

Санкт-Петербургский государственный университет

ИНЮТИНА Анна Константиновна

Выпускная квалификационная работа

***[2+5]-Циклоприсоединение 2-арилиден-3-дiazосуцинимидов к нитрилам —
новый путь к конденсированным азепинам***

Уровень образования: магистратура

Направление *04.04.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *ВМ.5512.2019 «Химия»*

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

Рецензент: научный сотрудник,
ФГАОУ ВО «Уральский
федеральный университет
имени первого Президента
России Б.Н.Ельцина», к.х.н.
Халымбаджа Игорь Алексеевич

Санкт-Петербург
2021

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
1 Обзор литературы.....	8
1.1 Формальное [3+2]-циклоприсоединение диазокарбонильных соединений и нитрилов, приводящее к оксазолам.....	8
1.2 Механизм образования оксазолов.....	15
1.3 Реакции диазокарбонильных соединений с нитрилами, приводящие не к оксазолам	17
Заключение	23
2 Экспериментальная часть	24
2.1 Синтез исходных соединений.....	24
2.1.1 Синтез (<i>E</i>)-3-арилиден-4-дiazопирролидин-2,5-дионов.....	25
2.2 Синтез бензазепинов 2 и малеимидконденсированных инданов 75.....	25
2.3 Реакция с метилцианоацетатом	33
2.4 Встречный синтез соединения 76.....	34
2.5 Восстановление бензазепинов 2	34
3 Обсуждение результатов.....	36
3.1 Синтез исходных diaзосоединений	36
3.2 Определение оптимальных условий проведения реакции	39
3.3 Получение продуктов взаимодействия diaзосоединений с нитрилами и определение границ применимости метода	40
3.4 Обсуждение возможного механизма реакции	45
3.5 Исследование возможных путей постмодификации полученных продуктов	47
Выводы	48

Благодарности.....	49
Список литературы.....	50
Приложения	58

Список сокращений и условных обозначений

Alk – алкил

Ar – арил

DCM – дихлорметан

EWG – электроноакцепторная группа

Hal – галогенид

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

IPr – 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден

MeCN – ацетонитрил

NsN₃ – 4-нитрофенилсульфонилазид

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

OPiv – пивалат

OTf – трифлат

Pd/C – палладий на активированном угле

pfb – перфторбутират

reflux – кипячение с обратным холодильником

Rh₂(oct)₄ – октаноат родия

r. t. – комнатная температура

TolH – толуол

KCCB – константа спин-спинового взаимодействия

мол.% – мольный процент

т. пл. – температура плавления

ТСХ – тонкослойная хроматография

экв. – эквивалент

Введение

2-Арилиден-3-дiazосукцинимиды ((*E*)-3-арилиден-4-дiazопирролидин-2,5-дионы) **1** представляют собой практически неисследованный класс винилдiazокарбонильных соединений, обладающих большим синтетическим потенциалом и интригующими химическими свойствами. Впервые об этом классе и его взаимодействии с циклическими дисульфидами сообщила группа М. Хамагучи (M. Hamaguchi) в 1998 году [1]. К сожалению, данная работа не получила дальнейшего развития, и новых сведений о реакционной способности этих соединений не появлялось вплоть до 2020 года, когда Д. Лаха (D. Laha) и Р. Г. Бхат (R. G. Bhat) сообщили о получении диастеремерно чистых спироциклических оксиранов в результате реакции рассматриваемых diaзогетероциклических соединений **1** и альдегидов при катализе гексафторантимонатом серебра (Схема 1, а) [2]. К этому времени в нашей научной группе уже был разработан простой и эффективный способ получения данных diaзосоединений, и в течение второго полугодия 2020 года были изучены характерные для diaзокарбонильных соединений реакции формального внедрения в связи X–H (X = R'S, R'O, R'COO, R'NH) (Схема 1, b) [3]. Наряду с этим соединения **1** продемонстрировали и довольно редкие свойства, в частности, образование спиропирановых производных при взаимодействии с тетрагидрофураном (формальное внедрение в связь C–O) в присутствии эспиноата родия (Rh₂(esp)₂) (Схема 1, c) [4].

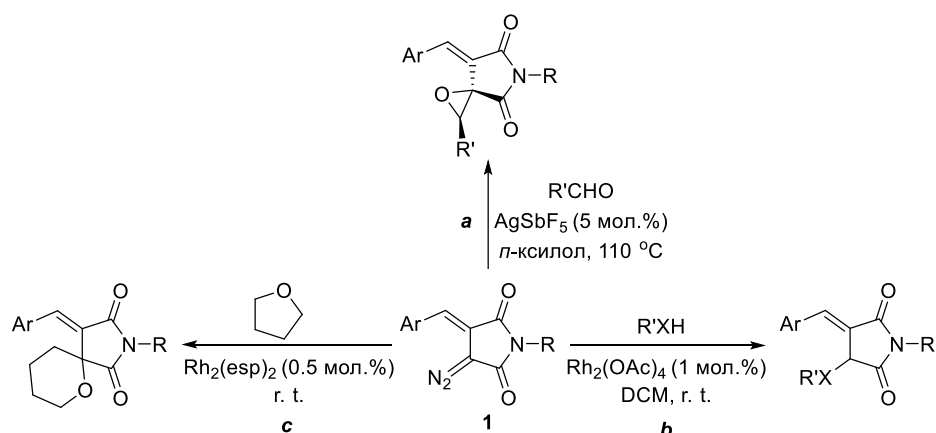


Схема 1. Ранее изученные реакции (*E*)-3-арилиден-4-дiazопирролидин-2,5-дионов

В продолжение исследования профиля реакционной способности 2-арилиден-3-diazосукцинимидов входило изучение взаимодействия этих соединений с нитрилами. Как

можно видеть из литературных данных, реакции диазочарбонильных соединений с нитрилами представляют собой довольно характерные и хорошо изученные превращения диазосубстратов, в большинстве случаев приводящие к получению соответствующих 1,3-оксазолов. При использовании в этой реакции гетероциклических диазосоединений можно ожидать образования гетероаннелированных оксазолов (Схема 2). Однако, к нашему удивлению, вместо ожидаемых продуктов были получены соединения, содержащие бензазепиновый каркас **2**.

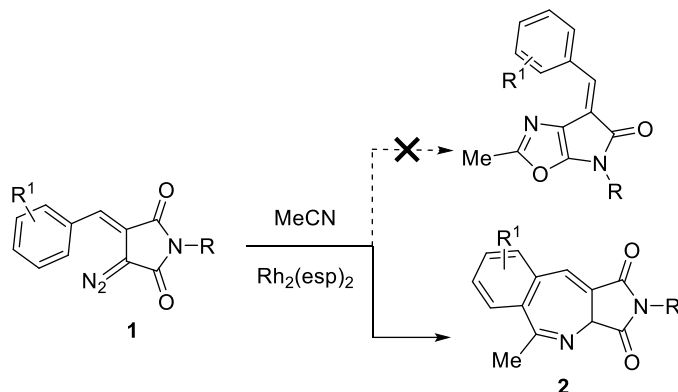


Схема 2. Необычный результат взаимодействия с нитрилами

Стоит отметить, что бензазепины являются привилегированными структурными мотивами [5] и широко распространены среди природных и синтетических биологически активных соединений (Рисунок 1) [6].

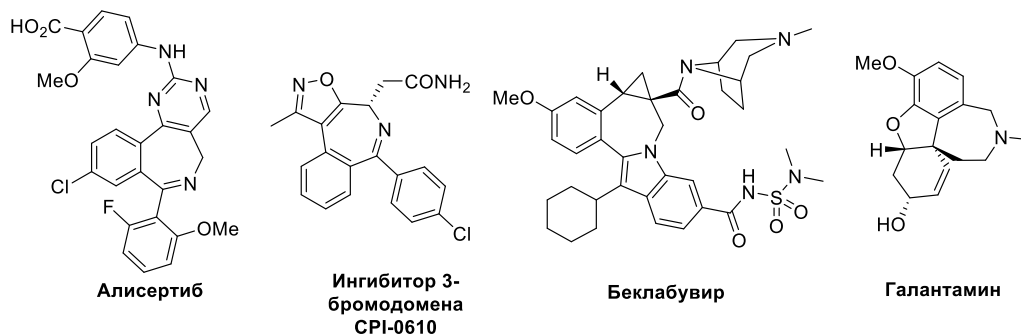


Рисунок 1. Биологически активные производные бензазепинов

Иллюстративными примерами являются ингибитор киназы Aurora A алисертиб [7], ингибитор 3-бромодомена CPI-0610 [8], лекарственный препарат для лечения гепатита С беклабувир [9] и естественный ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин [10], одобренный для лечения болезни Альцгеймера и других когнитивных расстройств

Поэтому результаты этого исследования могут представлять интерес не только для развития методологии органического синтеза, но и для медицинской химии.

Таким образом, **целью** данной работы является изучение взаимодействия (*E*)-3-арилиден-4- diazопирролидин-2,5-дионов с нитрилами и разработка на его основе нового метода синтеза производных бензазепинов.

1 Обзор литературы

Химические свойства диазокарбонильных соединений невероятно разнообразны. [11]. Наличие функциональных групп в диазосоединениях, а также строение углеродного скелета дополнительно обогащают это разнообразие. Так, например, циклические диазокарбонильные соединения являются удобными прекурсорами спироциклических производных [12], а винил-сопряженные диазосоединения демонстрируют уникальный профиль реакционной способности в рамках своей группы [13].

Многообразие химических превращений диазокарбонильных соединений нашло отражение в реакциях с нитрилами. Безусловно, наиболее изученным и распространенным остается формальное [3+2]-циклоприсоединение, приводящее к 1,3-оксазолам (оксазолам). Однако, с развитием методов получения диазосоединений и появлением новых катализаторов открываются новые возможности применения обсуждаемой реакции. Ниже будет кратко рассмотрена история изучения взаимодействия диазокарбонильных соединений с нитрилами, современное состояние методологии получения оксазолов и, наконец, описаны реакции диазокарбонильных соединений с нитрилами, приводящие к иным продуктам.

1.1 Формальное [3+2]-циклоприсоединение диазокарбонильных соединений и нитрилов, приводящее к оксазолам

Впервые сведения о получении оксазолов **3** из диазокарбонильных соединений **4** были опубликованы Р. Хьюзеном (R. Huisgen) и соавторами в 1961 году [14]. Реакция промотировалась нагреванием и проводилась в бензонитриле, выступающем одновременно и в роли растворителя, и в роли реагента (Схема 3).

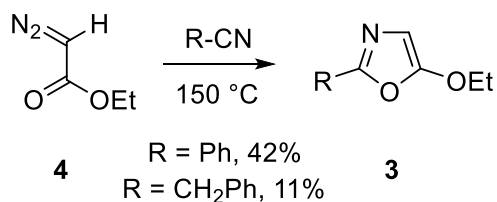


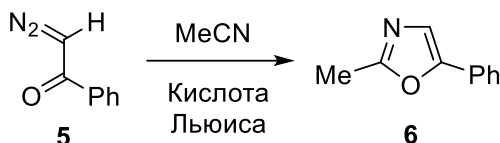
Схема 3. Один из первых синтезов оксазолов из диазокарбонильных соединений

Необходимость использования значительного избытка нитрила до сих пор остается основным недостатком данного подхода к синтезу оксазолов.

В последующие годы этой же научной группой была исследована возможность проведения данной реакции в условиях фотолиза. Однако, выходы оксазолов не превышали 40%, в некоторых случаях ожидаемые продукты не были получены [15].

Роль кислот Льюиса в образовании оксазолов из диазокарбонильных соединений и нитрилов изучалась независимо группой М. Дойля (M. Doyle). Они впервые сообщили об использовании хлорида алюминия в качестве катализатора разложения диазокетон **5**. Выходы соответствующих оксазолов **6** составляли от 51 до 96% [16]. В более подробном исследовании ряд кислот Льюиса был расширен и протестирован на каталитическую активность: наиболее высокие выходы целевых оксазолов были достигнуты при использовании эфирата трехфтористого бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) и пентафторида сурьмы (Таблица 1. Исследование каталитической активности кислот Льюиса [17]).

Таблица 1. Исследование каталитической активности кислот Льюиса



Кислота Льюиса	Выход, %
AlCl_3	91
SnCl_4	41
TiF_4	99
FeCl_3	76
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	99
SbF_5	99

Эфират трехфтористого бора был впервые использован в качестве катализатора разложения диазоацетамидов **7** в присутствии нитрилов группой Т. Ибаты (T. Ibata) [18]. Однако реакция оказалась низкоселективной, и выход оксазола **8** составил всего лишь 4%. В ходе побочных процессов образовывались производные миндальной кислоты **9** и α -(*n*-нитрофенил)глицина **10** (Схема 4).

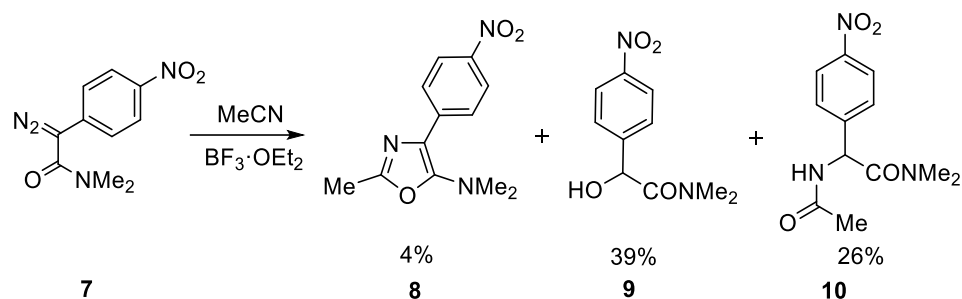


Схема 4. Разложение диазоацетамидов в присутствии нитрилов и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Современные исследования в области катализа кислотами Льюиса нацелены на поиск новых, более активных и селективных катализаторов. Так, Г. Кумарасвами (G. Kumaraswamy) и М. Гангадхар (M. Gangadhar) исследовали возможность применения трис(пентафторфенил)борана для получения полизамещенных оксазолов **10**. Авторами было обнаружено, что предложенные ими условия совместимы со многими функциональными группами, включая алкильные (Alk), арильные (Ar), аллилокси и алкил(арил)окси, а также позволяют использовать меньший (пятикратный) избыток нитрила. Предполагаемый механизм реакции включает активацию диазокарбонильного соединения **11** бораном с образованием соли алкенилдиазония **12**, которая далее подвергается атаке нитрилом, за которой следует экструзия молекулы N_2 и образование илида **13**. Циклизация последнего интермедиата приводит к оксазолу (Схема 5) [19].

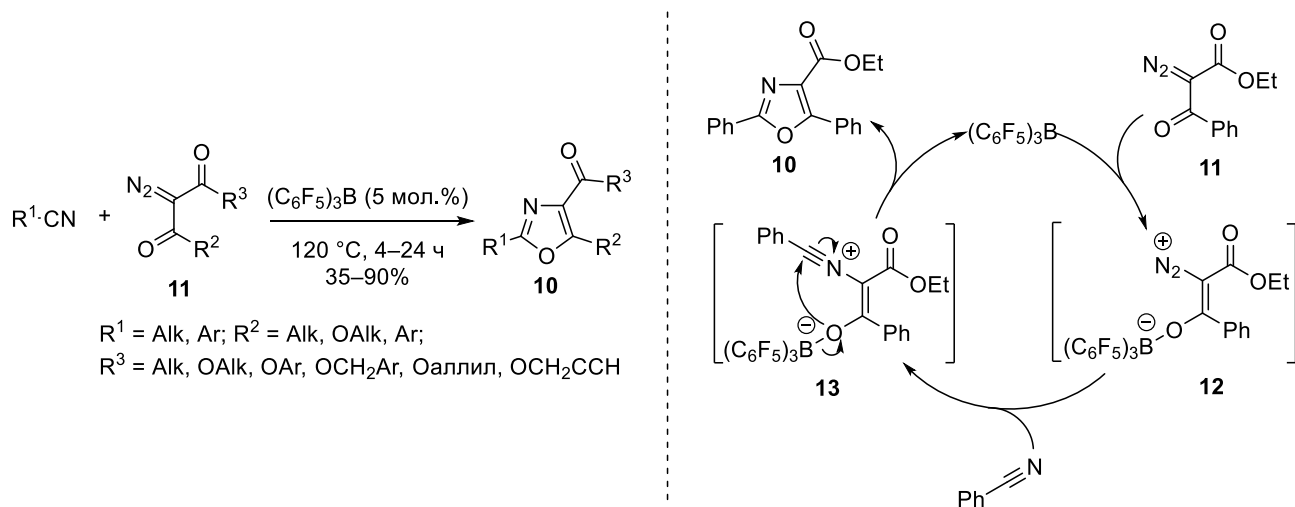


Схема 5. Использование трис(пентафторфенил)борана в качестве кислоты Льюиса

Стоит отметить, что помимо кислот Льюиса катализаторами могут выступать и кислоты Брэнстеда. Впервые об образовании оксазолов под действием трифторметансульфоновой сообщила группа под руководством Г. Холта (G. Holt) в 1979 году [20]. Однако, эти соединения не были выделены в индивидуальном виде, так как в условиях реакции они быстро превращались в соответствующие четвертичные оксазолиевые соли. Катализ кислотами Брэнстеда не получил широкого распространения в рассматриваемой методологии получения оксазолов, по всей видимости, по причине низких выходов целевых оксазолов в связи с многочисленными побочными процессами.

Одна из немногочисленных работ в этой области была опубликована в 2020 году. П. Лю (P. Lu) с коллегами сообщили об образовании производных оксазолов **14** путем формального [3+2]-циклоприсоединения 4-дiazоизохинолин-3-онов **15** и бензонитрилов под действием трифторметансульфоновой кислоты (TfOH) [21]. Была продемонстрирована возможность участия в реакции субстратов с большим разнообразием периферических заместителей. Выходы соответствующих продуктов находились в диапазоне от низких до очень хороших (Схема 6).

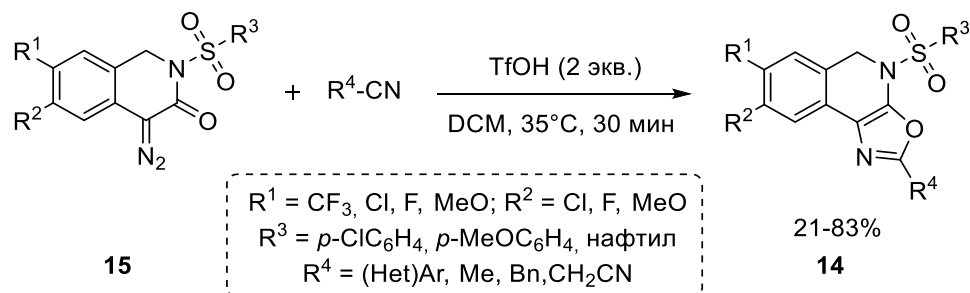


Схема 6. Использование TfOH в качестве катализатора

Параллельно с изучением обозначенных выше подходов к катализу реакции diaзокарбонильных соединений с нитрилами было обнаружено, что эта реакция успешно катализируются соединениями меди [22-24]. Позднее было выяснено, что помимо соединений меди для получения оксазолов могут использоваться соли вольфрама [25] и палладия [26], а также комплексы рутения [27].

Исследование возможностей металлокатализа в рассматриваемой реакции продолжается и сегодня. В 2016 году группа К.-М. Парка (С.-М. Park) разработала

эффективный метод синтеза полизамещенных оксазолов **16** с помощью катализируемой комплексом золота реакции формального циклоприсоединения оксимов α -диазо- β -кетоефиров **17** и нитрилов [28]. Реакция допускает использование широкого набора заместителей в исходных соединениях, выходы оксазолов составляют 70-95% (Схема 7). Авторы считают, что образование оксазольного цикла происходит в цвиттерионном интермедиате (илиде) **18**. Интересно, что циклизация происходит селективно по карбонильной группе, чему способствует Z-конфигурация двойной связи C=N.

