделяли при помощи жидкостной хроматографии на силикагеле.

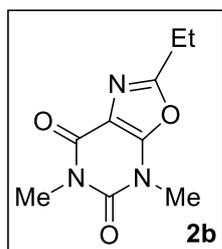
2,4,6-Триметилксазол[5,4-d]пиримидин-5,7(4H,6H)-дион (**2a**)



Синтез вещества **2a** осуществляли согласно выше приведенному методу А с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1a**) (0.66 ммоль, 0.120 г), ацетонитрила (3.0 мл) и $Rh_2(esp)_2$ (0.0066 ммоль, 1 mol %, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент – дихлорметан. Выход составил 0.111 г (86%), белые кристаллы, $T_{пл} = 149.2 - 150.6$ °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. ($J/Гц$): δ 3.57 (с, 3H), 3.42 (с, 3H), 2.56 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 156.3, 154.5, 150.3, 111.3, 30.4, 28.6, 120.8, 13.9. HRMS (ESI), m/z вычислено для $C_8H_9N_3NaO_3$ $[M+Na]^+$ 218.0536, найдено 218.0543.

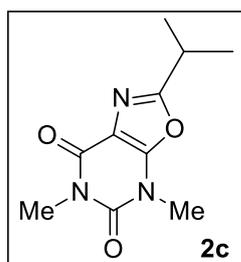
2-Этил-4,6-диметил-оксазол[5,4-d]пиримидин-5,7(4H,6H)-дион (2b)



Синтез вещества **2b** осуществляли согласно выше приведенному методу А с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1a**) (0.66 ммоль, 0.120 г), пропионитрила (3.0 мл) и $Rh_2(esp)_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент – дихлорметан. Выход составил 0.106 г (77%), кристаллы светло-серого цвета, $T_{пл} = 82.6 - 82.7$ °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. ($J/Гц$): δ 3.56 (с, 3H), 3.41 (с, 3H), 2.85 (к, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.39 (т, $J = 7.9$ Hz, 3H, CH_3CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 160.8, 156.4, 154.4, 150.3, 111.7, 30.4, 28.6, 21.6, 16.8. HRMS (ESI), m/z вычислено для $C_9H_{11}N_3NaO_3$ $[M+Na]^+$ 232.0693, найдено 232.0704.

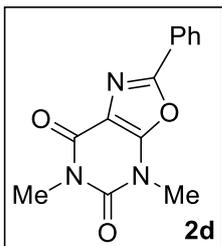
2-Изопропил-4,6-диметил-оксазол[5,4-d]пиримидин-5,7(4H,6H)-дион (2c)



Синтез вещества **2c** осуществляли согласно выше приведенному методу А с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1a**) (0.66 ммоль, 0.12 г), изобутиронитрила (3.0 мл) и $Rh_2(esp)_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент – дихлорметан. Выход 0.079 г (54%), белые кристаллы, $T_{пл} = 104.0 - 105.2$ °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. ($J/Гц$): δ 3.56 (с, 3H), 3.40 (с, 3H), 3.15 (септет, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 1.39 (д, $J = 7.9$ Hz, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 163.9, 156.5, 154.3, 150.3, 111.0, 30.5, 28.61, 28.59, 20.1. HRMS (ESI), m/z вычислено для $C_{10}H_{14}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 224.1030, найдено 224.1040

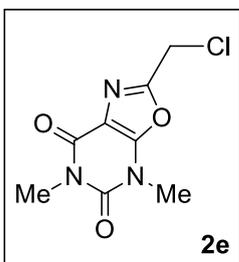
4,6-Диметил-2-фенилоксазол[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (**2d**)



Синтез вещества **2d** осуществляли согласно выше приведенному методу А с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1a**) (0.66 ммоль, 0.120 г), бензонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 3:1. Выход составил 0.114 г (67%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 232.4 - 233.2$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*/Гц): δ 8.24 – 7.96 (м, 1H), 7.62 – 7.42 (м, 2H), 3.69 (с, 2H), 3.48 (с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 156.6, 156.5, 154.4, 150.0, 131.4, 129.0, 126.6, 125.5, 112.6, 30.6, 28.8. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 280.0693, найдено 280.0698.