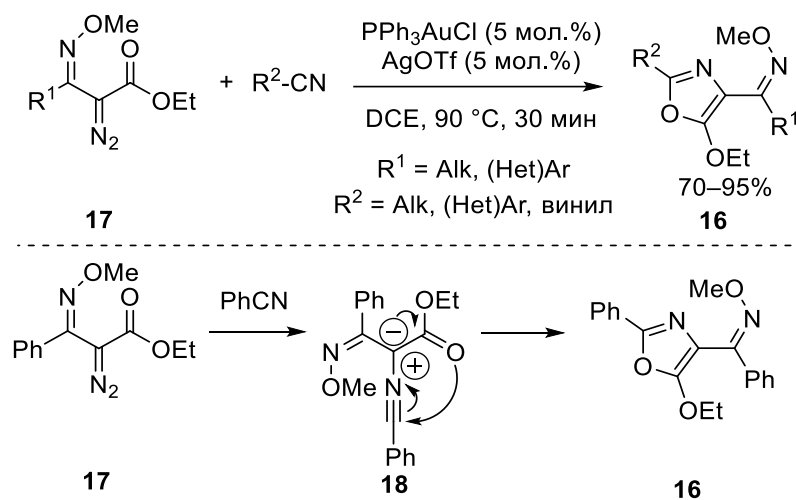


Схема 7. Катализ комплексом золота

Несмотря на всё разнообразие доступных металлсодержащих катализаторов, соединения родия еще на заре развития диазохимии зарекомендовали себя в качестве высокоэффективных и селективных катализаторов разложения диазосоединений [29-31]. Введение солей и комплексов родия в качестве катализаторов в рассматриваемую реакцию ознаменовало новый этап в развитии методологии получения оксазолов из диазокарбонильных соединений, главным образом благодаря значительному расширению круга возможных субстратов [32-34].

Одним из ярких и исчерпывающих примеров является работа К. Дж. Муди (С. J. Moody), опубликованная в 1994 году и посвященная синтезу полизамещенных оксазолов **19** [35]. Широкое разнообразие конечных продуктов было достигнуто благодаря варьированию сразу двух заместителей: и в диазосоединении **20** (R^2), и в нитриле (R^1). В частности, в качестве заместителя R^2 выступали сульфонильная, нитрильная и, впервые,

фосфонатная группы. Ряд нитрилов был пополнен гетероциклическими и различно замещенными арильными производными (Схема 8).

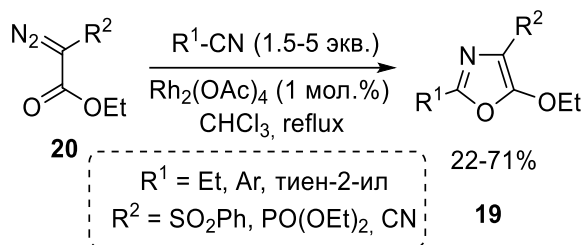


Схема 8. Использование ацетата родия в качестве катализатора

В настоящее время круг возможных диазосубстратов продолжает расширяться. Так, в рамках исследования химических свойств 2-диазоацетил-2*H*-азиринов **21** группа профессора А. Ф. Хлебникова продемонстрировала применимость данных соединений для получения азириноксазолов **22** (Схема 9). В качестве катализатора использовался октаноат родия. Выходы продуктов варьируются в диапазоне 36-77% [36].

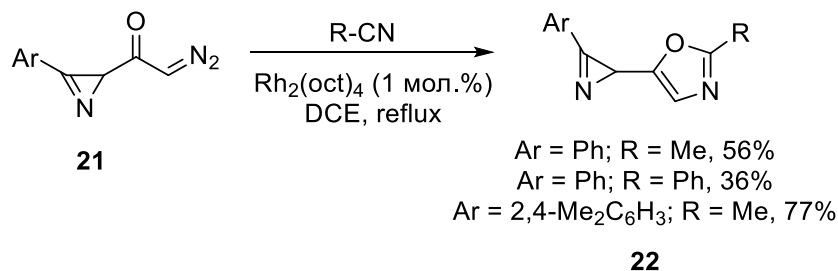


Схема 9. Получение оксазолов из 2-диазоацетил-2*H*-азиринов

В 2018 году К. Фан (X. Fan) и соавторы сообщили о синтезе 6,7-дигидробензо[*d*]оксазол-4-онов **23** с помощью реакции циклических диазодикетон **24** и нитрилов в присутствии ацетата родия. Наилучшие выходы были достигнуты в случае использования незамещенных диазосубстратов (Схема 10) [37].

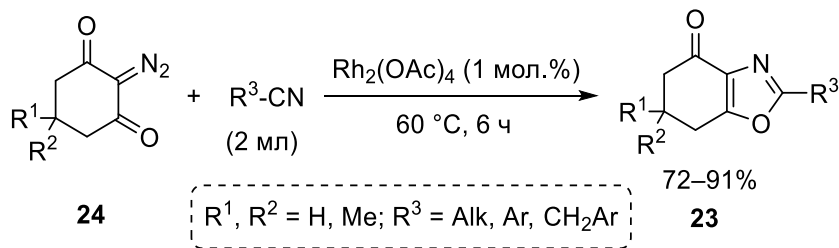


Схема 10. Получение конденсированных оксазолов из циклических диазодикетон

В 2018 году сотрудники нашей научной группы синтезировали оксазоло[5,4-*c*]изохинолин-5(4*H*)-оны **25** путем формального циклоприсоединения нитрилов к диазогетерофталимидам **26** (Схема 11). Для разложения данных диазосоединений успешно использовался ацетат родия в условиях микроволнового облучения. Реакция показала высокую толерантность к функциональным группам в исходных соединениях, давая низкие выходы только в случае наличия олефиновых, бензильных групп и стерически затрудненных нитрилов. Стоит отметить, что полученные соединения представляют особый интерес для медицинской химии [38].

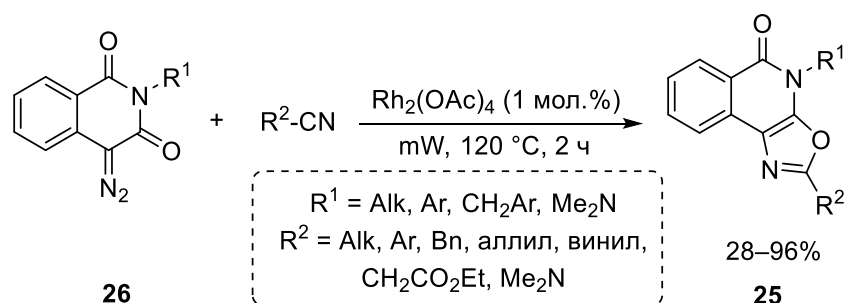


Схема 11. Получение конденсированных оксазолов из диазогетерофталимидов

Родственные диазоглутаконимиды **27**, как было показано позднее, под действием эспиноата родия в присутствии нитрилов также образуют оксазольные производные **28** с выходами от 32 до 70% (Схема 12) [39].

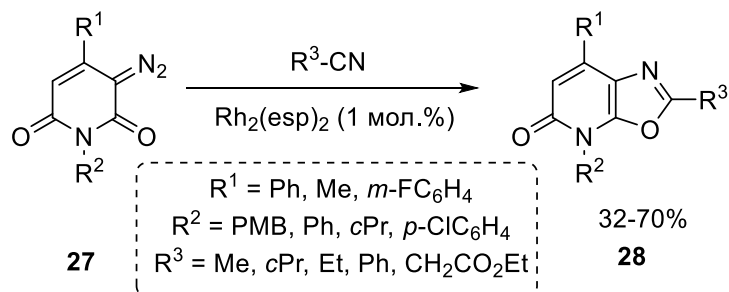


Схема 12. Получение оксазоло[5,4-*b*]пиримидин-5-онов

Дальнейшее развитие данного метода синтеза конденсированных оксазолов получил в реакции производных диазобарбитуровой кислоты **29** с нитрилами [40]. Разнообразно замещенные оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионы **30** были получены с выходами от умеренных до хороших. К сожалению, использование моно-*N*-замещенных

дiazобарбитуровых кислот препятствовало получению желаемых продуктов, а несимметрично замещенные diaзобарбитуровые кислоты приводили к смеси региоизомеров. Введение в данную реакцию diaзокислоты Мельдрума **31** привело к образованию иного продукта — оксазоло[4,5-*e*]оксазинона **32**. Механизм этого превращения включает образование промежуточного ацилкетена **33**, который далее вступает в [4+2]-циклоприсоединение с молекулой ацетонитрила (Схема 13).

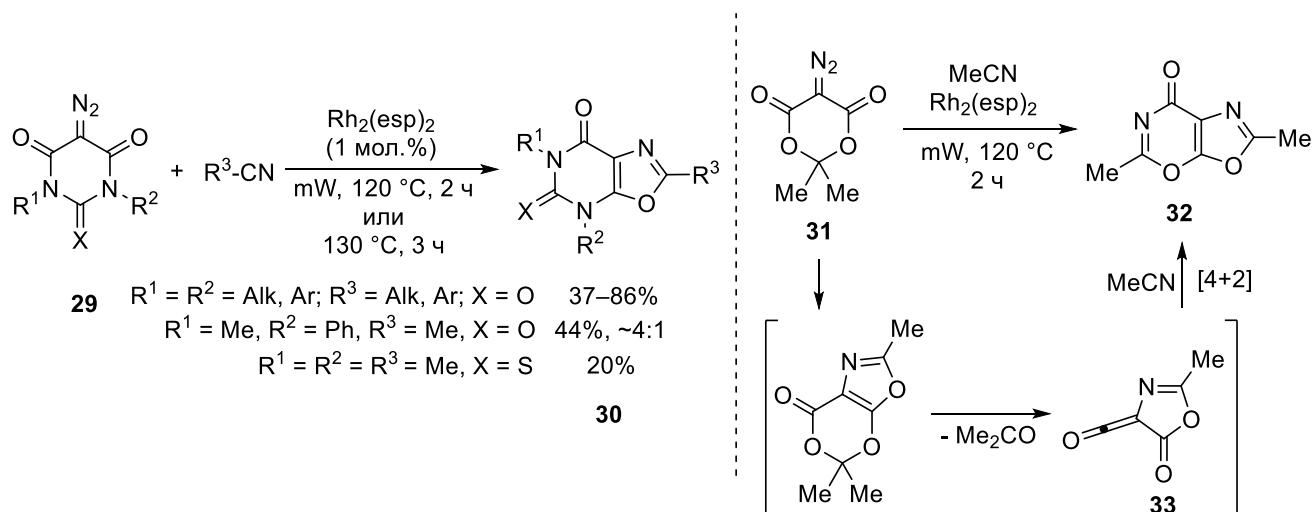


Схема 13. Получение оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-5,7-дионов

1.2 Механизм образования оксазолов

Продолжительная история исследования взаимодействия diaзосоединений с нитрилами подготовила благодатную почву для механистических исследований. Считается, что образование оксазолов может протекать по двум возможным путям: 1,3-диполярное циклоприсоединение свободного кетокарбена **34** к нитрилу (Путь А) или как образование и последующая 1,5-циклизация нитрил-илида **35** (Путь В) (формальное [3+2]-циклоприсоединение).

Образование свободного кетокарбена обычно ассоциируют с термическими и фотохимическими условиями промотирования (Путь А). Реакции, катализируемые кислотами Льюиса и переходными металлами, как правило, описывают через образование промежуточного нитрил-илида [41]. Природа каталитических свойств катализаторов на основе переходных металлов может быть объяснена как их льюисовской кислотностью, так и их способностью образовывать электрофильные интермедиаты —

металлокарбеноиды [42]. Например, известно, что нитрилы образуют комплексы со свободными осевыми координационными центрами в карбоксилатах родия(II), о чем свидетельствует изменение цвета при добавлении нитрила к раствору ацетата родия(II) и рентгеноструктурный анализ данных комплексов [43]. На следующих стадиях рассматриваемой реакции комплекс катализирует разложение диазокарбонильного соединения с экструзией молекулы азота, образуя металлокарбеноид, и затем, присоединяя молекулу нитрила — нитрил-илид (Схема 14).

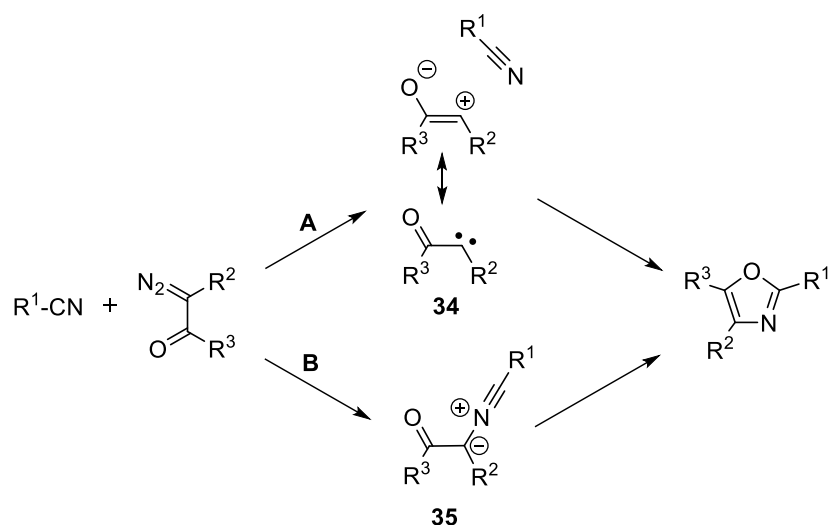


Схема 14. Возможные пути образования оксазолов из диазокарбонильных соединений

Стоит отметить, что производные оксазолов, проявляя широкий спектр биологической активности, нашли свое применение в медицинской практике в качестве противовоспалительных, антибактериальных, противоопухолевых, противогрибковых, противовирусных и антигипергликемических средств [44]. Оксазольные алкалоиды, в число которых входят макролиды, циклические и ациклические пептиды, сидерофоры и малые молекулы также представляют интерес для медицинской химии [45].

1.3 Реакции диазочарбонильных соединений с нитрилами, приводящие не к оксазолам

Несмотря на то, что оксазолы — наиболее распространенный результат взаимодействия диазочарбонильных соединений с нитрилами, известны примеры получения и других гетероциклов.

Так, в 2013 году Г. Лонзи (G. Lonzi) и Л. А. Лопез (L. A. López) сообщили об использовании катализаторов на основе золота **36** в реакции винилдиазосоединений **37** и нитрилов. Таким образом из диазосубстратов и нитрилов были получены функционализированные пирролы **38** с выходами от умеренных до высоких (Схема 15). Помимо особых химических свойств винил-сопряженных диазосоединений полученный результат обуславливается природой катализатора — комплексы золота способствуют образованию стабильных аллильных катионов **39**. С родиевыми катализаторами пирролы не были получены. Также важную роль играют заместители в диазо-соединении — наличие электроноакцепторных групп (EWG) при двойной связи дестабилизирует промежуточный аллильный катион и приводит к образованию оксазолов [46].

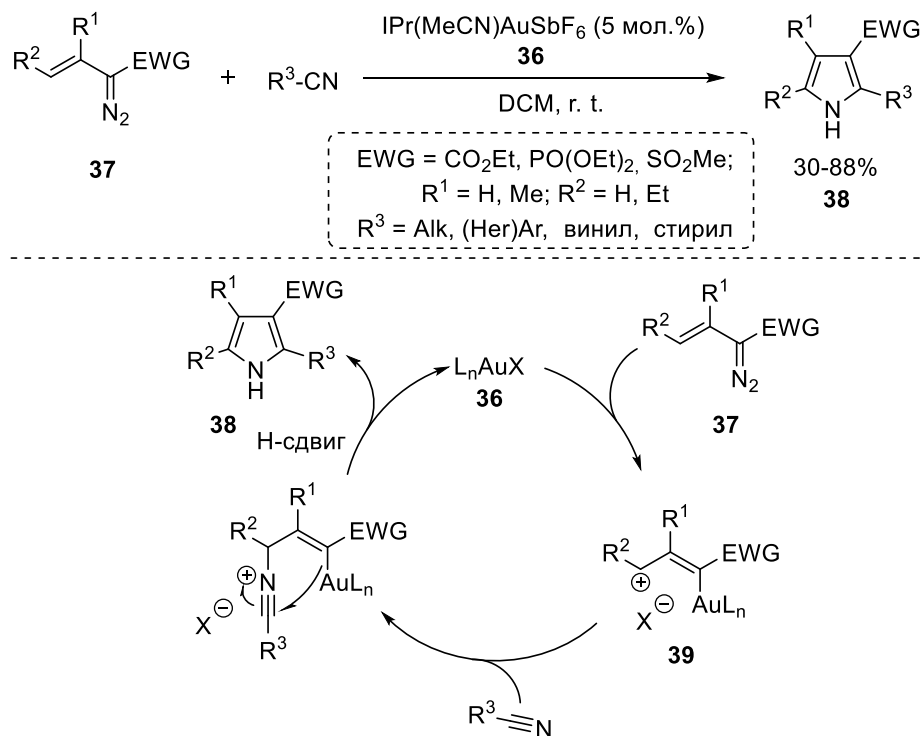


Схема 15. Получение функционализированных пирролов

Интересным является способ получения 4-аминопиразолов **40**, так как в данном случае диазо-группа исходного диазосубстрата не подвергается экструзии (в отличие от большинства рассмотренных ранее примеров), а входит в состав молекулы продукта. Под действием этоксида натрия нитрил **41** депротонируется и атакует терминальный атом азота диазогруппы этилдиазоацетата **42**. Далее происходит циклизация с участием нитрильной группы, и, после изомеризации, образуется целевой пиразол. Выходы продуктов находятся в диапазоне от 40 до 77%. Данная реакция была использована для синтеза производных пиразолопирролизинов — перспективных противораковых средств (Схема 16) [47].

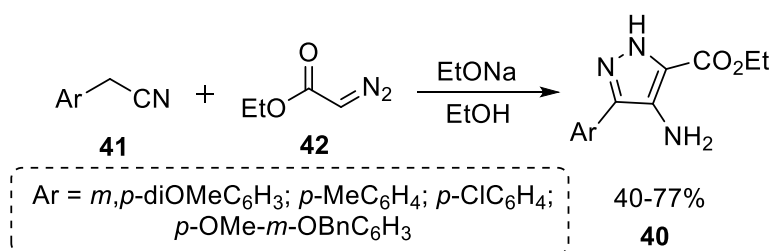


Схема 16. Получение 4-аминопиразолов

К. Моханан (К. Mohanan) и сотрудники описали применение многокомпонентной реакции альдегидов **43**, реактива Охиры-Бестмана **44** и производных циануксусных кислот **45** для синтеза фосфонилпиразолов **46** (Схема 17). Механизм включает конденсацию Кневенагеля альдегида и производного циануксусной кислоты с образованием *in situ* полизамещенного аналога акрилонитрила **47**, который далее участвует в 1,3-диполярном циклоприсоединении с депротонированным реагентом Охиры-Бестмана. Фосфонилпиразолы **46** получают по данной методике с очень хорошими и отличными выходами — 73-95% [48].

О синтезе имидазолов **48** из диазокарбонильных соединений и нитрилов сообщили Б. К. Куруба (В. К. Kuruba) с коллегами в 2016 году. Особенностью методики является использование α -диазооксимовых эфиров **49**, образующих в присутствии катализатора трифлата меди(II) иминокарбеноиды **50** (Схема 18). Образовавшийся карбеноид подвергается атаке нитрила и образует нитрил-илид **51**. Этот илид затем вступает во

внутримолекулярную циклизацию по атому азота имино-группы с образованием конечного продукта.

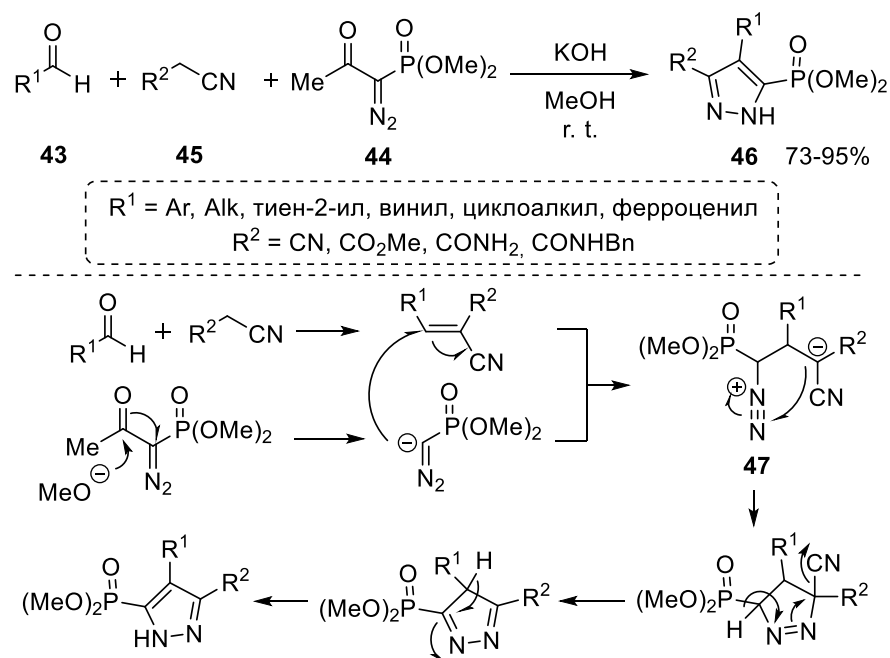


Схема 17. Получение фосфонилпиразолов

Возможно, такая хемоселективность обусловлена стабильностью образующегося в случае катализа трифлатом меди(II) нитрил-илида **51**: в данном интермедиате успевают произойти перераспределение электронной плотности, становится возможной структура с нуклеофильным центром на атоме азота.

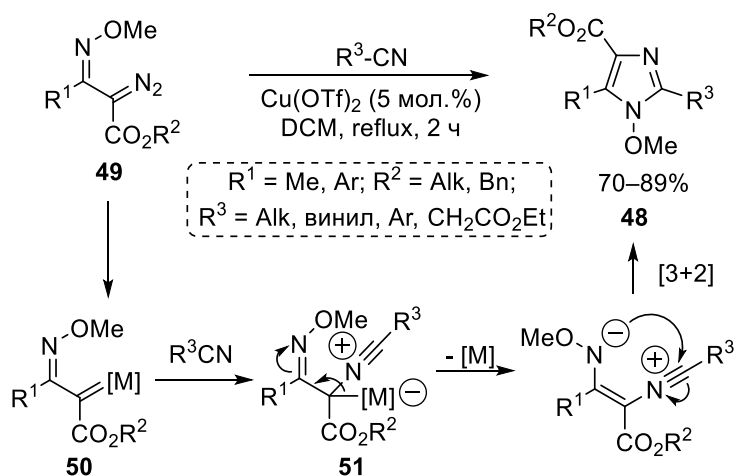


Схема 18. Получение N-метоксиимидазолов

Разработанная методика удобна для получения полностью замещенных *N*-метоксиимидазолов **48**, реакция успешно протекает с широким диапазоном нитрилов, как алифатических, так и ароматических [49].

Еще один тип гетероциклов, который может быть получен с участием диазокарбонильных соединений и нитрилов — 1,2,4-триазолы **52**. Группой К. Вана (X. Wan) была предложен подход на основе многокомпонентной реакции с участием арилдiazониевых солей **53**, диазоэфиров **54** и нитрилов **55** (Схема 19). На основании предварительных механистических исследований и DFT-расчетов авторы предлагают следующий механизм реакции: нитрил атакует медный карбеноид с образованием промежуточного нитрил-илида, который затем подвергается высокорегиселективному [3+2]-циклоприсоединению с diaзониевой солью **53**. Последующая изомеризация приводит к конечным продуктам **52** с выходами от умеренных до очень хороших [50].

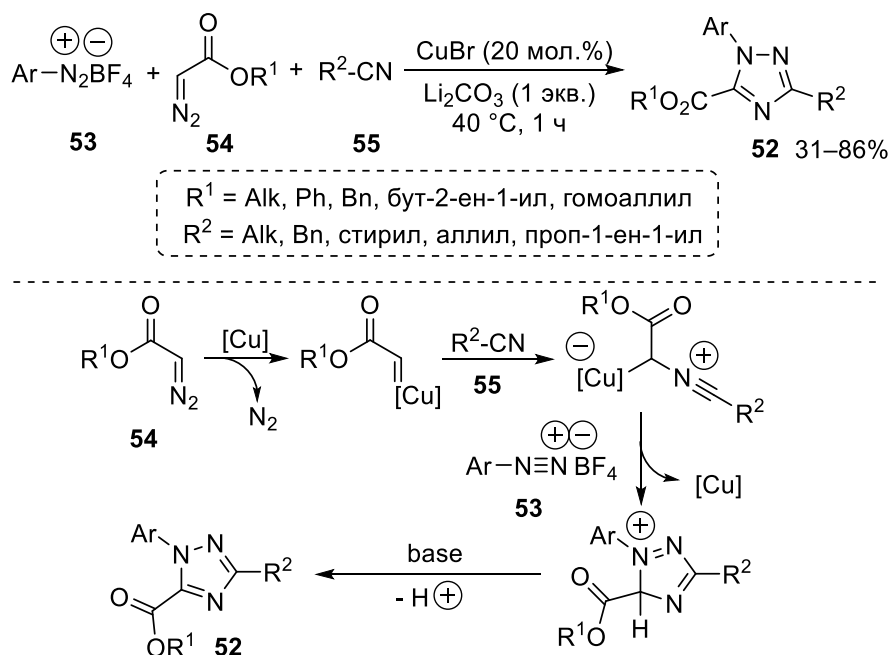


Схема 19. Получение 1,2,4-триазолов

Наличие серы в исходном diaзосоединении открывает путь к синтезу серосодержащих гетероциклов. Так, Ю. Ю. Медведевым и соавторами был разработан подход к синтезу полизамещенных тиофен-2-карбоксилатов **57** и тиофен-3-иламиномалонатов **58** на основе Rh(II)-катализируемой домино-реакции ациклических diaзоэфиров **59** с α -цианотиоацетамидами **60** (Схема 20).

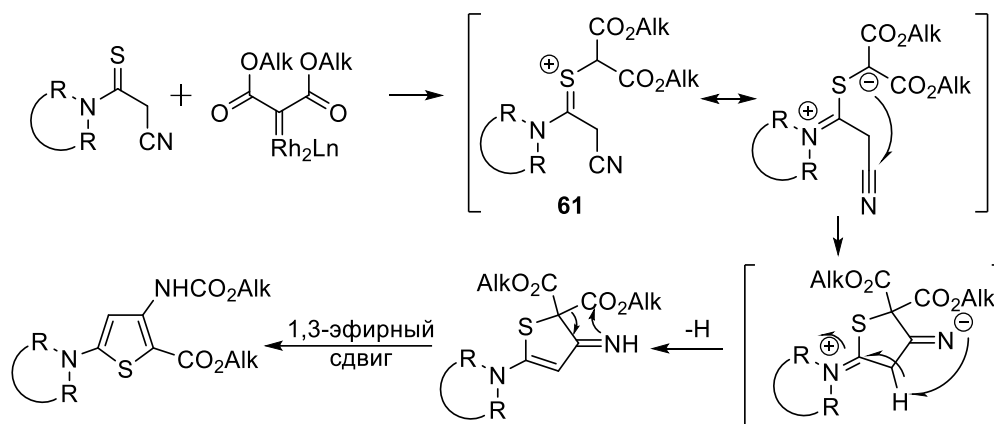
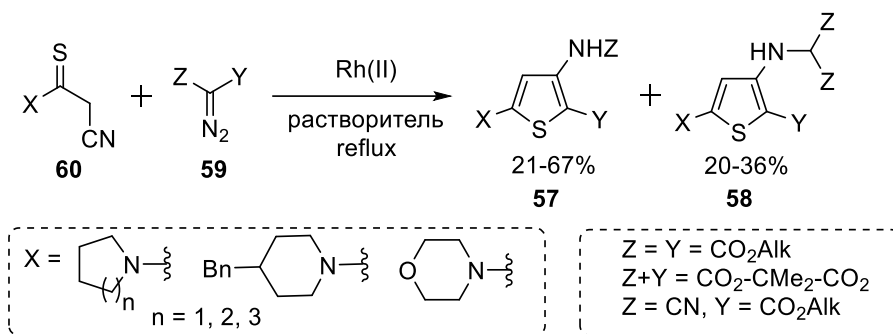


Схема 20. Получение производных тиофена

Таким способом могут быть получены 5-амино-3-(алкоксикарбониламино)тиофен-2-карбоксилаты, 2-(5-амино-2-метоксикарбонилтиофен-3-ил)аминомалонатов и (2-циано-5-аминотиофен-3-ил)карбаматы с препаративными выходами до 67%. Предполагаемый механизм описывается авторами как [4+1]-аннелирование и включает образование тиокарбонил-илида **61** из исходных соединений, последующую внутримолекулярную циклизацию и 1,3-эфирный сдвиг с участием атома азота [51].

Пятичленные гетероциклы составляют подавляющую часть продуктов, получаемых в результате взаимодействия диазокарбонильных соединений с нитрилами. Известно лишь несколько примеров получения шестичленных и семичленных гетероциклов. Стратегия предложенная К. Ямагатой (К. Yamagata) и соавторами основывается на генерации активных интермедиатов — кетенов **62**, в ходе Rh(II)-катализируемой перегруппировки Вольфа (Схема 21). Образующиеся кетены **62** далее вступают в реакцию с 3-тиофенкарбонитрилами **63** или 3-фуранкарбонитрилами **64**, приводя к образованию замещенных 1,3-оксазин-4-онов **65** и **66** с хорошими и отличными выходами [52, 53].

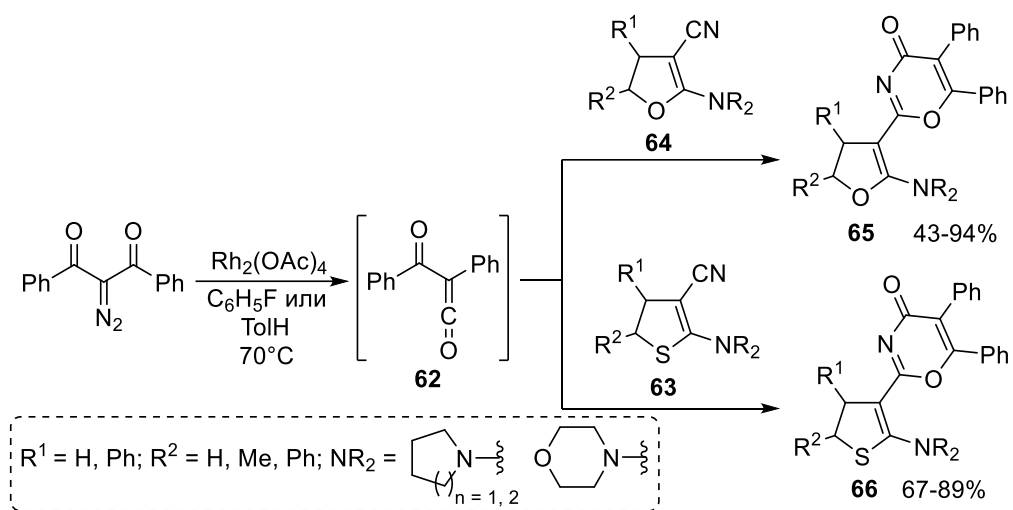


Схема 21. Получение 1,3-оксазин-4-онов

Наличие карбонильных групп в диазосоединении существенно влияет на ход реакции с нитрилами. Особенно, когда карбонильная группа расположена так, что в присутствии катализатора возможно образование соответствующего карбонил-илида. Эта особенность была успешно применена группой А. Падвы (А. Padwa) для создания простого и эффективного способа синтеза алкалоида рибазина и его аналогов. Так, 2-(2-диазо-2-фенилацетил)бензоат **67** под действием эспиноата родия образует внутримолекулярный карбонил-илид, который далее может быть перехвачен различными диполярфилами, в том числе метил цианоформиатом, образуя сложный семичленный гетероцикл — 1,4-дигидро-5*H*-1,4-эпоксibenзо[с]азепин-5-он **68** с выходом 97% (Схема 22) [54].

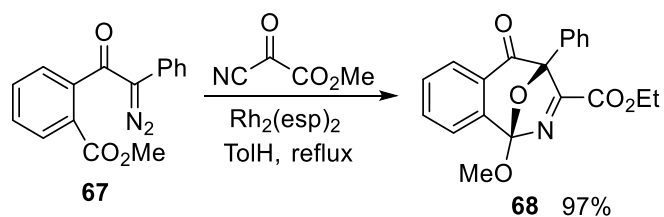


Схема 22. Получение производного 4-эпоксibenзо[с]азепин-5-она

Еще один пример влияния периферических заместителей на путь реакции — взаимодействие 2-арил-3-цианопиридинов **69** с α -диазокрбонильными соединениями **70** в присутствии комплексов Rh(III). Механистически процесс включает двойное C(sp²)-N внедрение карбеноидов и аннелирование с участием нитрильной группы и пиридинового

атома азота (Схема 23). Таким образом могут быть получены различные производные нафтохинолизинов **71** и **72** с широким диапазоном выходов [55].

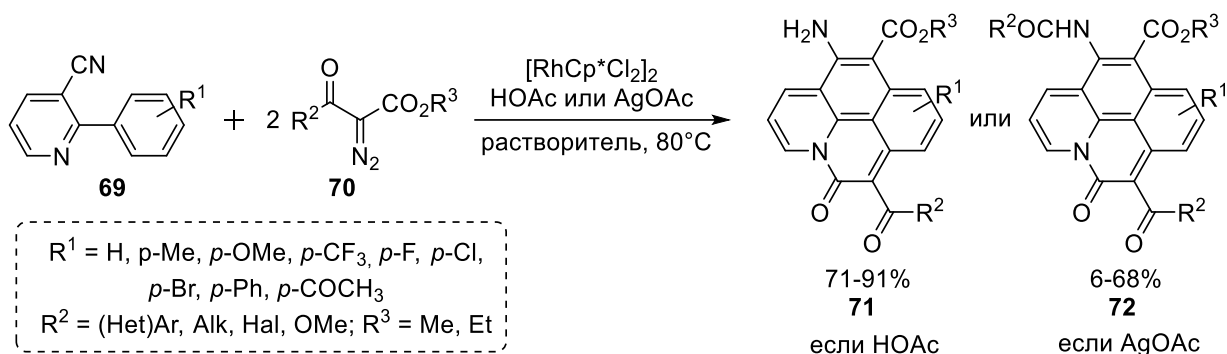


Схема 23. Получение 2-арил-3-цианопиридинов

Стоит отметить, что наличие нитрильной группы в реагентах не всегда приводит к описанным выше продуктам. Разработано множество методов, в которых нитрильный фрагмент даже в условиях металлокатализа остается незатронутым. Среди них реакции циклопропанирования [56], СН-, ОН- и NH-внедрения [57-59], циклоприсоединения [60, 61].

Заключение

На основе рассмотренных в литературном обзоре данных можно сделать вывод о том, что изучение взаимодействия диазокарбонильных соединений с нитрилами имеет продолжительную историю и по сей день не утрачивает своей актуальности. Наиболее распространенным результатом такого взаимодействия остается синтез оксазолов. Методы их получения характеризуются широким диапазоном условий: от простого термического промотирования, до кислотного и металлокатализа.

Строение и электронные характеристики диазосубстратов могут оказывать огромное влияние на исход реакции, приводя в отдельных случаях к образованию продуктов, отличных от оксазолов. Среди этих продуктов прослеживается широкое химическое разнообразие и уникальность сочетания реагентов и условий, приводящих к конкретному результату. Таким образом, исследование взаимодействия новых типов диазосубстратов с нитрилами будет иметь важное значение как для развития методологии реакции, так и для синтетической органической химии в целом.

2 Экспериментальная часть

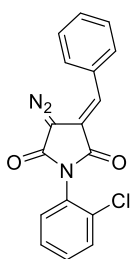
Все нитрилы перед применением в реакциях были перегнаны и хранились над активированными молекулярными ситами 4Å. ЯМР-спектры снимались на спектрометре Bruker Avance III в CDCl₃ (¹H: 400,13 МГц; ¹³C: 100,61 МГц; ¹⁹F 376,50 МГц); химические сдвиги выражены в миллионных долях (δ, ppm); остаточный пик растворителя (CHCl₃) использовался в качестве внутреннего стандарта: 7.26 для ¹H и 77.16 м.д. для ¹³C; для мультиплетных сигналов приняты следующие сокращения: с - синглет, д - дублет, т - триплет, к - квартет, п - пентет, гепт - гептет, м - мультиплет, дд - дублет дублетов, дк - дублет квартетов, дкд - дублет квартетов квартет дублетов, ддд - дублет дублетов дублетов; Константы спин-спинового взаимодействия, *J*, указаны в герцах (Гц). Масс-спектры сняты на спектрометре Bruker microTOF (ионизация электроспреем (ИЭ), детекция положительных ионов). Температуры плавления (т. пл.) определялись в открытых капиллярах с помощью автоматического прибора для определения точки плавления Stuart SMP50. Аналитическая тонкослойная хроматография (ТСХ) проводилась на пластинах Alugram Sil G/UV 254 с использованием соответствующих элюентов. Соединения визуализировали коротковолновым УФ-излучением. Для флеш-хроматографии использовался силикагель Merk Grade 60 (0,040-0,063 мм) 230-400 меш и прибор Biotage Isolera™. ВЭЖХ выполнялась с использованием прибора ECOM ECS28 P и колонки YMC-Pack SIL-06 (20×250 мм); элюирование смесью *n*-гексан-ацетон, градиент: 2-5% В (0-5 мин), 5-35% В (5-40 мин), 35-70% В (40-50 мин).

2.1 Синтез исходных соединений

Спектральные данные исходных малеимидов **73**, полученных по методике Н. Б. Мехта и соавторов (N. B. Mehta) [62] соответствовали литературным данным. Спектральные данные 3-арилиденмалеимидов **74**, полученных по методике Е. Г. Чупахина [63] совпадали с литературными данными [64]. Спектральные данные (*E*)-3-арилиден-4- diazopirroliдин-2,5-дионов **1a-q, s** за исключением тех, которые приведены ниже, также совпадали с литературными данными [3, 63].

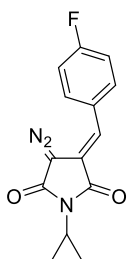
2.1.1 Синтез (*E*)-3-арилиден-4-дiazопирролидин-2,5-дионов

К перемешиваемому раствору/суспензии соответствующего бензилиденсукцинимида (3 ммоль) в дихлорметане (DCM) добавляется 4-нитрофенилсульфонилазид (NsN_3) (685 мг, 3 ммоль) и, затем, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (456 мкл, 3 ммоль). Полученный раствор перемешивается при комнатной температуре в течение 1-2 ч (отслеживание по ТСХ). После окончания реакции продукт выделяется из реакционной смеси с помощью флеш-хроматографии: изократическое элюирование, элюент DCM.