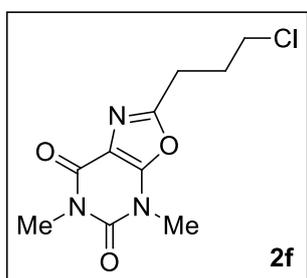
2-(Хлорметил)-4,6-диметилксазол[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (**2e**)



Синтез вещества **2e** осуществляли согласно выше приведенному методу В с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1a**) (0.66 ммоль, 0.120 г), 3-хлорпропонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 4:1. Выход составил 0.144 г (60%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 232.4 - 233.2$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*/Гц): δ 4.66 (с, 2H), 3.60 (с, 3H), 3.41 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 156.0, 155.1, 153.6, 150.0, 111.6, 35.6, 30.6, 28.7. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 252.0146, найдено 252.0149.

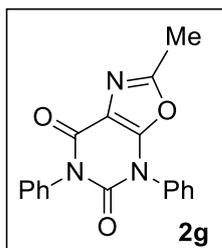
2-(3-Хлорпропил)-4,6-диметилксазол[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (**2f**)



Синтез вещества **2f** осуществляли согласно выше приведенному методу А с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1a**) (0.66 ммоль, 0.120 г), 4-хлорбутиронитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 1:1. Выход составил 0.037 г (22%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 134.6 - 135.4$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*/Гц): δ 3.71 (т, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.58 (с, 3H), 3.42 (с, 3H), 3.04 (т, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (п, *J* = 6.7 Hz, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 158.4, 156.4, 154.5, 150.2, 111.3, 43.5, 36.5, 28.8, 28.7, 25.0. HRMS (ESI), *m/z* вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 280.0465, найдено 280.0459.

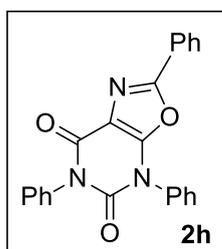
2-Метил-4,6-дифенилоксазол[5,4-*d*]пиримид-5,7(4*H*,6*H*)-дион (**2g**)



Синтез вещества **2g** осуществляли согласно выше приведенному методу А с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1b**) (0.66 ммоль, 0.202 г), ацетонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 3:1. Выход составил 0.132 г (64%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 166.2 - 167.0$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): δ 7.64 – 7.41 (м, 8H), 7.38 – 7.28 (м, 2H), 2.51 (с, 3H). ^{13}C NMR (101 МГц, CDCl_3): 156.9, 156.1, 154.3, 149.8, 135.1, 132.8, 129.8, 129.7, 129.4, 128.9, 128.6, 127.5, 112.2, 13.9. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 342.0849, найдено 342.0855.

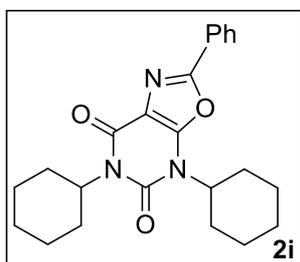
2,4,6-Трифенилоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (**2h**)



Синтез вещества **2h** осуществляли согласно приведенному выше методу В с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1b**) (0.66 ммоль, 0.202 г), бензонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 6:1. Выход составил 0.132 г (53%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 109.5 - 111.2$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): δ 8.05 – 7.90 (м, 2H), 7.67 – 7.43 (м, 11H), 7.36 (дд, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 157.0, 156.4, 154.2, 149.8, 135.1, 132.8, 131.49, 131.47, 129.9, 129.8, 129.5, 129.0, 128.7, 127.5, 126.7, 125.4, 113.6. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 404.1006, найдено 404.0995.