(*E*)-3-Бензилиден-1-(2-хлорфенил)-4-дiazопирролидин-2,5-дион (**1r**)

Выход: 715 мг (74%). Оранжевые кристаллы; т. пл. 142.2–143.1 °С (разложение). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (с, 1H, =CH), 7.62 – 7.57 (м, 1H), 7.52 – 7.34 (м, 8H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165.46, 163.40, 133.28, 133.02, 130.91, 130.53, 130.44, 129.74, 129.65, 129.05, 128.77, 128.56, 127.83, 116.60, 60.34 (C=N₂). Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 346.0359 найдено 346.0362.



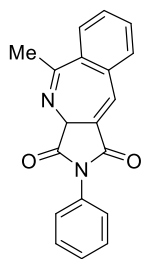
(*E*)-1-Циклопропил-3-дiazо-4-(4-фторбензилиден)пирролидин-2,5-дион (**1t**)

Выход: 742 мг (91%). Оранжевые кристаллы; т. пл. 123.6–124.8 °С (разложение). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (с, 1H, =CH), 7.33 – 7.26 (м, 2H), 7.17 – 7.10 (м, 2H), 2.85 – 2.62 (м, 1H), 1.04 – 1.01 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.3, 165.4, 163.1 (д, $J = 251.6$ Гц), 130.8 (д, $J = 8.5$ Гц), 129.6, 129.6, 126.0, 116.8, 116.0 (д, $J = 22.0$ Гц), 59.3 (C=N₂), 22.4, 5.4. ^{19}F (377 МГц, CDCl_3) δ –110.08. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 294.0655 найдено 294.0657.

2.2 Синтез бензазепинов **2** и малеимидконденсированных инданов **75**

Дiazосоединение (0.5 ммоль) **1** растворяется в необходимом нитриле (2 мл), затем добавляется катализатор — $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (1.9 мг, 2.5 мкмоль, 0.5 мол. %). Далее реакционная смесь перемешивается при 25 °С в течение 0.5–24 часов (отслеживание по ТСХ). После отгонки растворителя (насколько это возможно), бензазепин **2** выделяется из реакционной

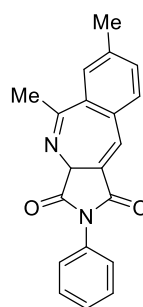
смеси с помощью флеш-хроматографии: элюент *n*-гексан-ацетон, градиент от 10:1 до 2.5:1.



5-Метил-2-фенилбензо[*e*]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2а)

Выход: 106 мг (70%). Светло-желтый порошок; т. пл. 193.1–194.0 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83 – 7.69 (м, 2H), 7.60 – 7.39 (м, 8H), 4.33 – 4.25 (м, 1H), 2.52 (д, *J* = 1.6 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.7, 170.1, 165.9, 138.8, 134.5, 133.6, 132.4, 131.8, 131.5, 130.3, 129.7, 129.1, 129.0, 128.7, 126.4, 59.0,

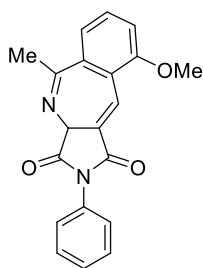
27.4. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₄N₂NaO₂ [M+Na]⁺ 325.0953 найдено 325.0950.



5,7-Диметил-2-фенилбензо[*e*]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2б)

Выход: 112 мг (71%). Светло-желтый порошок; т. пл. 229.4–230.3 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.75 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, =CH), 7.60 – 7.39 (м, 8H), 4.29 – 4.26 (м, 1H, CH), 2.55 – 2.49 (м, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.9, 169.9, 166.0, 139.6, 138.8, 133.7, 131.9, 131.8, 131.5, 131.2, 131.1, 130.2, 129.1, 128.6, 126.5, 59.1, 27.4, 21.7. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₀H₁₆N₂NaO₂ [M+Na]⁺

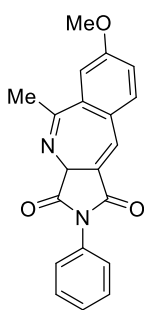
339.1110 найдено 386.1104.



9-Метокси-5-метил-2-фенилбензо[*e*]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2с)

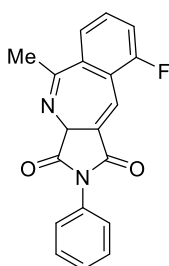
Выход: 111 мг (67%). Светло-оранжевый порошок; т. пл. 183.5–184.7 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, =CH), 7.53 – 7.45 (м, 6H), 7.35 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.06 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.24 (п, *J* = 1.6 Гц, 1H, CH), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 2.51 (д, *J* = 1.5 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃)

δ 173.9, 169.8, 166.0, 157.9, 139.9, 131.9, 130.9, 130.2, 129.1, 128.8, 128.6, 126.5, 124.1, 121.4, 111.5, 59.1, 56.0, 27.5. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₀H₁₆N₂NaO₃ [M+Na]⁺ 355.1059 найдено 355.1050.



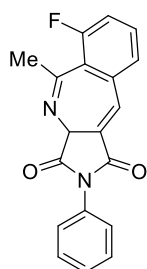
7-Метокси-5-метил-2-фенилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2d)

Выход: 85 мг (51%). Желтый порошок; т. пл. 175.8–177.1 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.73 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, =CH), 7.54 – 7.42 (м, 6H), 7.24 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 7.12 (дд, *J* = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 4.28 (п, *J* = 1.6 Гц, 1H, CH), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 2.51 (д, *J* = 1.5 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.9, 169.3, 166.1, 159.6, 140.5, 133.6, 133.5, 131.9, 129.3, 129.1, 128.6, 127.4, 126.5, 116.2, 115.2, 59.2, 55.7, 27.5. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₀H₁₇N₂NaO₃ [M+H]⁺ 333.1239 найдено 333.1234.



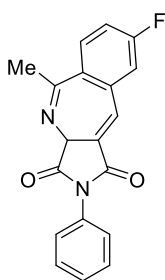
9-Фтор-5-метил-2-фенилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2e)

Выход: 133 мг (83%). Желтый порошок; т. пл. 106.2–107.5 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (т, *J* = 2.0 Гц, 1H, =CH), 7.61 – 7.43 (м, 7H), 7.30 (ддд, *J* = 9.3, 8.0, 1.2 Гц, 1H), 4.32 (п, *J* = 1.6 Гц, 1H, CH), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 2.53 (д, *J* = 1.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.4, 169.1 (д, *J* = 2.2 Гц), 165.5, 160.4 (д, *J* = 254.3 Гц), 140.1, 133.3, 131.7, 130.5 (д, *J* = 9.2 Гц), 129.2, 128.8, 125.9 (д, *J* = 7.4 Гц), 125.9, 125.4 (д, *J* = 3.6 Гц), 123.3 (д, *J* = 14.4 Гц), 116.8 (д, *J* = 21.6 Гц), 58.9, 27.5. ¹⁹F (377 МГц, CDCl₃) δ –112.52. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₃FN₂NaO₂ [M+Na]⁺ 343.0859 найдено 343.0853.



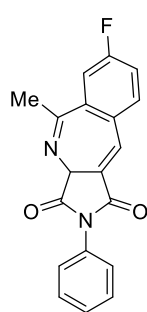
6-Фтор-5-метил-2-фенилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2f)

Время удерживания – 30.8–32.6 мин. Выход: 62 мг (39%). Желтый порошок; т. пл. 161.7–162.8 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7.74 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, =CH), 7.59 – 7.36 (м, 7H), 7.24 (ддд, *J* = 10.5, 8.2, 1.2 Гц, 1H), 4.27 (п, *J* = 1.6 Гц, 1H, CH), 2.51 (дд, *J* = 4.1, 1.5 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.24, 166.63 (д, *J* = 1.9 Гц), 165.68, 160.86 (д, *J* = 253.0 Гц), 136.37, 136.33, 134.42, 132.40 (д, *J* = 2.7 Гц), 131.70, 131.55 (д, *J* = 9.7 Гц), 129.16, 128.75, 126.95 (д, *J* = 3.0 Гц), 126.40, 116.94 (д, *J* = 23.6 Гц), 59.04, 26.94 (д, *J* = 7.7 Гц). ¹⁹F (377 МГц, CDCl₃) δ –104.12. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₄FN₂O₂ [M+H]⁺ 321.1039 найдено 321.1030.



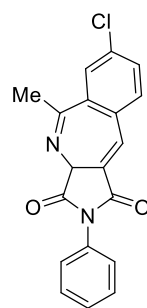
8-Фтор-5-метил-2-фенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2f'')

Время удерживания – 33.3–35.9 мин. Выход: 66 мг (41%). Желтый порошок; т. пл. 119.0–120.6 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.79 (дд, *J* = 8.7, 5.5 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H, =CH), 7.55 – 7.41 (м, 5H), 7.31 – 7.17 (м, 2H), 4.29 (п, *J* = 1.7 Гц, 1H, CH), 2.51 (д, *J* = 1.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.5, 169.2, 165.6, 162.5 (д, *J* = 253.9 Гц), 137.0 (д, *J* = 8.3 Гц), 135.1 (д, *J* = 3.5 Гц), 133.4, 132.4, 132.3 (д, *J* = 1.9 Гц), 131.7, 129.2, 128.8, 126.4, 117.5 (д, *J* = 21.9 Гц), 116.5 (д, *J* = 21.6 Гц), 58.9, 27.4. ¹⁹F (377 МГц, CDCl₃) δ –108.22. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₄FN₂O₂ [M+H]⁺ 321.1039 найдено 321.1031.



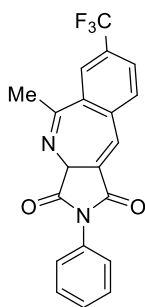
7-Фтор-5-метил-2-фенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2g)

Выход: 139 мг (87%). Белый порошок; т. пл. 192.9–193.5 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.73 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, =CH), 7.62 – 7.43 (м, 7H), 7.29 (тд, *J* = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 4.30 (п, *J* = 1.8 Гц, 1H, CH), 2.51 (д, *J* = 1.7 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.4, 168.5 (д, *J* = 1.8 Гц), 165.8, 161.7 (д, *J* = 253.9 Гц), 140.9 (д, *J* = 7.2 Гц), 133.9 (д, *J* = 8.5 Гц), 132.6, 131.7, 131.6 (д, *J* = 1.9 Гц), 130.9 (д, *J* = 3.3 Гц), 129.2, 128.7, 126.4, 118.1 (д, *J* = 21.9 Гц), 116.7 (д, *J* = 22.6 Гц), 59.0, 27.3. ¹⁹F (377 МГц, CDCl₃) δ –107.95. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₃FN₂NaO₂ [M+Na]⁺ 343.0859 найдено 343.0851.



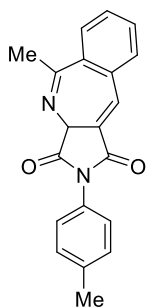
7-Хлор-5-метил-2-фенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2h)

Выход: 130 мг (77%). Светло-желтый порошок; т. пл. 183.7–184.8 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.75 (д, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.72 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H, =CH), 7.56 – 7.42 (м, 7H), 4.31 (п, *J* = 1.9 Гц, 1H, CH), 2.52 (д, *J* = 1.5 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.3, 168.6, 165.7, 140.1, 135.1, 132.9, 132.8, 132.5, 132.5, 131.7, 130.6, 129.8, 129.2, 128.7, 126.4, 59.0, 27.3. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₃ClN₂NaO₂ [M+Na]⁺ 359.0563 найдено 359.0558.



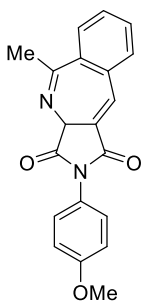
5-Метил-2-фенил-7-(трифторметил)бензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2i)

Выход: 117 мг (63%). Светло-желтый порошок; т. пл. 169.5–171.0 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (с, 1H), 7.87 – 7.69 (м, 3H), 7.59 – 7.41 (м, 5H), 4.34 (п, $J = 1.9$ Гц, 1H, CH), 2.57 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 173.0, 168.9, 165.5, 139.2, 137.7, 134.8, 132.1, 132.0 (к, $J = 33.2$ Гц), 131.9, 131.6, 129.2, 128.8, 126.7 (к, $J = 3.5$ Гц), 126.5 (к, $J = 3.8$ Гц), 126.4 (к, $J = 273.0$ Гц), 126.3, 58.9, 27.2. ^{19}F (377 МГц, CDCl_3) δ –62.89. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1007 найдено 371.1002.



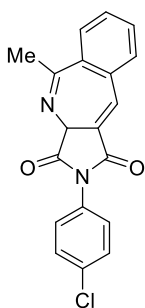
5-Метил-2-(*para*-толил)бензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2j)

Выход: 104 мг (66%). Светло-желтый порошок; т. пл. 182.0–183.1 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 – 7.75 (м, 2H), 7.59 – 7.50 (м, 3H), 7.35 – 7.31 (м, 4H), 4.28 (п, $J = 1.7$ Гц, 1H, CH), 2.53 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 173.8, 169.9, 166.0, 138.8, 138.7, 134.6, 133.4, 132.5, 131.5, 130.2, 129.8, 129.7, 129.2, 128.9, 126.2, 59.1, 27.4, 21.3. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.1290 найдено 317.1285.



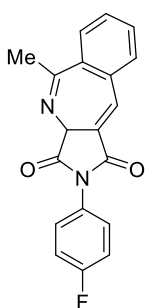
2-(4-Метоксифенил)-5-метилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2k)

Выход: 125 мг (75%). Светло-желтый порошок; т. пл. 162.7–164.4 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 – 7.74 (м, 2H), 7.59 – 7.51 (м, 3H), 7.40 – 7.35 (м, 2H), 7.06 – 7.00 (м, 2H), 4.28 (п, $J = 1.6$ Гц, 1H, CH), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 2.53 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 173.9, 169.9, 166.2, 159.6, 138.8, 134.6, 133.4, 132.5, 131.5, 130.2, 129.7, 128.9, 127.6, 124.4, 114.5, 59.0, 55.5, 27.4. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.1058 найдено 355.1053.



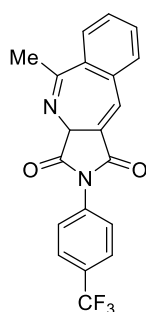
2-(4-Хлорфенил)-5-метилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2l)

Выход: 84 мг (50%). Светло-желтый порошок; т. пл. 165.3–166.8 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83 – 7.76 (м, 2H), 7.60 – 7.43 (м, 7H), 4.29 (п, *J* = 1.7 Гц, 1H, CH), 2.53 (д, *J* = 1.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.5, 170.1, 165.6, 138.8, 134.4, 134.4, 133.9, 132.0, 131.6, 130.3, 130.3, 129.8, 129.3, 129.1, 127.6, 59.0, 27.4. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₃ClN₂NaO₂ [M+Na]⁺ 359.0563 найдено 359.0559.



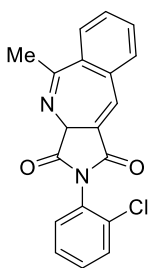
2-(4-Фторфенил)-5-метилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2m)

Выход: 118 мг (74%). Светло-оранжевый порошок; т. пл. 165.9–167.1 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.82 – 7.75 (м, 2H), 7.61 – 7.50 (м, 3H), 7.49 – 7.43 (м, 2H), 7.24 – 7.17 (м, 2H), 4.29 (п, *J* = 1.7 Гц, 1H, CH), 2.53 (д, *J* = 1.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.67, 170.09, 165.81, 162.23 (д, *J* = 248.8 Гц), 138.8, 134.4, 133.8, 132.1, 131.5, 130.3, 129.8, 129.1, 128.3 (д, *J* = 8.8 Гц), 127.7 (д, *J* = 3.3 Гц), 116.2 (д, *J* = 23.1 Гц), 59.0, 27.4. ¹⁹F (377 МГц, CDCl₃) δ –112.20. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₉H₁₃FN₂NaO₂ [M+Na]⁺ 343.0858 найдено 343.0858.



5-Метил-2-(4-(трифторметил)фенил)бензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2n)

Выход: 26 мг (14%). Светло-желтый порошок; т. пл. 176.4–177.8 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83 – 7.77 (м, 4H), 7.69 – 7.64 (м, 2H), 7.61 – 7.54 (м, 3H), 4.32 (п, *J* = 1.7 Гц, 1H, CH), 2.54 (д, *J* = 1.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.3, 170.2, 165.4, 138.8, 134.9, 134.3, 134.3, 131.8, 131.6, 130.4, 130.3 (к, *J* = 33.0 Гц), 129.8, 129.2, 126.9 (к, *J* = 272.4 Гц), 126.6, 126.3 (к, *J* = 3.9 Гц), 59.0, 27.4. ¹⁹F (377 МГц, CDCl₃) δ –62.73. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₀H₁₄F₃N₂O₂ [M+Na]⁺ 393.0826 найдено 393.0829.

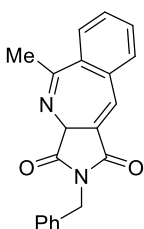


2-(2-Хлорфенил)-5-метилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2o)

Выход: 68 мг (45%). Прозрачное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , смесь ротомеров) δ 7.82 – 7.76 (м, 2.27H), 7.63 – 7.50 (м, 4.73H), 7.47 – 7.40 (м, 3.12H), 4.39 (п, $J = 1.8$ Гц, 0.67H), 4.32 (п, $J = 1.8$ Гц, 0.33H), 2.53 (д, $J = 1.6$ Гц, 3.38H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , смесь ротомеров) δ 173.1, 173.1, 170.1, 169.8, 165.3,

165.1, 139.0, 138.9, 134.4, 134.4, 133.9, 132.9, 132.4, 132.2, 131.6, 131.5, 130.8, 130.8, 130.6, 130.4, 130.3, 130.2, 130.2, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 129.1, 129.1, 127.8, 127.7, 59.5, 59.3, 27.4, 27.3. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.0563 найдено 359.0558.

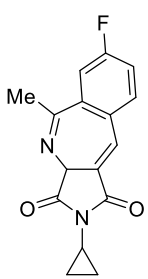


2-Бензил-5-метилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2p)

Выход: 131 мг (87%). Светло-желтый порошок; т. пл. 131.5–132.8 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, =CH), 7.57 – 7.46 (м, 5H), 7.38 – 7.29 (м, 3H), 4.85 (с, 2H, CH_2), 4.16 (п, $J = 1.6$ Гц, 1H, CH), 2.50 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.3, 169.8, 166.6,

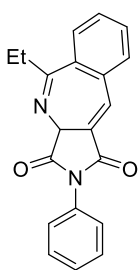
138.7, 135.6, 134.5, 132.8, 132.6, 131.4, 130.1, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 127.9, 59.1, 42.6, 27.3. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1109 найдено 339.1104.