4,6-Дициклогексил-2-фенилоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (**2i**)



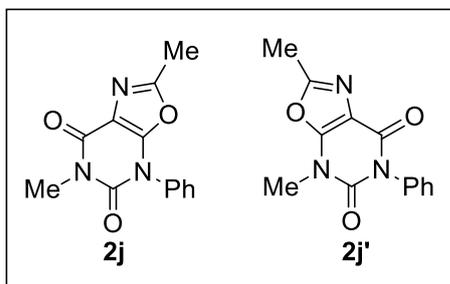
Синтез вещества **2i** осуществляли согласно приведенному выше методу В с использованием диазобарбитуровой кислоты (**1c**) (0.66 ммоль, 0.210 г), бензонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь хлороформ-этилацетат в соотношении 6:1. Выход составил 0.095 г (37%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 109.5 - 111.2$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): δ 8.11 – 8.03 (м, 2H), 7.61 – 7.47 (м, 3H), 5.03 – 4.90 (м, 1H), 4.85 – 4.74 (м, 1H), 2.59 – 2.41 (м, 2H), 2.22 – 2.10 (м, 2H), 2.05 – 1.95 (м, 4H), 1.92 – 1.79 (м, 2H), 1.74 – 1.64 (м, 4H), 1.58 – 1.30 (м, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц,

CDCl₃): δ 156.8, 156.4, 154.0, 149.5, 131.2, 129.0, 126.5, 113.6, 56.4, 54.7, 30.4, 28.5, 26.4, 26.0, 25.32, 25.30. HRMS (ESI), m/z вычислено C₂₃H₂₇N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 416.1945, найдено 416.1949.

2,6-Диметил-4-фенилоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (2j) и

2,4-Диметил-6-фенилоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дион (2j')

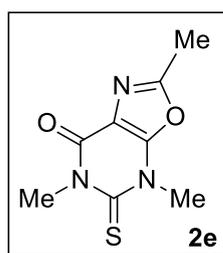


Синтез веществ **2j**, **2j'** осуществляли согласно выше приведенному методу В с использованием 5-диазо-1-метил-3-фенилбарбитуровой кислоты (**1d**) (0.99 ммоль, 0.242 г), ацетонитрила (4.5 мл) и Rh₂(esp)₂ (0.0099 ммоль, 1%, 8.7 мг). Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля, промыли дихлорметаном и растворитель

удалили при пониженном давлении. Получена смесь региоизомеров (1:0.27). Выход 0.110 г (44%), бледно-розовые кристаллы.

Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ , м.д. (J/Гц): сигналы от преобладающего изомера: δ 7.60 – 7.51 (м, 3H), 7.44 – 7.37 (м, 2H), 3.43 (с, 3H, N-CH₃), 2.44 (с 3H, 2-CH₃); сигналы от минорного изомера δ 7.51 – 7.44 (м, 3H), 7.23 – 7.18 (м, 2H), 3.57 (с, 3H, N-CH₃), 2.56 (с, 3H, 2-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): сигналы от преобладающего изомера: δ 156.7 (2-С), 156.3 (7-С), 153.8 (3а-С), 149.8 (5-С), 133.0, 129.8, 129.8, 127.5, 111.7 (7а-С), 28.7 (N-CH₃), 13.8 (2-CH₃); сигналы от минорного изомера: 156.6 (2-С), 156.1 (7-С), 155.1 (3а-С), 150.3 (5-С), 135.3, 129.4, 128.8, 128.5, 111.7 (7а-С), 30.5 (N-CH₃), 13.9 (2-CH₃). HRMS (ESI), m/z вычислено для C₁₃H₁₁N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 280.0693, получено 280.0684

2,4,6-Триметил-5-тиооксо-5,6-дигидрооксазоло[5,4-*d*]пиримидин-7(4*H*)-он (2e)



Синтез вещества **2e** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием диазо 2-тиобарбитуровой кислоты (**1e**) (0.066 ммоль, 0.120 г), ацетонитрила (3.0 мл) и Rh₂(esp)₂ (0.0066 ммоль, 1%, 5.9 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: дихлорметан. Выход 0.028 г (20%), белые кристаллы, T_{пл} = 149.2 – 150.6 °С.

Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ , м.д. (J/Гц): δ 3.93 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 2.61 (с, 3H).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 174.9, 157.2, 155.2, 154.5, 114.5, 37.2, 35.9, 14.0. HRMS (ESI), m/z вычислено для C₈H₉N₃NaO₂S [M+Na]⁺ 234.0308, найдено 234.0303.