2-Циклопропил-7-фтор-5-метилбензо[e]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2q)

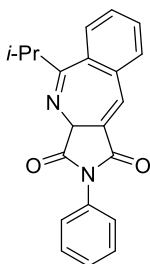
Выход: 97 мг (68%). Бежевый порошок; т. пл. 142.7–143.8 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, =CH), 7.53 (дд, $J = 8.7, 5.6$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 9.5, 2.6$ Гц, 1H), 7.26 (ддд, $J = 8.7, 7.7, 2.7$ Гц, 1H), 4.06 (п, $J = 1.7$ Гц,

1H, CH), 2.85 – 2.76 (м, 1H), 2.46 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H, CH_3), 1.17 – 1.13 (м, 1H), 1.08 – 1.02 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.9, 168.4 (д, $J = 1.8$ Гц), 167.3, 161.6 (д, $J = 253.4$ Гц), 140.8 (д, $J = 7.1$ Гц), 133.8 (д, $J = 8.3$ Гц), 131.8 (д, $J = 2.0$ Гц), 131.3, 130.9 (д, $J = 3.3$ Гц), 117.9 (д, $J = 21.9$ Гц), 116.6 (д, $J = 22.6$ Гц), 58.6, 27.3, 22.6, 5.0 (д, $J = 16.2$ Гц). ^{19}F (377 МГц, CDCl_3) δ –108.38. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 307.0858 найдено 307.0853.



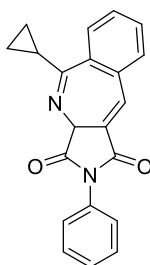
5-Этил-2-фенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2г)

Выход: 117 мг (74%). Белый порошок; т. пл. 170.1–171.5 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.81 – 7.75 (м, 2H), 7.62 – 7.41 (м, 8H), 4.30 – 4.23 (м, 1H, CH), 2.91 (дк, *J* = 14.9, 7.4 Гц, 1H, CH₂), 2.80 (дкд, *J* = 15.1, 7.5, 1.8 Гц, 1H, CH₂), 1.03 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 174.1, 173.8, 166.0, 138.3, 135.1, 133.5, 132.9, 131.9, 131.3, 130.0, 129.3, 129.1, 128.9, 128.6, 126.5, 58.9, 33.4, 11.9. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₀H₁₆N₂NaO₂ [M+Na]⁺ 339.1109 найдено 339.1104.



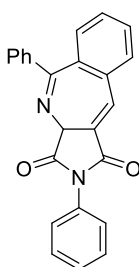
5-Изопропил-2-фенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2с)

Выход: 114 мг (69%). Светло-желтый порошок; т. пл. 181.8–183.0 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.81 – 7.73 (м, 2H), 7.58 – 7.41 (м, 8H), 4.21 (с, 1H, CH), 3.16 (гепт, *J* = 6.8 Гц, 1H), 1.36 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H, CH₃), 0.83 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 176.6, 173.9, 166.1, 139.2, 135.4, 133.5, 133.4, 131.9, 130.9, 129.7, 129.1, 128.8, 128.8, 128.58, 126.5, 58.9, 37.4, 21.6, 20.5. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₁H₁₈N₂NaO₂ [M+Na]⁺ 353.1265 найдено 353.1260.



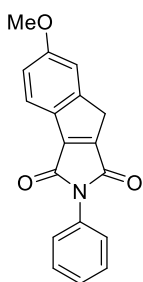
5-Циклопропил-2-фенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (2т)

Выход: 115 мг (70%). Светло-желтый порошок; т. пл. 171.5–172.7 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.13 – 8.08 (м, 1H), 7.76 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, =CH), 7.59 – 7.41 (м, 8H), 4.21 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, CH), 1.95 – 1.86 (м, 1H), 1.45 – 1.35 (м, 1H), 1.17 – 1.10 (м, 2H), 0.87 – 0.79 (м, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.9, 172.9, 166.0, 139.8, 134.5, 133.5, 132.6, 131.9, 131.0, 130.0, 129.9, 129.1, 128.9, 128.6, 126.4, 58.6, 19.7, 12.6, 7.9. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₁H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 329.1290 найдено 329.1285.



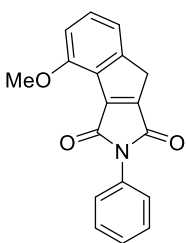
2,5-Дифенилбензо[е]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,3*aH*)-дион (7и)

Выход: 114 мг (63%). Белый порошок; т. пл. 188.0–189.1 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.89 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, =CH), 7.70 – 7.61 (м, 2H), 7.55 – 7.36 (м, 12H), 4.44 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.5, 170.9, 165.8, 140.4, 137.2, 136.6, 133.6, 133.4, 132.8, 131.9, 130.7, 130.6, 130.5, 130.0, 129.1, 128.6, 128.2, 128.1, 126.4, 59.5. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₂₄H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 365.1290 найдено 365.1289.



6-Метокси-2-фенилидено[1,2-с]пиррол-1,3(2*H*,8*H*)-дион (75а)

Время удерживания – 25.9–28.4 мин. Выход: 47 мг (32%). Желтый порошок, т. пл. 181.2–182.5 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.79 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.54 – 7.47 (м, 2H), 7.44 – 7.36 (м, 3H), 7.20 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 7.02 (дд, *J* = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 3.91 (с, 3H, OMe), 3.81 (д, *J* = 1.1 Гц, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 165.7, 164.7, 161.1, 151.4, 150.8, 145.8, 132.2, 129.0, 127.6, 127.3, 126.5, 123.7, 113.8, 111.7, 55.7, 33.5. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₈H₁₄NO₃ [M+H]⁺ 292.0974 найдено 292.0977.

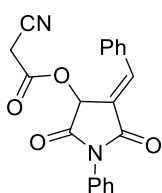


4-Метокси -2-фенилидено [1,2-с]пиррол-1,3(2*H*,8*H*)-дион (75b)

Время удерживания – 29.5–31.0 мин. Выход: 13 мг (9%). Желтый порошок, 175.0–176.7 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.52 – 7.41 (м, 5H), 7.41 – 7.35 (м, 1H), 7.26 (дд, *J* = 7.6, 0.8 Гц, 1H), 6.98 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 4.02 (с, 3H, OMe), 3.86 (с, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 165.6, 163.6, 154.9, 150.8, 150.2, 147.4, 132.3, 130.9, 128.9, 127.6, 126.7, 123.9, 118.0, 110.0, 56.0, 33.7. Масс-спектр (ИЭ), *m/z* рассчитано для C₁₈H₁₃NNaO₃ [M+Na]⁺ 314.0793 найдено 314.0794.

2.3 Реакция с метилцианоацетатом

Диазосоединение **1a** (145 мг, 0.5 ммоль) растворяется в сухом DCM (2 mL), далее добавляются метилцианоацетат (495 мг, 5 ммоль, 10 экв.) и Rh₂(esp)₂ (1.9 мг, 2.5 мкмоль, 0.5 мол. %). Полученная реакционная смесь перемешивается при 25 °С в течение 2 часов (отслеживание по ТСХ). Целевой продукт **76** выделяется из реакционной смеси выделяется с помощью флеш-хроматографии: элюент *n*-гексан–ацетон (градиент от 10:1 до 3:1).



(*E*)-4-Бензилиден-2,5-диоксо-1-фенилпирролидин-3-ил 2-цианоацетат (76)

Выход: 51 мг (29%). Белый порошок; т. пл. 176.9–178.0 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.95 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H, CH), 7.67 – 7.59 (м, 2H), 7.59 – 7.50 (м, 5H), 7.50 – 7.40 (м, 3H), 6.30 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H, CH), 3.40 (д, *J* = 4.0 Гц, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 169.4, 167.2, 161.9, 140.8, 132.1, 131.7, 131.3, 130.6, 129.4, 129.3, 129.1, 126.4,

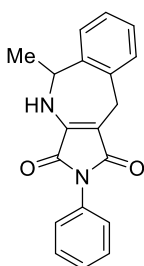
121.5, 111.7, 69.7, 24.1. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $C_{20}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 347.1032 найдено 347.1034.

2.4 Встречный синтез соединения 76

Диазосоединение **1a** (145 мг, 0.5 ммоль) и циануксусная кислота (47 мг, 0.55 ммоль, 1.1 экв.) растворяются в сухом DCM (2 mL), затем в раствор добавляется $Rh_2(esp)_2$ (0.4 мг, 0.5 мкмоль, 0.1 мол. %). Далее реакционная смесь перемешивается при 25 °C в течение 1 часа (отслеживание по ТСХ). После окончания реакции растворитель отгоняется, и полученная реакционная смесь подвергается флеш-хроматографии: элюент *n*-гексан–ацетон (градиент от 10:1 до 3:1). Выход: 158 мг (91%). Спектральные данные полученного продукта соответствовали таковым продукта, полученного в реакции в метил цианоацетатом.

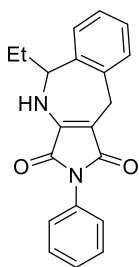
2.5 Восстановление бензазепинов 2

Соответствующий бензазепин **2** (0.2 ммоль) растворяется в MeOH (5 мл), через полученный раствор в течение 10 мин барботируется аргон. Далее в раствор добавляется палладий на активированном угле (42 мг, 0.04 ммоль, 20 мол. %) (10% весовых), затем через реакционную смесь барботируется H_2 в течение 1 часа, после чего реакционную смесь оставляют под атмосферой H_2 на ночь при комнатной температуре и перемешивании. Реакционная смесь фильтруется через слой целита, и после упаривания растворителя подвергается флеш-хроматографии: элюент DCM, изократическое элюирование.



5-Метил-2-фенил-5,10-дигидробензо[*e*]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,4*H*)-дион (**77a**)

Выход: 16 мг (27%). Желтое масло. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.41 (м, 2H), 7.38 – 7.26 (м, 7H), 5.42 (д, $J = 4.5$ Гц, 1H, NH), 5.06 (кд, $J = 7.0, 4.4$ Гц, 1H, CH), 4.07 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H, CH_2), 3.82 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H, CH_2), 1.77 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 170.7, 166.1, 144.2, 138.7, 138.5, 132.1, 129.8, 128.9, 128.8, 127.6, 127.1, 126.2, 125.8, 97.5, 52.1, 27.0, 20.0. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $C_{19}H_{16}N_2NaO_2$ $[M+Na]^+$ 327.1109 найдено 327.1104.



5-Этил-2-фенил-5,10-дигидробензо[*e*]пирроло[3,4-*b*]азепин-1,3(2*H*,4*H*)-дион (77b)

Выход: 15 мг (24%). Желтое масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7.44 (тт, $J = 7.6$, 2.0 Гц, 2H), 7.39 – 7.24 (м, 6H), 7.19 (дд, $J = 7.2$, 1.8 Гц, 1H), 5.70 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H, NH), 4.45 (к, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 3.98 – 3.85 (м, 2H, CH_2), 2.15 (п, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_3CH_2), 1.06 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_3CH_2). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.8, 166.2, 143.8, 137.9, 137.8, 132.1, 130.3, 128.9, 128.7, 128.6, 127.4, 127.1, 125.8, 96.9, 28.0, 27.4, 11.3. Масс-спектр (ИЭ), m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 341.1265 найдено 341.1260.

3 Обсуждение результатов

Первоначально для проведения тестовой реакции 2-арилиден-3-диазосукцинимидов **1** с нитрилами были выбраны условия, использованные для структурно аналогичных диазогетерофталимидов: ацетонитрил в качестве растворителя и реагента, ацетат родия(II) (1 мол.%) в качестве катализатора. Через 8 часов при комнатной температуре реакция была завершена. Однако, основным продуктом реакции был идентифицирован как бензазепин **2** (Схема 24), образование ожидаемого оксазола не наблюдалось.

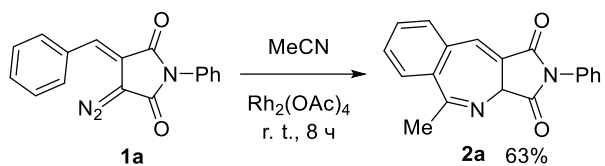


Схема 24. Тестовая реакция

Для продолжения исследований необычного превращения было необходимо выполнить следующие **задачи**:

1. Синтез исходных диазосоединений.
2. Определение оптимальных условий проведения реакции с нитрилами.
3. Получение продуктов взаимодействия (*E*)-3-арилиден-4-диазопирролидин-2,5-дионов с нитрилами и определение границ применимости метода.
4. Описание предполагаемого механизма реакции.
5. Исследование возможных путей постмодификации полученных продуктов.

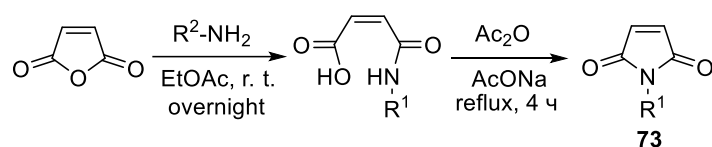
3.1 Синтез исходных диазосоединений

Для синтеза ряда различным образом замещенных 2-арилиден-3-диазосукцинимидов **1** был использован хорошо зарекомендовавший себя подход, недавно разработанный в нашей научной группе [63].

Большая часть исходных *N*-замещенных малеимидов **73** уже была синтезирована в лаборатории ранее. В рамках данной работы был дополнительно получен *N*-циклопропил малеимид [62]. Выбранная методика обеспечивала хорошие и высокие выходы с

анилинами, однако, с циклопропиламином выход оказался значительно меньше (40%), требовалась хроматографическая очистка продукта. Таким образом, заместители в малеимиде образуют вполне репрезентативный ряд представленный различными арильными, бензильной и циклопропильной группами (Таблица 2).

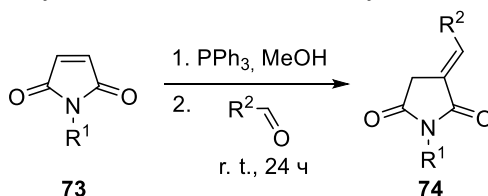
Таблица 2. *N*-Замещенные малеимиды, используемые в данной работе.



R ¹	Выход, %	R ¹	Выход, %
Ph	75	4-CF ₃ C ₆ H ₄	65
4-MeC ₆ H ₄	73	2-ClC ₆ H ₄	62
4-MeOC ₆ H ₄	67	Bn	71
4-ClC ₆ H ₄	70	cPr	40

На следующей стадии были получены 3-арилиденсукцинимиды **74** (Таблица 3). Для этого использовалась методика, основанная на реакции Виттига.

Таблица 3. 3-Арилиденсукцинимиды, используемые в данной работе.

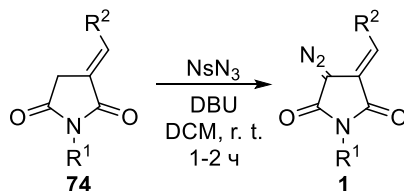


R ₁	R ₂	Выход, %	R ₁	R ₂	Выход, %
Ph	Ph	82	Ph	4-пиридил	68
	4-ClC ₆ H ₄	90		2-тиенил	70
	4-FC ₆ H ₄	86	4-FC ₆ H ₄	Ph	87
	4-OMeC ₆ H ₄	85	4-MeC ₆ H ₄		85
	4-CF ₃ C ₆ H ₄	75	4-MeOC ₆ H ₄		83
	4-MeC ₆ H ₄	88	4-ClC ₆ H ₄		90
	3-OMeC ₆ H ₄	82	4-CF ₃ C ₆ H ₄		88
	3-FC ₆ H ₄	81	2-ClC ₆ H ₄		75
	2-OMeC ₆ H ₄	78	Bn		84
	2-FC ₆ H ₄	93	cPr		4-FC ₆ H ₄

В ходе реакции трифенилфосфин присоединяется по Михаэлю к двойной связи малеимида, образуя таким образом фосфониевый ирид. Последний затем реагирует с альдегидом, аналогично тому, как это происходит в реакции Виттига [64, 65]. В отличие от оригинальных статей реакция протекала без побочных процессов, в мягких условиях и демонстрировала хорошие и отличные выходы продуктов. Заместители в альдегиде представлены донорными (OMe, F), акцепторными (CF₃), нейтральными (Cl, Me) и гетероциклическими группами. Получаемые таким образом кристаллические 3-арилиденсукцинимиды **74** выпадали в осадок и легко выделялись с помощью фильтрования, не требуя дополнительной очистки.

На финальной стадии из 3-арилиденсукцинимидов **74** были получены соответствующие диазопроизводные **1** (Таблица 4). Реакция диазопереноса проводилась с использованием NsN₃ и DBU в качестве основания.

Таблица 4. (*E*)-3-арилиден-4-диазопирролидин-2,5-дионы **1** использованные в данной работе.



R ¹	R ²	#	Выход, %	R ¹	#	R ²	Выход, %
Ph	Ph	1a	85	Ph	1k	4-пиридил	0
	4-MeC ₆ H ₄	1b	87		1l	2-тиенил	61
	2-OMeC ₆ H ₄	1c	90	4-MeC ₆ H ₄	1m	Ph	91
	4-OMeC ₆ H ₄	1d	96	4-MeOC ₆ H ₄	1n		83
	2-FC ₆ H ₄	1e	98	4-ClC ₆ H ₄	1o		92
	3-FC ₆ H ₄	1f	79	4-FC ₆ H ₄	1p		89
	4-FC ₆ H ₄	1g	82	4-CF ₃ C ₆ H ₄	1q		81
	4-ClC ₆ H ₄	1h	77	2-ClC ₆ H ₄	1r		77 ^a
	4-CF ₃ C ₆ H ₄	1i	75	Bn	1s		69
	3-OMeC ₆ H ₄	1j	91	cPr	1t		4-FC ₆ H ₄

^a Получены впервые в данной работе.

Так как и DBU, и 4-нитробензолсульфонамид (побочный продукт реакции) значительно более полярны по сравнению с целевыми диазосоединениями, последние легко поддаются хроматографической очистке на силикагеле при элюировании

хлористым метиленом. Большая разница в коэффициентах удерживания позволяет загружать на колонку непосредственно реакционную смесь без предварительной ее обработки. Выходы диазопроизводных, полученных по данной методике, находятся в диапазоне от 61 до 98%. Значительное снижение выхода наблюдалось в случае наличия гетероциклических заместителей **1k** и **1l**, по всей видимости, из-за меньшей стабильности получаемых диазосоединений.

3.2 Определение оптимальных условий проведения реакции

Итак, в ходе предварительных испытаний было выяснено, что взаимодействие полученных диазосоединений с нитрилами в присутствии ацетата родия(II) приводит к образованию бензоконденсированных азепинов **2**. Выход данной реакции составил 63%, поэтому было решено провести оптимизацию условий реакций с помощью ЯМР-скрининга (Таблица 5). В качестве потенциальных катализаторов были выбраны другие соли и комплексы родия: перфторбутират (pfb), пивалат (OPiv) и эспиноат (esp); трифлаты меди(II) и серебра(I), а также классический для этой реакции эфират трехфтористого бора. Реакции проводились при комнатной температуре, в качестве нитрила выступал ацетонитрил.

Таблица 5. Результаты ЯМР-скрининга катализаторов для разложения **1a**

Катализатор	Загрузка (мол.%)	Время, ч	Выход 2a , % ^a
Rh ₂ (OAc) ₄	1	8	63
Rh ₂ (OPiv) ₄	1	1.5	60
Rh ₂ (esp) ₂	0.5	1	72
Rh ₂ (pfb) ₄	1	12	43
BF ₃ ·OEt ₂	10	24	Следовые количества
Cu(OTf) ₂	5	48	0
AgOTf	5	48	0

^a ¹H ЯМР-выход, внутренний стандарт — метил 2,6-динитробензоат.

Скрининг показал, что оптимальным катализатором является эспиноат родия — с ним был достигнут наибольший выход при наименьшей загрузке. Другие соединения родия также катализировали реакцию, хотя и приводили к меньшим выходам продукта, тогда как использование кислот Льюиса оказалось неэффективным — несмотря на полную конверсию исходного субстрата, образование целевого продукта не наблюдалось.

3.3 Получение продуктов взаимодействия diaзосоединений с нитрилами и определение границ применимости метода

Теперь, когда оптимальные условия реакции были найдены, можно было приступить к определению границ применимости реакции и исследованию влияния заместителей в diaзосоединении и нитриле.