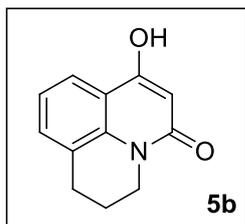
3.3. Синтезы с участием диазосоединений 3а-с и 4

3.3.1 Синтез исходных соединений 5b, 5c

К нагретому до 220 °С раствору триэтилметантрикарбоксилата (0.01 моль) в дифениловом эфире (5 мл) при постоянном перемешивании по каплям внесли 1,2,3,4-

тетрагидрохинолин (0.01 моль) в случае **5b** или *N*-метиланилин в случае **5c**. Реакционную смесь нагревали при 220 °С в течение 2 часов, после охладили до комнатной температуры и смешали с 10% раствором карбоната калия (15 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл), водную фазу подкислили концентрированной HCl до pH 1–2. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. К полученному соединению прибавили ДМСО (12 мл) и воду (0,24 мл) и перемешивали при 160 °С в течение часа. Далее реакционную смесь охладили до комнатной температуры, прибавили воду (10 мл). Выпавший осадок промыли водой (10 мл), метанолом (4 мл) и этиловым эфиром (4 мл).

1-Гидрокси-6,7-дигидропирид[3,2,1-*ij*]хинолин-3(5*H*)-он (**5b**) [77]

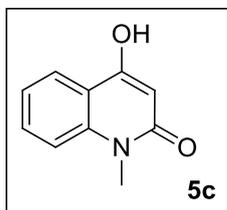


Выход вещества составил 0.64 г (46%), светло-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 293.9–295.4 °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , 80 °С), δ , м.д. (J/Γ ц): δ 10.90 (с, 1H), 7.75 – 7.71 (м, 1H), 7.37 – 7.32 (м, 1H), 7.10 (дд, $J = 8.0, 7.3$ Hz, 1H), 5.87 (с, 1H), 4.06 – 3.92 (м, 2H), 2.94 (т, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (м, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl $_3$): (101 МГц, 80°С, DMSO- d_6) δ 162.6, 161.4, 137.2, 130.6, 125.0, 121.4, 121.9, 116.3, 98.4, 41.6, 27.7, 20.9. HRMS, m/z вычислено для C $_{12}$ H $_{11}$ NNaO $_2$ [M+Na] $^+$: 224.0682, найдено 224.0689.

4-Гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-он (**5c**)



Выход вещества составил 0.36 г (34%), светло-серые кристаллы.

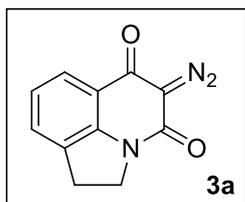
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl $_3$), δ , м.д. (J/Γ ц): δ 12.51 (с, 1H), 8.22 – 8.17 (м, 1H), 7.62 – 7.57 (м, 1H), 7.42 – 7.38 (м, 1H), 7.35 – 7.29 (м, 2H), 4.05 (с, 1H), 3.80 (с, 4H).

Спектр ЯМР ^{13}C NMR (CDCl $_3$, 101 МГц) δ 29.98, 41.06, 114.02, 122.41, 124.46, 130.76.

3.3.2 Синтез diaзосоединений 3a-3c.

Синтез diaзосоединений **3a**, **3c** осуществлялся аналогично синтезу diaзобарбитуровых кислот (3.1.2). К реакционной смеси прибавляли 4мл MeCN, реакцию проводили в течение 4-х часов.

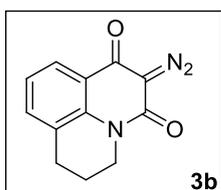
5-Dиазо-1H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4,6(2H,5H)-дион **3a**[77].



Синтез вещества **3a** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием 6-гидрокси-1H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4(2H)-она (140 мг, 0.75 ммоль), время реакции – 2 часа. Выход 125 мг (78%), светло-желтые кристаллы. $T_{пл} = 168.7–171.1$ °С(MeOH).

Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): 7.76 (дк, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (дк, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (дд, $J = 8.0, 7.3$ Hz, 1H), 4.32 – 4.23 (м, 2H), 3.37 (ддт, $J = 9.5, 7.6, 1.1$ Hz, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 176.7 (6-C), 157.4 (4-C), 144.0, 131.1, 130.3, 123.6, 122.8, 117.3, 80.3 ($\text{C}=\text{N}_2$), 46.1 (2-C), 27.3 (1-C). HRMS (ESI +ve) Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.0611, найдено для 214.0612.

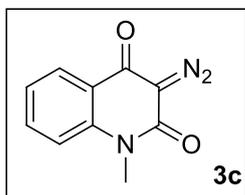
2-Диазо-6,7-дигидропирид[3,2,1-*ij*]хинолин-1,3(2*H*,5*H*)-дион (3b) [77]



Синтез вещества **3b** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием 1-гидрокси-6,7-дигидропирид[3,2,1-*ij*]хинолин-3(5*H*)-он (1.5 ммоль), азиды натрия (2.5 ммоль), 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (1.8 ммоль) и карбоната калия (4.0 ммоль). Выход составил 232 мг (68%), кристаллы светло-розового цвета, $T_{\text{пл}} = 163.1\text{--}164.8$ °C.

Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ , м.д. ($J/\text{Гц}$): 8.02 (ддт, $J = 7.9, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.41 (ддт, $J = 7.4, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.14 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (м, 2H), 3.00 – 2.92 (м, 2H), 2.13 – 2.02 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 175.7 (1-C), 158.7 (3-C), 137.9, 135.2, 125.8, 124.7, 122.5, 120.5, 79.3 ($\text{C}=\text{N}_2$), 42.1 (5-C), 28.0 (7-C), 20.3 (6-C). HRMS (ESI +ve) Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 250.0587, найдено 250.0598.

4-Диазо-2-метилизохинолин-1,3(2*H*,4*H*)-дион (3c) [82]



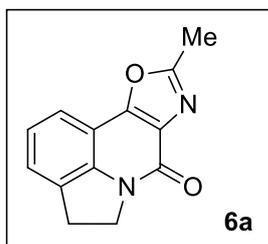
Синтез вещества **3c** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она **4c** (3.0 ммоль), азиды натрия (5.0 ммоль), 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (3.6 ммоль) и карбоната калия (8.0 ммоль). Выход составил 0.683 г (88%), белые кристаллы; $T_{\text{пл}} = 164.2\text{--}165.8$ °C.

Спектр ЯМР ^1H δ м.д. ($J/\text{Гц}$), CDCl_3 : δ 8.20 (дд, $J = 8.0, 1.7$, 1H), 7.68 (ддд, $J = 8.7, 7.3, 1.7$, 1H), 7.32 – 7.23 (м, 2H), 3.59 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 175.5 (4-C), 159.2 (2-C), 141.5, 135.2, 126.6, 123.0, 120.7, 115.0, 79.8 ($\text{C}=\text{N}_2$), 29.3 (CH_3).

3.3.3. Синтез оксазолов с участием diaзосоединений 3a и 4

Синтез соединений **6a**, **7** осуществляли аналогично методу А, описанному в пункте 3.

9-Метил-4*H*-оксазол[4,5-*c*]пиррол[3,2,1-*ij*]хинолин-7(5*H*)-он (6a)

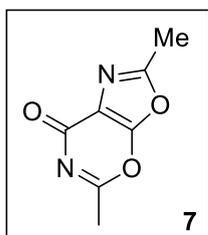


Синтез вещества **6a** проводили с использованием 4-диазо-2-метилизохинолин-1,3(2*H*,4*H*)-диона (**3a**) (0.44 ммоль, 0.100 г), ацетонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0044 ммоль, 1%, 3.3 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь

дихлорметан-ацетон в соотношении 4:1. Выход составил 0.126 г (64%), порошок серого цвета.
 $T_{пл} = 141.3-142.7\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H δ м.д. ($J/\text{Гц}$), CDCl_3 : δ 7.57 (д, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (д, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (т, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.56 – 4.44 (м, 2H), 3.48 (т, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 14.36,

2,5-Диметил-7H-оксазоло[4,5-*e*][1,3]оксазин-7-он (7)



Синтез вещества **7** осуществляли согласно выше приведенному методу с использованием диазосоединения **4** (0.49 ммоль, 0.100 г), ацетонитрила (3.0 мл) и $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.0049 ммоль, 1%, 4.8 мг). Вещество выделяли с помощью жидкостной хроматографии, элюент: смесь дихлорметан-этилацетат в соотношении 5:1. Выход составил 0.023 г (43%), белые кристаллы, $T_{пл} = 94.8 - 96.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H δ м.д. ($J/\text{Гц}$), CDCl_3 : δ 2.61 (с, 3H), 2.56 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 168.4, 163.7, 160.9, 153.8, 115.7, 21.7, 14.4. HRMS (ESI), m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 189.0271, найдено 189.0279.