Для четкого понимания роли каждого из заместителей исходные субстраты были разделены на три группы: diaзосоединения с различными заместителями в бензилиденовом фрагменте и фиксированным фенильным заместителем в сукцинимидной части **1b-j**, **1**; с различными заместителями при атоме азота и фиксированным незамещенным бензилиденовым фрагментом **1m-s**, а также соединение **1t**; незамещенный diaзосубстрат ($R_1 = Ph$, $R_2 = Ph$) **1a** для испытаний с различными нитрилами. Все реакции проводились в масштабе 0.5 ммоль исходного diaзосоединения с загрузкой катализатора 0.5 мол.% в 2 мл соответствующего нитрила (в качестве растворителя) при комнатной температуре. Время протекания реакции зависело от периферических заместителей: так в случае наличия в бензилиденовом фрагменте *o*-заместителей (соответствующие продукты **2c** и **2e**) для полной конверсии diaзосубстрата требовалось около 24 часов. Полученные продукты выделялись с помощью флеш-хроматографии. Как видно из представленных данных (Схема 25), в целом выходы бензазепинов **2** были хорошими или высокими.

Снижение выхода целевых продуктов наблюдалось при введении в бензилиденовый фрагмент diaзосубстратов сильно донорных (*p*-MeO) **2d** или сильно акцепторных (*p*-CF₃) **2i** заместителей. Несимметричное замещение в бензилиденовом фрагменте (*m*-F) **2f** привело к образованию смеси региоизомеров **2f'** и **2f''** в соотношении ~1:1, которые можно практически количественно разделить с помощью ВЭЖХ. Из субстрата с тиенил-2-иледеповым заместителем **1l** получить продукт не удалось.

В ряду с фиксированным бензилиденовым фрагментом было обнаружено, что акцепторные заместители в малеимиде отрицательно влияли на выход бензазепинов. Особенно ярко это проявляется в случае *p*-CF₃-группы **2o**. Арильные заместители,

замещенные донорными функциональными группами, а также бензильный и циклопропильный заместители обеспечивали хороший выход бензазепинов.

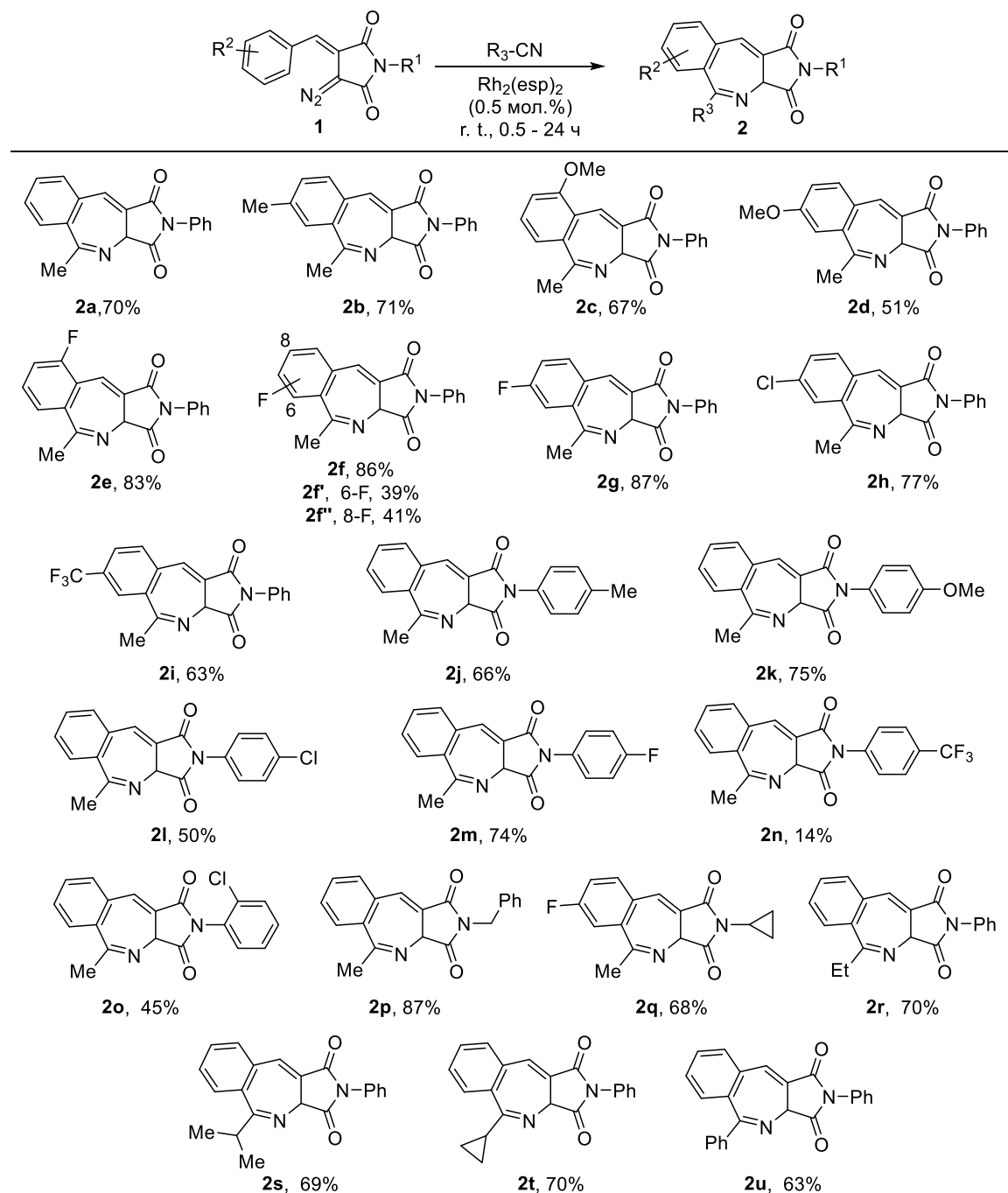


Схема 25. Разнообразие полученных бензазепинов

Влияние различных нитрилов на выход реакции оказалось минимальным. Когда в реакции использовался ацетонитрил или другие легкокипящие и доступные нитрилы, их избыток легко удалялся отгонкой. Для случая более тяжелокипящих или

труднодоступных нитрилов была предпринята попытка модифицировать методику и уменьшить избыток нитрила до пятикратного и использовать в качестве растворителя DCM, однако, это приводило к значительному падению выхода. Поэтому в этой работе даже в реакции с бензонитрилом (т. кип. 191 °С) последний используется в качестве растворителя. Тем не менее, это не является большим недостатком методики, так как в ходе хроматографического выделения продуктов даже большие количества нитрила легко отделяются и могут быть при необходимости регенерированы.

Интересно, что введение *m*-MeO-заместителя в бензилиденный фрагмент диазосубстрата кардинально изменило путь реакции и привело к образованию смеси малеимид-аннелированных инданов **75a** и **75b** (Схема 26). По всей видимости метокси-группа в данном положении настолько активировала бензилиденный фрагмент, что атака металлокарбеноида по нему происходила быстрее, чем образование нитрил-илида.

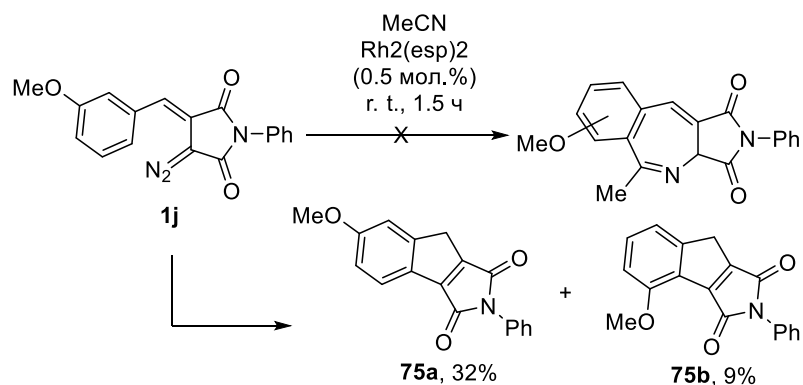


Схема 26. Образование малеимид-аннелированных инданов

Интересный результат наблюдался при использовании метилцианоацетата в качестве нитрила — вместо продукта циклизации нитрил-илида был выделен продукт формального внедрения карбеноида в О-Н связь соответствующей кислоты (Схема 27). Для подтверждения структуры выделенного соединения **76** этот продукт был получен путем встречного синтеза с циануксусной кислотой. Возможно, в данном случае образование карбонил-илида **78** с участием сложноэфирной группы происходит быстрее, чем взаимодействие с нитрильной группой. Потеря метильной группы интермедиатом, предположительно, может осуществляться при участии второй молекулы СН-кислого субстрата.

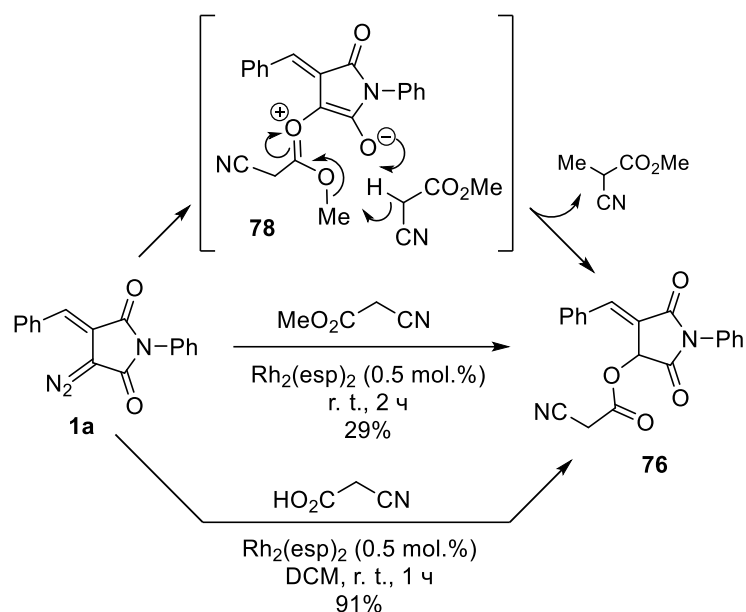


Схема 27. Реакция с метил цианацетатом и встречный синтез продукта 76

Строение всех соединений было однозначно подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии (Приложения А-В), масс-спектрометрии высокого разрешения и, в случае соединения **2h**, методами рентгеноструктурного анализа (Приложение Г). Так в спектрах ^1H ЯМР можно наблюдать характерные сигналы метильной группы (дублет) и метинового протона в области 4.3 м.д. (пентет) (Рисунок 2. Фрагмент ^1H ЯМР-спектра и изображение кристаллической структуры (термические эллипсоиды показаны с 50% вероятностью) соединения **2h**). Сигнал метильных протонов расщепляется в дублет метиновым протоном, о чем свидетельствует близость спин-спиновых констант.

В свою очередь пентет ($J = 1.76$ Hz) метинового протона по всей видимости является результатом вырождения спин-спиновых констант в дублете кватетов, образовавшемся под влиянием метильной группы (кватет, с ожидаемой константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J = 1.45$ Hz) и бензилиденового протона (дублет, с ожидаемой КССВ $J = 2.13$ Hz). Также наличие имино-группы подтверждается пиком в области 169 м.д. в углеродных спектрах ЯМР.

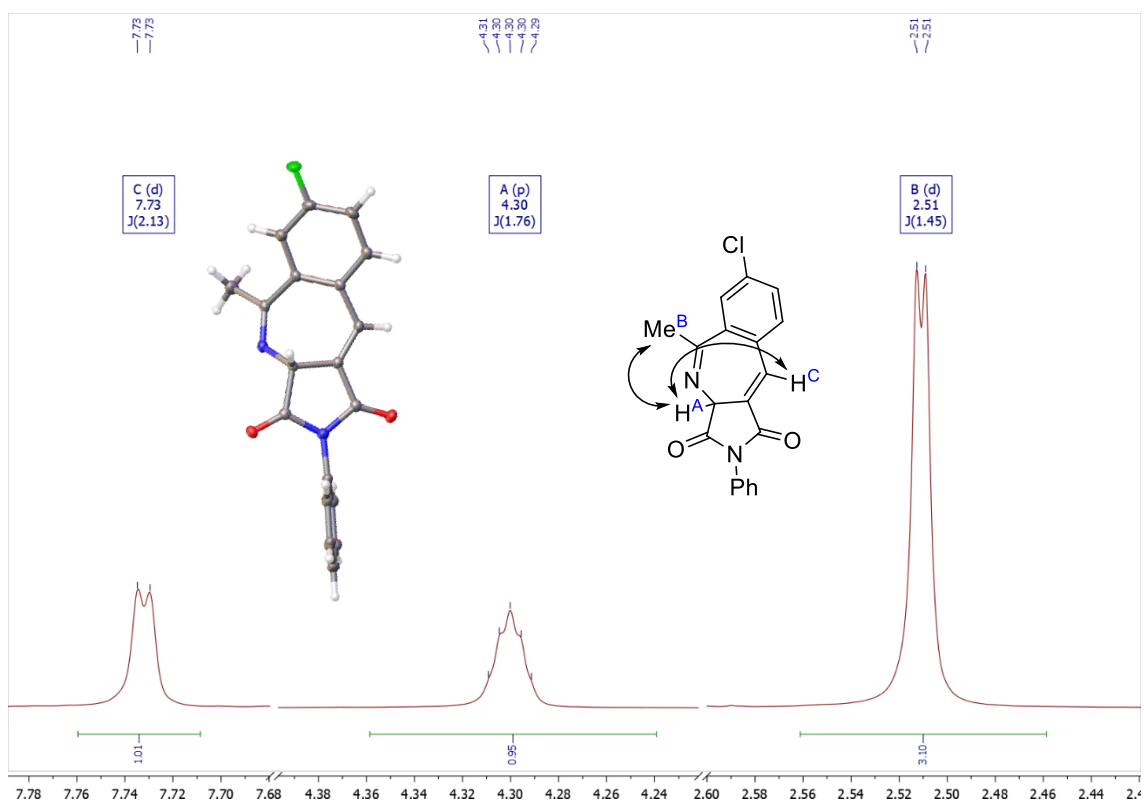


Рисунок 2. Фрагмент ^1H ЯМР-спектра и изображение кристаллической структуры (термические эллипсоиды показаны с 50% вероятностью) соединения **2h**

Кросс-пик бензилиденового протона (розовый) и углерода имино-группы (красный), метинового протона (зеленый) и углеродов карбонильных групп (синие), отчетливо различимые на НМВС-спектре, дополнительно подтверждают строение полученных продуктов, в частности расположение двойной связи имино-группы (Рисунок 3).

Наконец, стоит отметить, что реакция хорошо масштабируется — синтез соединения **2a** был повторен в масштабе 1,01 г (3.5 ммоль) исходного диазосубстрата без значительного ухудшения выхода целевого продукта реакции (68%).

Таким образом, исследуемая реакция толерантна к широкому кругу заместителей в исходных соединениях. Единственным серьезным ограничением является наличие сильноакцепторных заместителей при атоме азоте в имидном фрагменте.

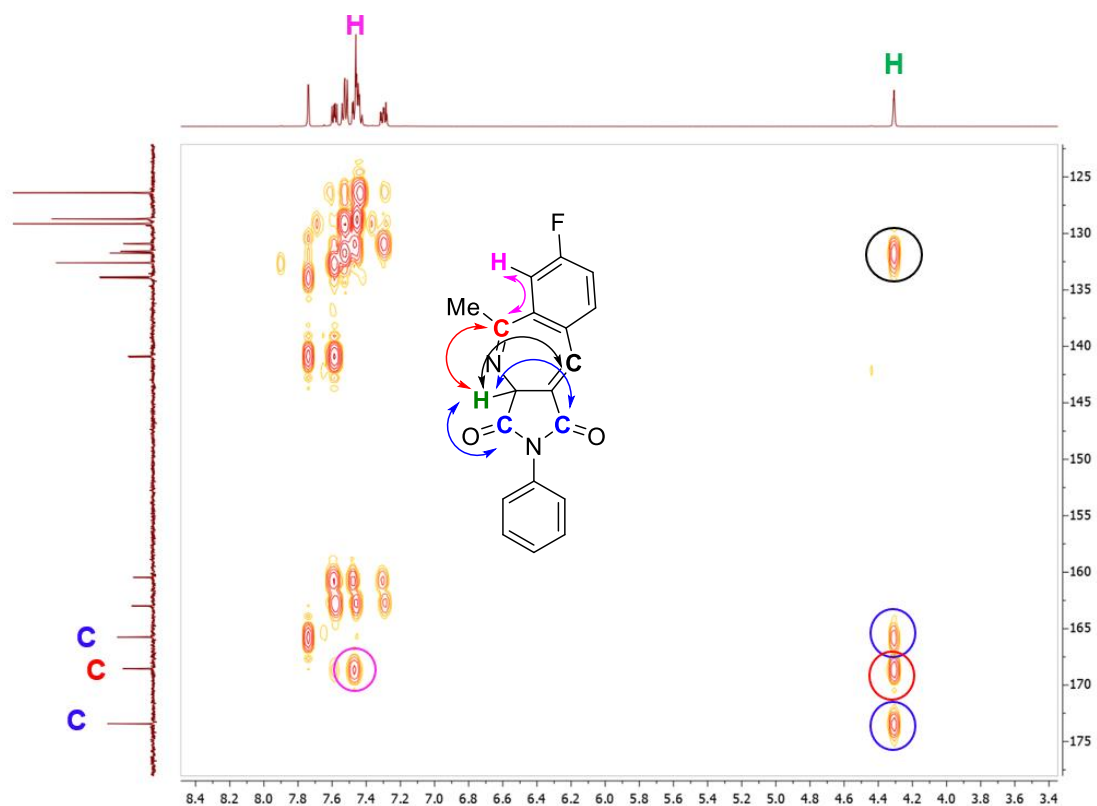


Рисунок 3. HMBC-спектр соединения **2g**

3.4 Обсуждение возможного механизма реакции

На основе информации, представленной в литературном обзоре, можно сделать предположение о том, что первой стадией в исследуемой реакции диазосоединений **1** с нитрилами в присутствии комплекса Rh(II) также является образование нитрил-илида **79**. На реактивность этого интермедиата могут влиять электронные эффекты периферических заместителей. Например, электроноакцепторные заместители в сукцинимидном фрагменте, снижая активность нитрил-илида, могут мешать процессу циклизации и образованию продукта.

Последующие процессы могут быть описаны как в рамках простого электрофильного ароматического замещения, так и как 1,7-электроциклическая реакция [66]. В пользу последнего свидетельствует относительно быстрое протекание реакции при комнатной температуре, а также отсутствие реакции при катализе эфиратом трехфтористого бора. На этом этапе может сказываться влияние заместителей в бензилиденовом фрагменте. Сильнодонорные заместители, активируя бензольное кольцо,

могут приводить к побочным реакциям или даже полностью изменять направление основной, как это произошло в случае с *m*-ОМе-группой. В то же время сильноакцепторные заместители дезактивируют кольцо, что затрудняет атаку электрофила — илида.

Восстановление ароматичности в интермедиате **80** может происходить двумя путями: при помощи межмолекулярного переноса протона или как согласованный [1,5]-Н-сдвиг. Гидридный сдвиг кажется более вероятным в данном случае, так как орбитальное строение интермедиата полностью располагает к этому (в целом, процессы 1,7-электроциклизации и [1,5]-Н-сдвига часто сопряжены между собой [67]), тогда как для межмолекулярного переноса протона потребовалась бы столкновение с другой молекулой, что требует дополнительных затрат времени и энергии. Кроме того, в пользу [1,5]-сдвига свидетельствует высокая региоселективность превращения, имея виду изомерные продукты с разным расположением двойной С=С связи. В результате реакции получается только один «арилиденный» региоизомер, а продукт формального [1,3]-сдвига – «малеимидный» региоизомер не наблюдался. Поэтому суммарный механизм можно представить следующим образом (Схема 28):

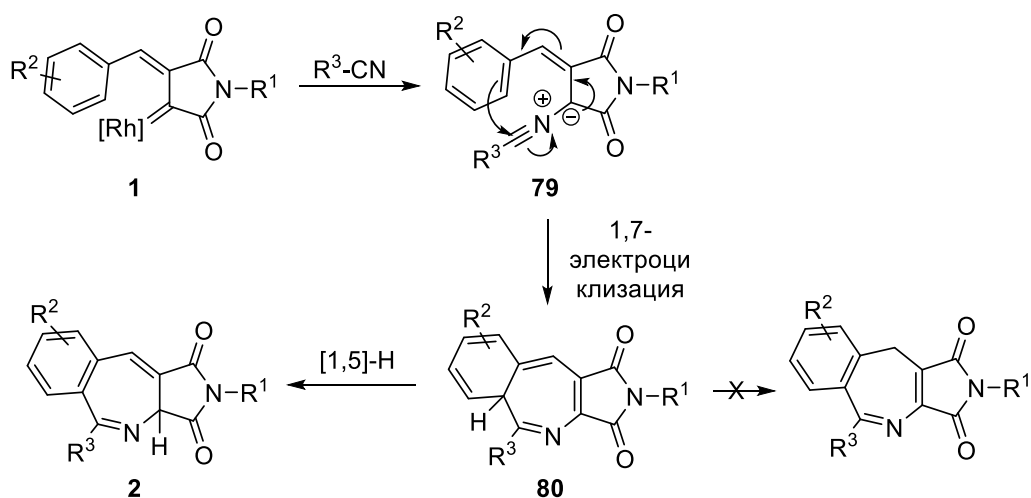


Схема 28. Предполагаемый механизм реакции

3.5 Исследование возможных путей постмодификации полученных продуктов

Наличие имино-группы и двойной связи в полученных бензазепинах наталкивает на возможность восстановления этих фрагментов. Этот путь постмодификации, кроме того, релевантен в отношении медицинской химии, так как восстановленные аналоги азепинов широко распространены среди биологически активных веществ. Одним из давно известных протокольных способов является восстановления имино-группы с помощью гидридных агентов. Однако, ни боргидрид натрия, ни триацетоксиборгидрид в различных условиях не привели к желаемому результату. Тогда мы переключились на гидрирование на Pd/C. В этих условиях был получен неожиданный продукт — дигидробензо[*e*]пирролоазепин-1,3-дион **77a**, образовавшийся в результате восстановления имино-группы и миграции двойной связи. Несмотря на полную конверсию исходного соединения, выход продукта частичного гидрирования составил лишь 27%. С другим субстратом был получен аналогичный выход продукта **77b**.

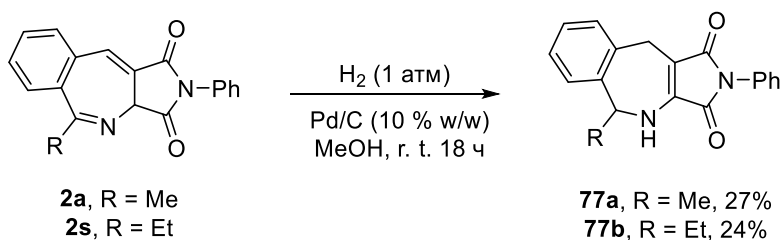


Схема 29. Гидрирование бензазепинов

Выводы

1. В рамках данной работы, на примере взаимодействия с нитрилами продемонстрирована уникальная реакционная способность (*E*)-3-бензилиден-2-дiazосукцинимидов, которые в отличие от большинства диазокарбонильных соединений в результате рассматриваемого взаимодействия приводят к получению бензазепинов, а не оксазолов.

2. На основе обнаруженного превращения разработан новый подход к синтезу бензазепинов, характеризующийся хорошими выходами продуктов, широким разнообразием субстратов и простотой получения исходных соединений. Применимость разработанной методики продемонстрирована в синтезе ряда бензазепинов.

3. Выявлены закономерности влияния периферических заместителей в diaзосубстрате. Относительно нейтральные в отношении электронных эффектов заместители (Hal, Alk) позволяют достичь наибольших выходов целевых продуктов. Заместители, обладающие сильными электронными эффектами, влияя на реактивность diaзосубстрата и ход реакции в целом, приводят к снижению выхода бензазепинов, и в крайнем случае — к полному изменению пути реакции. Высокая толерантность реакции в отношении стерической загруженности нитрилов дополнительно обогащает структурное разнообразие получаемых продуктов.

4. Продemonстрирована возможность частичного восстановления полученных бензазепинов до дигидробензо[*e*]пирролоазепин-1,3-дионов с умеренными выходами.

5. На основе литературных данных и экспериментальных наблюдений предложен механизм реакции, включающий образование нитрил-илида, 1,7-электроциклизацию и [1,5]-H-сдвиг в качестве ключевых стадий процесса.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-13-00024 «Диазогетероциклы: новая платформа для скаффолд-ориентированного синтеза» с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ (РЦ СПбГУ) «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования». Автор выражает благодарность сотрудникам РЦ за помощь в выполнении работы.

Список литературы

1. Hamaguchi, M.; Misumi, T.; Oshima, T. Reaction of vinylcarbenoids with cyclic disulfides: Formation of 1,3-insertion products as well as 1,1-insertion products. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (39), 7113-7116.
2. Laha, D.; Bhat, R. G. Silver-Catalyzed Epoxidation of Aldehydes Using Donor-/Acceptor-type Vinyl Diazosuccinimides to Access Spiro-Pyrrolidinedioneoxiranes. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (6), 918-921.
3. Chupakhin, E.; Gecht, M.; Ivanov, A.; Kantin, G.; Dar'in, D.; Krasavin, M. (E)-3-Arylidene-4-diazopyrrolidine-2,5-diones: Preparation and Use in RhII-Catalyzed X-H Insertion Reactions towards Novel, Medicinally Important Michael Acceptors. *Synthesis* **2021**, *53* (07), 1292-1300.
4. Dar'in, D.; Kantin, G.; Bakulina, O.; Inyutina, A.; Chupakhin, E.; Krasavin, M. Spirocyclizations Involving Oxonium Ylides Derived from Cyclic α -Diazocarbonyl Compounds: An Entry into 6-Oxa-2-azaspiro[4.5]decane Scaffold. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (23), 15586-15599.
5. Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (12), 2235-2246.
6. Jigar, H. S.; Rama, M. H.; Hari, N. P. Pharmacological and Biological Activities of Benzazepines: An Overview. *Curr. Bioact. Compd.* **2015**, *11* (3), 170-188.
7. Gay, C. M.; Zhou, Y.; Lee, J. J.; Tang, X. M.; Lu, W.; Wistuba, II; Ferrarotto, R.; Gibbons, D. L.; Glisson, B. S.; Kies, M. S.; Simon, G. R.; Heymach, J. V.; Tsao, A. S. A Phase II Trial of Alisertib (MLN8237) in Salvage Malignant Mesothelioma. *Oncologist* **2020**, *25* (10), e1457-e1463.
8. Albrecht, B. K.; Gehling, V. S.; Hewitt, M. C.; Vaswani, R. G.; Côté, A.; Leblanc, Y.; Nasveschuk, C. G.; Bellon, S.; Bergeron, L.; Campbell, R.; Cantone, N.; Cooper, M. R.; Cummings, R. T.; Jayaram, H.; Joshi, S.; Mertz, J. A.; Neiss, A.; Normant, E.; O'Meara, M.;

Pardo, E.; Poy, F.; Sandy, P.; Supko, J.; Sims, R. J.; Harmange, J.-C.; Taylor, A. M.; Audia, J. E. Identification of a Benzoisoxazoloazepine Inhibitor (CPI-0610) of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Family as a Candidate for Human Clinical Trials. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (4), 1330-1339.

9. Gentile, I.; Zappulo, E.; Buonomo, A. R.; Maraolo, A. E.; Borgia, G. Beclabuvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2015**, *24* (8), 1111-21.

10. Sramek, J. J.; Frackiewicz, E. J.; Cutler, N. R. Review of the acetylcholinesterase inhibitor galanthamine. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2000**, *9* (10), 2393-402.

11. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 9981-10080.

12. Solovyev, I.; Eremeyeva, M.; Zhukovsky, D.; Dar'in, D.; Krasavin, M. Cyclic diazo compounds in the construction of spirocyclic scaffolds. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *62*, 152671.

13. Qiu, D.; Wang, J., *Recent Developments of Diazo Compounds in Organic Synthesis. Chapter 9: Vinyl Diazoacetate Transformations*. World Scientific (Europe): 2020; p 584.

14. Huisgen, R.; König, H.; Binsch, G.; Sturm, H. J. 1,3-Dipolare Additionen der Ketocarbene. *Angew. Chem.* **1961**, *73* (11), 368-371.

15. Huisgen, R.; Sturm, H. J.; Binsch, G. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, VII. 1,3-Additionen des äthoxycarbonyl-carbens an Nitrile. *Chem. Ber.* **1964**, *97* (10), 2864-2867.

16. Doyle, M. P.; Oppenhuizen, M.; Elliott, R. C.; Boelkins, M. R. Lewis acid-promoted 1,3-dipolar addition reactions of diazocarbonyl compounds. A general synthesis of oxazoles. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (26), 2247-2250.

17. Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Davidson, J. G.; Elliott, R. C.; Hoekstra, J. W.; Oppenhuizen, M. Lewis acid promoted reactions of diazocarbonyl compounds. 3. Synthesis of oxazoles from nitriles through intermediate β -imidatoalkenediazonium salts. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (18), 3657-3664.

18. Toshikazu, I.; Tsuyoshi, Y.; Makoto, K.; Shyuji, N.; Hiroyuki, N. The Acid-catalyzed Decomposition of Diazo Carbonyl Compounds. II. Synthesis of 2- or 5-Heteroatom-substituted Oxazoles. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57* (9), 2450-2455.
19. Kumaraswamy, G.; Gangadhar, M. A Metal-Free, Organo Lewis Acid Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Oxazoles. *ChemistrySelect* **2019**, *4* (31), 8973-8977.
20. Flowers, W. T.; Holt, G.; McCleery, P. P. Competition between oxazolium and sulphonium salt formation in the acid-induced interaction of 2-diazoacetophenones with diaryl sulphides in acetonitrile. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, (0), 1485-1489.
21. Chen, J.; Li, Z.; Suleman, M.; Wang, Z.; Lu, P.; Wang, Y. TfOH-promoted synthesis of 4,5-dihydrooxazolo[5,4-c]isoquinolines via formal [3 + 2] cycloaddition of 4-diazoisoquinolin-3-one and benzonitriles. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (38), 7671-7676.
22. Huisgen, R.; Binsch, G.; Ghosez, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, VII. Abfangen der Ketocarben-Zwischenstufe bei der Thermolyse von Diazoketonen. *Chem. Ber.* **1964**, *97* (9), 2628-2639.
23. Komendantov, M. I.; Novinskii, V. N.; Bekmukhametov, R. R. *J. Org. Chem. USSR* **1973**, (9), 431.
24. Moniotte, P. G.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. The role of copper(I) complexes in the selective formation of oxazoles from unsaturated nitriles and diazoesters. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88* (1), 115-120.
25. Katuzi, K.; Hajime, Y.; Tamejiro, H.; Hitosi, N. Substitution on Carbenoid Carbon of α -Halocyclopropyllithium. A Novel Stereoselective Synthesis of Geminally Substituted Cyclopropanes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50* (8), 2158-2160.
26. Armstrong, R. K. Decomposition of Ethyl Diazoacetate by a π -Allylic Palladium Chloride Complex. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (2), 618-620.
27. Austeri, M.; Rix, D.; Zeghida, W.; Lacour, J. CpRu-Catalyzed O-H Insertion and Condensation Reactions of α -Diazocarbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1394-1397.

28. Loy, N. S. Y.; Choi, S.; Kim, S.; Park, C.-M. The synthesis of pyrroles and oxazoles based on gold α -imino carbene complexes. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (46), 7336-7339.
29. Doyle, M. P. Electrophilic metal carbenes as reaction intermediates in catalytic reactions. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19 (11), 348-356.
30. Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A. J.; Teyssi , P. Rhodium(II) Carboxylates: Novel Highly Efficient Catalysts for the Cyclopropanation of Alkenes with Alkyl Diazoacetates. *Synthesis* **1976**, 1976 (09), 600-602.
31. Doyle, M. P. Catalytic methods for metal carbene transformations. *Chem. Rev.* **1986**, 86 (5), 919-939.
32. Connell, R. D.; Tebbe, M.; Gangloff, A. R.; Helquist, P.;  kermark, B. Rhodium-catalyzed heterocycloaddition route to 1,3-oxazoles as building blocks in natural products synthesis. *Tetrahedron* **1993**, 49 (25), 5445-5459.
33. Doyle, K. J.; Moody, C. J. Diazo-sulfones and -nitriles in oxazole synthesis; three step preparation of a bis-oxazole. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (50), 7769-7770.
34. Yoo, S.-K. Synthesis of poly-oxazole systems found in marine metabolites. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (16), 2159-2162.
35. Doyle, K. J.; Moody, C. J. The rhodium carbenoid route to oxazoles. Synthesis of 4-functionalised oxazoles; Three step preparation of a bis-oxazole. *Tetrahedron* **1994**, 50 (12), 3761-3772.
36. Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. 2-Diazoacetyl-2H-azirines: Source of a Variety of 2H-Azirine Building Blocks with Orthogonal and Domino Reactivity. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (15), 8304-8314.
37. Fan, C.; He, X.; Zuo, Y.; Shang, Y. Synthesis of oxazole and furan derivatives via Rh₂(OAc)₄-catalyzed C \equiv X bond insertion of cyclic 2-diazo-1,3-diketones with nitriles and arylacetylenes. *Synth. Commun.* **2018**, 48 (21), 2782-2792.

38. Kantin, G.; Dar'in, D.; Krasavin, M. RhII-Catalyzed Cycloaddition of α -Diazo Homophthalimides and Nitriles Delivers Oxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one Scaffold. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (35), 4857-4859.
39. Guranova, N.; Kantin, G.; Dar'in, D.; Krasavin, M. Diazo Glutaconimides: an Unexplored Type of Heterocyclic α -Diazocarbonyl Compounds Conveniently Evolved into Pyridine-2,6(1H,3H)-diones and Oxazolo[5,4-b]pyridin-5(4H)-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (4), 623-631.
40. 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 Lett.* **2019**, 60 (44), 151120.
41. Ye, T.; McKervey, M. A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **1994**, 94 (4), 1091-1160.
42. Ibata, T.; Fukushima, K. Formation and Reaction of Acyl Substituted Nitrile Ylide through the Rh₂(OAc)₄-Catalyzed Reaction of α -Diazocarbonyl Compounds with Benzonitrile. *Chem. Lett.* **1992**, 21 (11), 2197-2200.
43. Cotton, F. A.; Murillo, C. A.; Walton, R. A., *Multiple Bonds between Metal Atoms*. 3 ed.; Springer-Verlag New York: 2005.
44. Zhang, H.-Z.; Zhao, Z.-L.; Zhou, C.-H. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 144, 444-492.
45. Jin, Z. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids. *Natural Product Reports* **2011**, 28 (6), 1143-1191.
46. Lonzi, G.; López, L. A. Regioselective Synthesis of Functionalized Pyrroles via Gold(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives and Nitriles. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (10), 1948-1954.
47. Rochais, C.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Dallemagne, P.; Rault, S. Synthesis of Novel Pyrazolopyrrolizinones as Prospective Anticancer Agents. *ChemInform* **2007**, 38.

48. Mohanan, K.; Martin, A. R.; Toupet, L.; Smietana, M.; Vasseur, J.-J. Three-Component Reaction Using the Bestmann–Ohira Reagent: A Regioselective Synthesis of Phosphonyl Pyrazole Rings. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (18), 3196-3199.
49. Kuruba, B. K.; Vasanthkumar, S.; Emmanuvel, L. Cu(OTf)₂-catalyzed synthesis of highly substituted 1-methoxy imidazoles via (3 + 2) cycloaddition between imino carbenoids and nitriles. *Synth. Commun.* **2016**, *46* (9), 799-804.
50. Li, H.; Wu, X.; Hao, W.; Li, H.; Zhao, Y.; Wang, Y.; Lian, P.; Zheng, Y.; Bao, X.; Wan, X. [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Ylides with Diazonium Salts: Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Fully Substituted 1,2,4-Triazoles. *Org. Lett.* **2018**, *20* (17), 5224-5227.
51. Medvedev, J. J.; Efimov, I. V.; Shafran, Y. M.; Suslonov, V. V.; Bakulev, V. A.; Nikolaev, V. A. Rh(II)-mediated domino [4 + 1]-annulation of α -cyanothioacetamides using diazoesters: A new entry for the synthesis of multisubstituted thiophenes. *Beilstein J Org Chem* **2017**, *13*, 2569-2576.
52. Yamagata, K.; Akizuki, K.; Yamazaki, M. Synthesis of 1,3-Oxazines and Furo[2,3-b]pyrans by reaction of 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitriles with dibenzoyldiazomethanes. *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1998**, *340* (1), 51-57.
53. Yamagata, K.; Ohkubo, K.; Yamazaki, M. Synthesis of 1,4-oxathiocins and 1,3-oxazines by the reactions of 2-amino-4,5-dihydro-3-thiophenecarbonitriles with dibenzoyldiazomethane. *Liebigs Annalen* **1995**, *1995* (1), 187-190.
54. Padwa, A.; Precedo, L.; Semones, M. A. Model Studies Directed toward the Total Synthesis of (\pm)-Ribasine. A Tandem Cyclization–Cycloaddition Route Leading to the Core Skeleton. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (11), 4079-4088.
55. Zhang, B.; Li, B.; Zhang, X.; Fan, X. Synthesis of Naphthoquinolizinones through Rh(III)-Catalyzed Double C(sp²)–H Bond Carbenoid Insertion and Annulation of 2-Aryl-3-cyanopyridines with α -Diazo Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2294-2297.
56. Yashin, N. V.; Tikhomirova, N. E.; Sedenkova, K. N.; Vasilenko, D. A.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Averina, E. B. Novel synthetic approach to non-natural conformationally rigid spiro-linked amino acids. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68* (3), 547-551.