Благодарности

Автор работы выражает благодарность ресурсным центры «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества» научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за полученные спектральные данные.

Автор также искренне благодарит научного руководителя Дарьина Д. В. и сотрудника лаборатории Кантина Г. П. за помощь в выполнении данной работы.

Список цитированной литературы

- [1] Ziarani, G; Aleali, F., Lashageri, N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 50895.
- [2] Welsch, M; Snyder, S; Stockwell, B; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 1.
- [3] Bruns, R. *Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 325.
- [4] Ye, F; Wang, Y; Nian, S; Wang, Y, Chen, D; Yu, S., Wang, S;. *J. Enzyme Inhib. Med.* **2015**, *30*, 961.
- [5] Wilson, M. *Chem Abs.* **2004**, 140.
- [6] Jeanmart, S; Stierl, D.I; Hoffman, T; Schaetzer, J; Pitterna, T; Gagnepain, J. *Chem. Abs.* **2015** 162.
- [7] De Coen, L; Roman, B; Movsisyan, M; Heugebaert, T; Stevens, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2148.
- [8] Senga, K; Sato, J; Nischigaki S; *Heterocycles*, **1977**, *6*, 689.
- [9] Senga, K; Sato, J; Nishigaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *6*, 765.
- [10] Senga, K; Sato, J; Shimizu, K; Nishigaki, S. *Heterocycles*, **1977**, *6*, 1919.
- [11] Kantin, G; Dar'in, D; Krasavin, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4857.
- [12] Ibata, T; Sato, R. *ChemLett.* **1978**, *7*, 129.
- [13] Heisgen, R; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- [14] Huisgen, R; Binsch, G; Ghosez, L. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2628.
- [15] Heisgen, R; Sturm, H; Binsch, G. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2864.
- [16] Komendantov, M; Novinskii, M; Bekmukhametov, R. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, *9*, 431.
- [17] Kuo, Y.-C; Aoyama, T; Shioir, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 526.
- [18] Williams, E; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1033.
- [19] Vasin, V; Fadin, M; Tarasova, I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1815.
- [20] Dworschak, H; Weygand, F; *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 302.
- [21] Blair, P; Chang, S.-J.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7123.

- [22] Doyle M., Oppenhuizen M., Elliott R., Boelkins M. 26, *Tetrahedron Lett.*, стр. 2247.
- [23] Ibata, T; Sato, R. *Chem. Lett.* **1978**, 7, 1129.
- [24] Doyle, M; Buhro, W; Davidson, J; Elliott, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3657.
- [25] Ibata, T; Sato, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2450.
- [26] Mashraqui, S; Keehn, M; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4461.
- [27] Ohno, M; Itoh, M; Ohash, Toshiaki, Shoji, E. *Synthesis.* **1993**, 793
- [28] Konopelski, J; Hottenroth, J; Oltra, H; Veliz, E; Yang, Z.-C. *SynLett*, **1996**, 603.
- [29] Kim, K; Kimball, D; Mistra, R; Rawlins, D; Webster, K et. al. *J. Med. Chem*, **2002**, 45, 3905.
- [30] Zhao, Q; Liu, S; Li, Y; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 2849.
- [31] Kumaraswamy, G; Gangadhar, M. *ChemSelect.* **2019**, 4, 8973.
- [32] Alonso, M; Jano, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, 17, 721.
- [33] Bendedouche, C; Benhaoua, H. *J. of Chem. Research.* **2012**, 149.
- [34] Huang, Z; Jia, S; Wang, C; Tokunaga, E; Sumii, Y; Shibata, N. ., *J. Fluor. Chem.* **2017**, 198, 61.
- [35] Nagaraju, A; Sandeep, K; Swamy, K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2238.
- [36] Connel, R; Scavo, F; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 47, 5559.
- [37] Connel, R; Tebbe, M; Gangloff, A; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 5445.
- [38] Connel, R; Tebbe, M; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 17.
- [39] Shi, G; Xu, Y. *J. Chem. Commun.* **1989**, 607.
- [40] Shi, G; Xu, Y; Xu, M; *J. of Fluor. Chem.* **1991**, 52, 149.
- [41] Doyle, K; Moody, C. *Tetrahedron.* **1994**, 50, 3761.
- [42] Yoo, S.-K; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2159.
- [43] Fukushima, K; Ibata, T. *Heterocycles.* **1995**, 40, 148.
- [44] Fukushima, K; Lu, Y.-Q; Ibata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 3289.
- [45] Wang, Y; Zhu, S. *J. of Fluor. Chem.* **2000**, 103, 139.

- [46] Iso, Y; Shindo, H; Hamana H. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 5353.
- [47] Ducept, P; Marsden, S. *SynLett*. **2000**, *5*, 692.
- [48] Gong, D; Zhang, L; Yuan, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3259.
- [49] Kallstrom, K; Hedberg, C; Brandt, P; Bayer, A; Andersson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *134*, 14308.
- [50] Brehu, L.; Fernandes, A.-C.; Lavergne, O. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1437.
- [51] Clemenson, I.; Ganem, B. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 8665.
- [52] Lu, L.; Lu, P.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 676.
- [53] Fan, C.; He, X.; Zuo, Y.; Shang, Y. *Synth. Commun.* **2018**, *3*.
- [54] Sakharov, P.; Novikov, M.; Khlebnikov, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8304.
- [55] Collins, L.; Gactel, M.; Neese, F.; Furstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13042.
- [56] Bhat, A.; Alavi, S.; Grover, H. *Org. Lett.* **2020**.
- [57] Lonzi, G.; Lopez, L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1948.
- [58] Flores, J.; Pal, K.; Carrol, M.; Pink, M.; Karty, J.; Caulton, G. *Organometallics*. **2014**, *33*, 1544.
- [59] Loy, N.; Choi, S.; Kim, S.; Park, C.-M. *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 7317.
- [60] Alt, M.; Maas, G. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 7435.
- [61] Xu, X.; Zavalij, P.; Hu, W.; Doyle, M. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 11522.
- [62] Bagley, M.; Buck, R.; Hind, S.; Moody C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1998**, *1*, 591.
- [63] Davies, J.; Kane, P.; Moody, C. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 3967.
- [64] Shi, B.; Blake, A.; Lewis, W.; Campbell, I.; Judkins, B.; Moody, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 152.
- [65] Ibata, T.; Sato, R. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1979**, *52*, 3597.
- [66] Franchetti, P.; Messini, L.; Cappelacci, L.; Grifantine, M. ., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. **1993**, *12*, 359.
- [67] Doyle, K.; Moody, C. *Synthesis*. **1994**, 1021.

- [68] Wolbers, P.; Misske, A.; Hoffman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4527.
- [69] Wang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1161.
- [70] Barcelo, M.; Ravina, E.; Varela, M.; Brea, J.; Loza, M.; Masaguer, C. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1194.
- [71] Karageorgis, G.; Dow, M.; Aimon, A.; Warriner, S.; Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13538.
- [72] Wang, X.; Lee, Y.-R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 1735.
- [73] Magar, K.; Yong, R.-L.; Kim, S. *Mol. Divers.* **2013**, *17*, 679.
- [74] Best, D.; Burns, D. J.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7410.
- [75] Coffey, K.; Murphy, G. *SynLett.* **2015**, *26*, 1003.
- [76] Hunter, A.; Schlitzer, S.; Stevens, J.; Almutwalii, B.; Sharma, I. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2744.
- [77] Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. *Chem. Commun.* **2019**, *5*, 5239.
- [78] Kantin, G.; Dar'in, D.; Krasavin, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4857.
- [79] Kokel, B.; Viehe, H. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 754.
- [80] Ingle, V. N. et al. *Intern. J. Pharm. Tech. Res.* **2009**, *1*, 605.
- [81] Xia, G. et al. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2409.
- [82] Shrestha, R.; Lee, G. J.; Lee, Y. R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 63782.