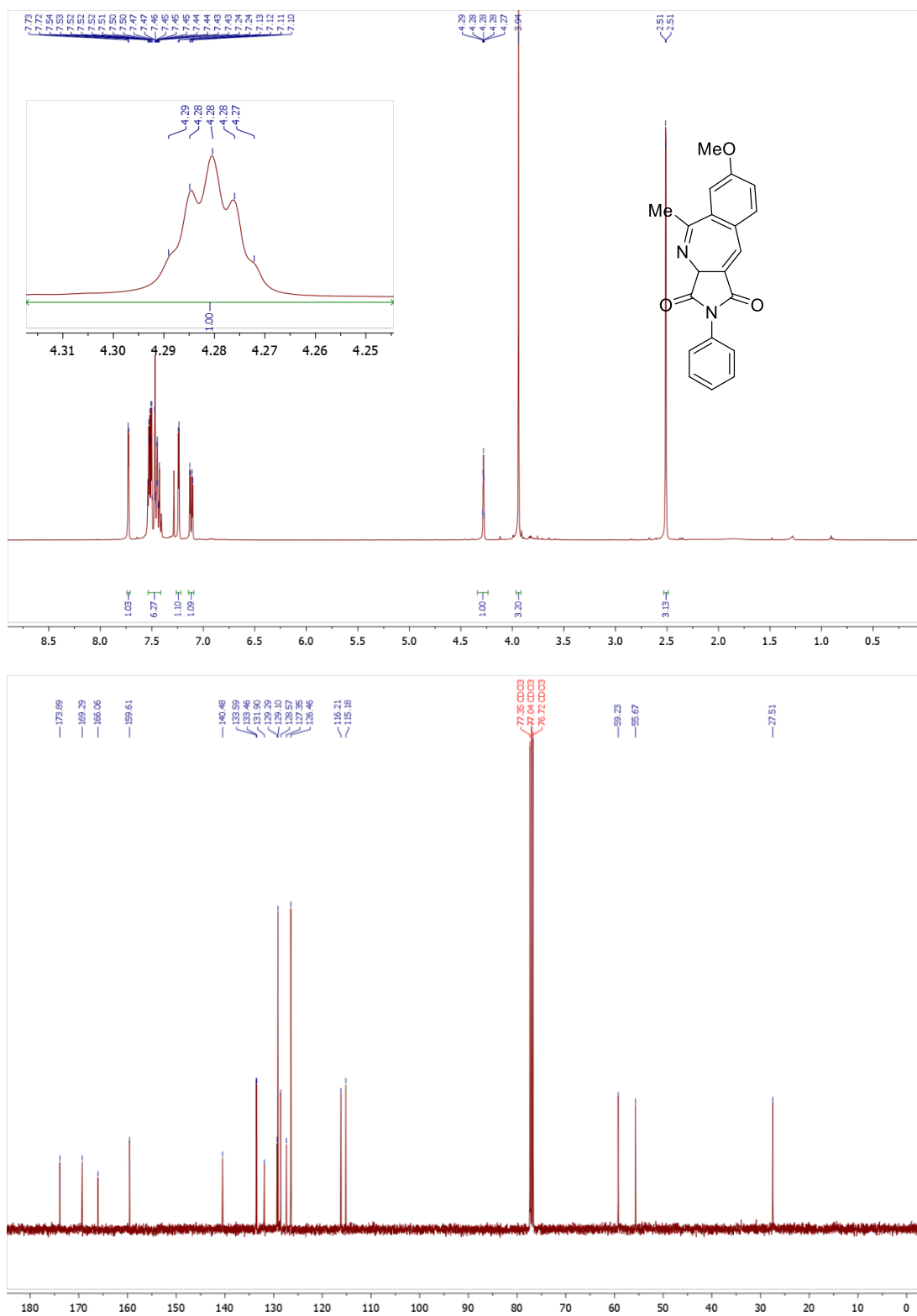
57. Yao, X.; Shan, X.; Zu, L. Divergent Coupling of 2-Carbonyl-anilines and Diazo-cyclopentanones: Asymmetric Total Synthesis of (+)-Leucomidine A. *Org. Lett.* **2018**, *20* (20), 6498-6501.
58. Huang, Q.; Dong, H.; Li, B.; Hu, W.; Wang, Y. Rhodium catalyzed direct C3-ethoxycarbonylmethylation of imidazo[1,2-a]pyridines with ethyl diazoacetate. *Tetrahedron* **2020**, *76* (10), 130998.
59. Kitamura, M.; Nishimura, T.; Otsuka, K.; Shimooka, H.; Okauchi, T. Rh(II)-catalyzed formal [3+3] cycloaddition of diazonaphthoquinones and propargyl alcohols: Synthesis of 2,3-dihydronaphtho-1,4-dioxin derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (20), 151853.
60. Kumar, R.; Nair, D.; Namboothiri, I. N. N. Reactions of vinyl sulfone with α -diazo- β -ketosulfone and Bestmann–Ohira reagent for the regioselective synthesis of highly functionalized pyrazoles. *Tetrahedron* **2014**, *70* (9), 1794-1799.
61. Kim, C. H.; Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. A Carbonyl Ylide Cycloaddition Approach to Platensimycin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (21), 4009-4011.
62. Mehta, N. B.; Phillips, A. P.; Lui, F. F.; Brooks, R. E. Maleamic and Citraconamic Acids, Methyl Esters, and Imides. *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (6), 1012-1015.
63. Chupakhin, E. G.; Kantin, G. P.; Dar'in, D. V.; Krasavin, M. Convenient preparation of (E)-3-arylidene-4-diazopyrrolidine-2,5-diones in array format. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31* (1), 36-38.
64. Hedaya, E.; Theodoropulos, S. The preparation and reactions of stable phosphorus ylides derived from maleic anhydrides, maleimides or isomaleimides. *Tetrahedron* **1968**, *24* (5), 2241-2254.
65. Haval, K. P.; Argade, N. P. Haval–Argade contrathermodynamic rearrangement of alkylidenesuccinimides to alkylmaleimides via the corresponding isoimides: a general approach to alkyl and dialkyl substituted maleimides. *Tetrahedron* **2006**, *62* (15), 3557-3563.
66. Zecchi, G. 1,7-Electrocyclic Reactions of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated 1,3-Dipoles as a Synthetic Route to Seven-Membered Heterocycles. *Synthesis* **1991**, *1991* (03), 181-188.

67. Nedolya, N. A.; Trofimov, B. A. [1,7]-Electrocyclization reactions in the synthesis of azepine derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2013**, 49 (1), 152-176.

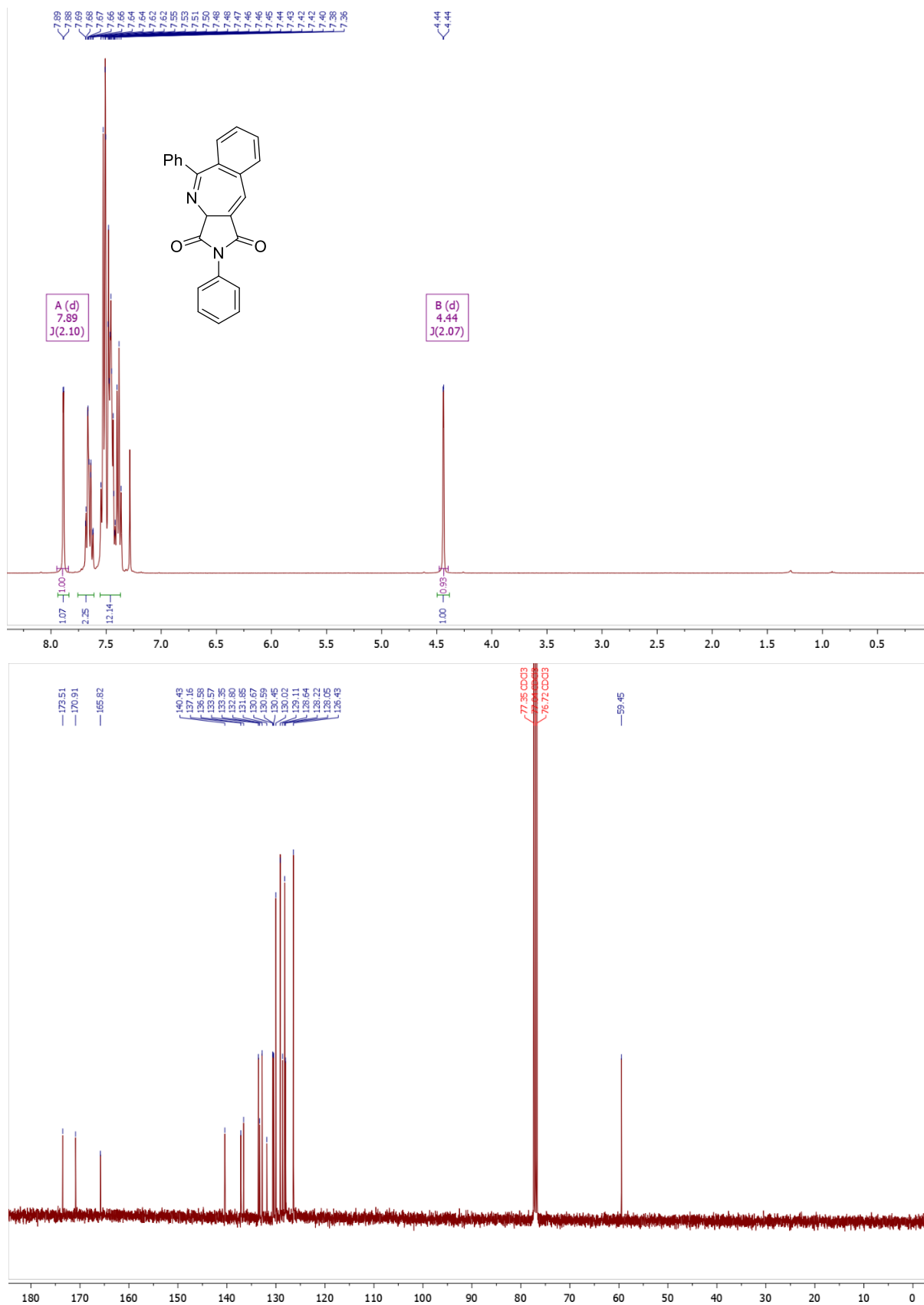
Приложения

Приложение А

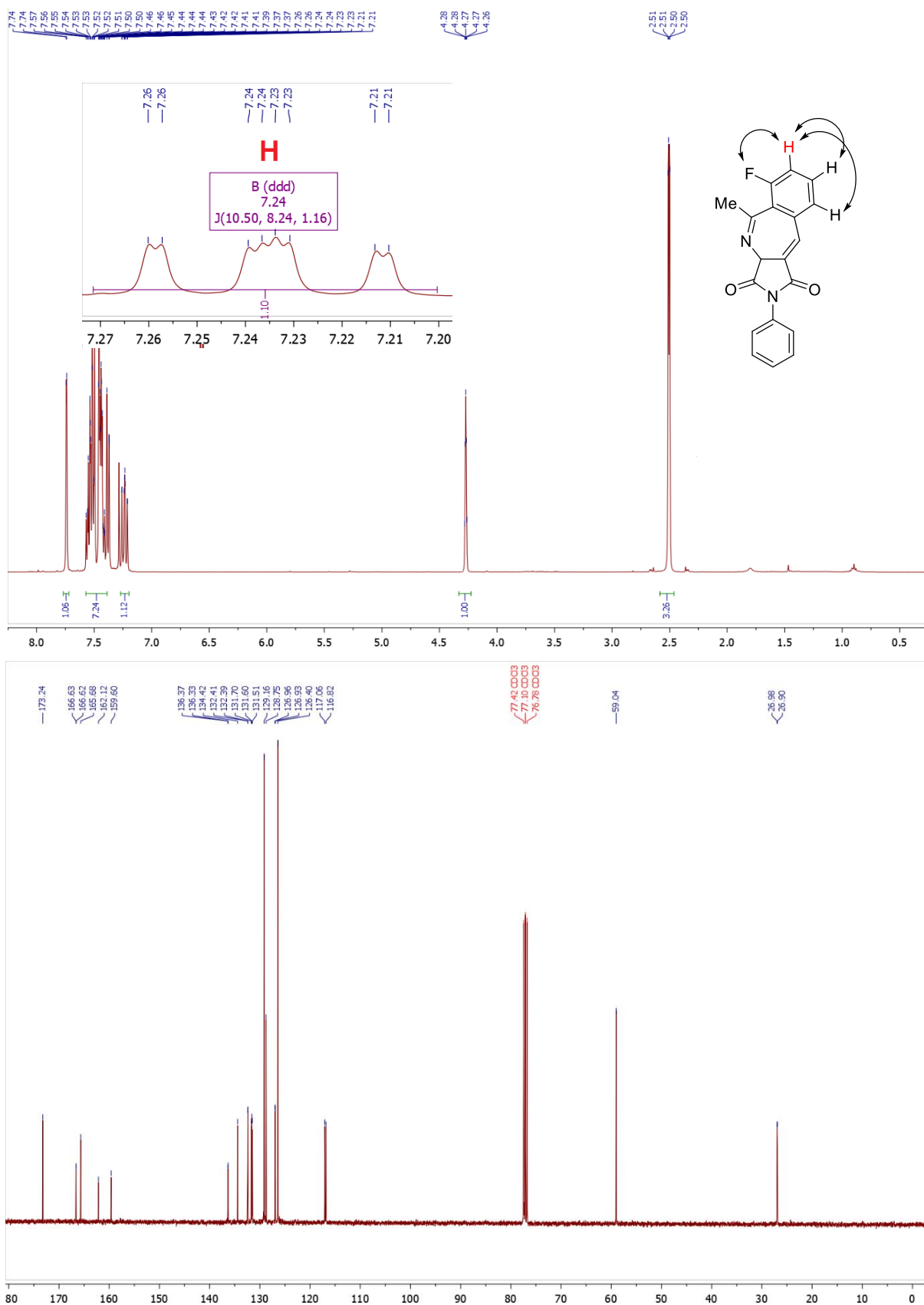
^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения **2d**



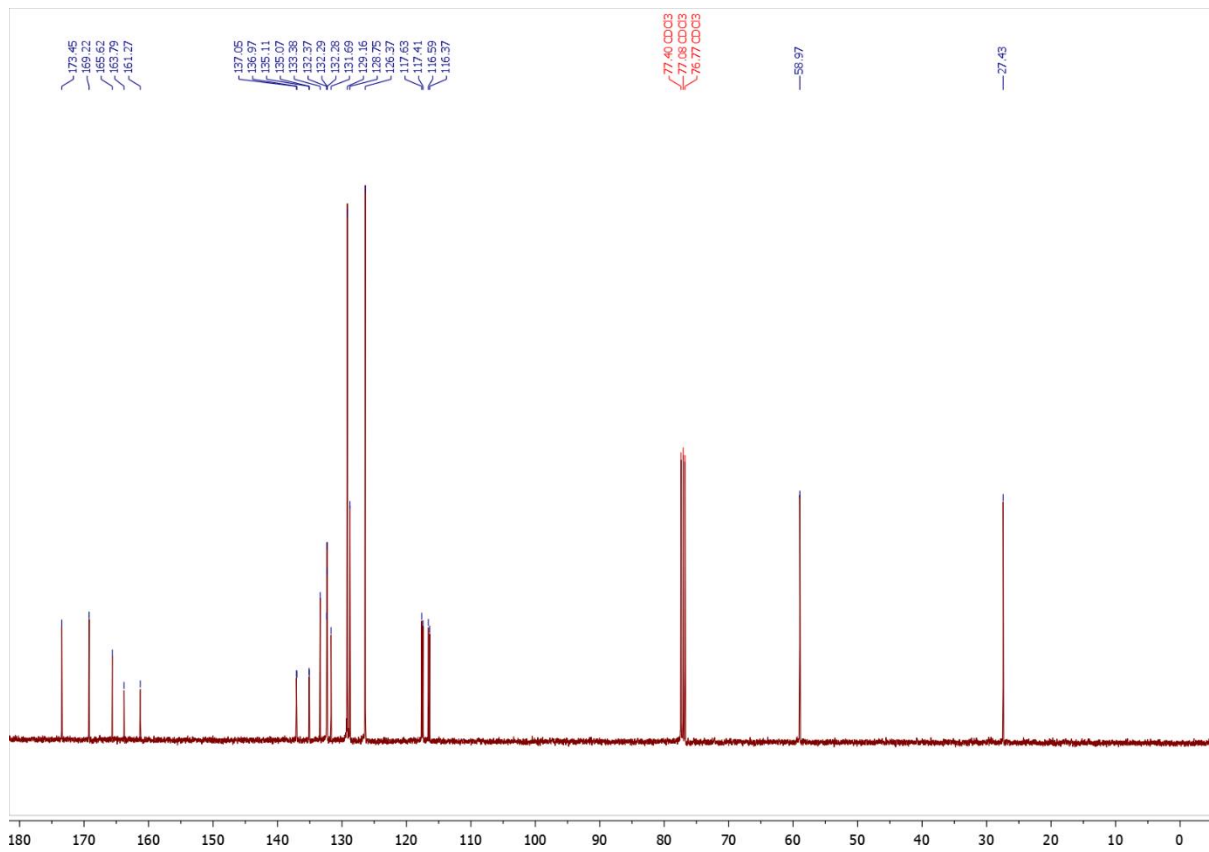
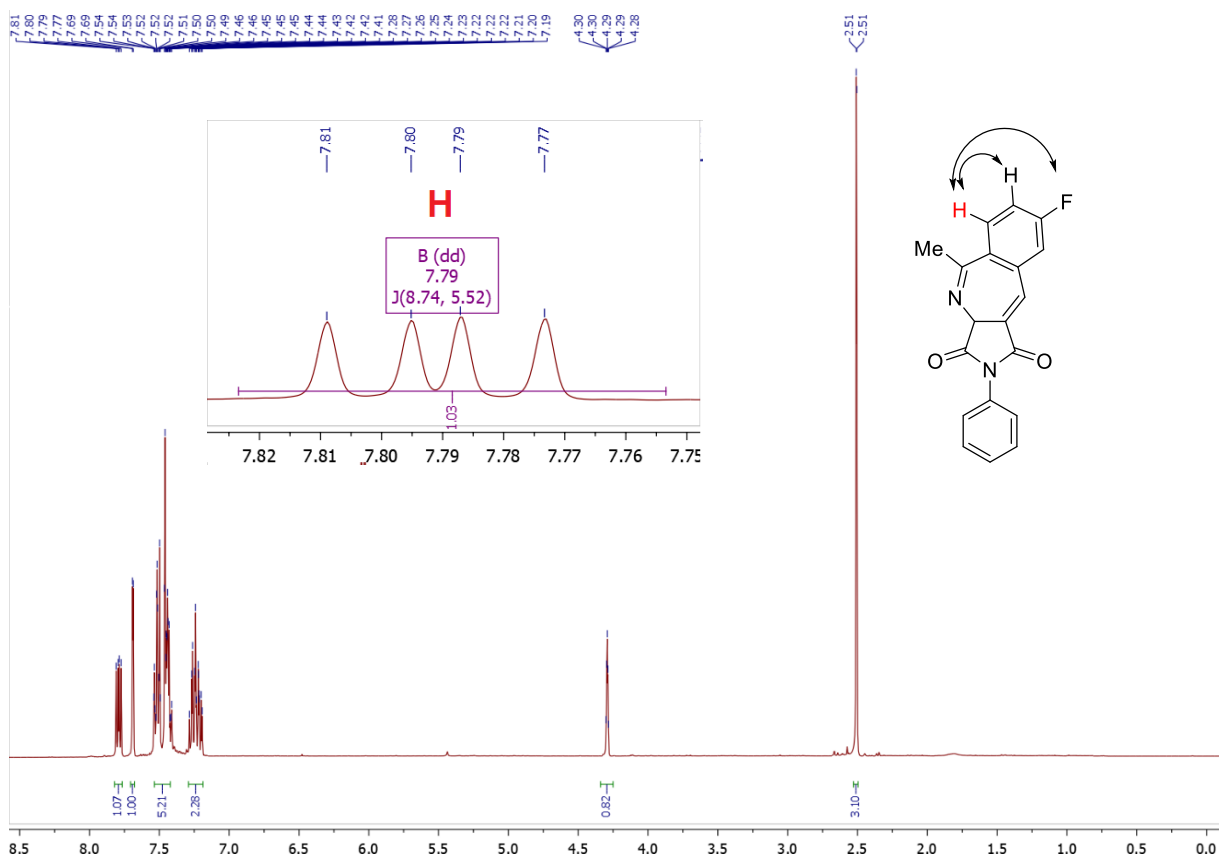
^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения **2u**



^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения **2f**

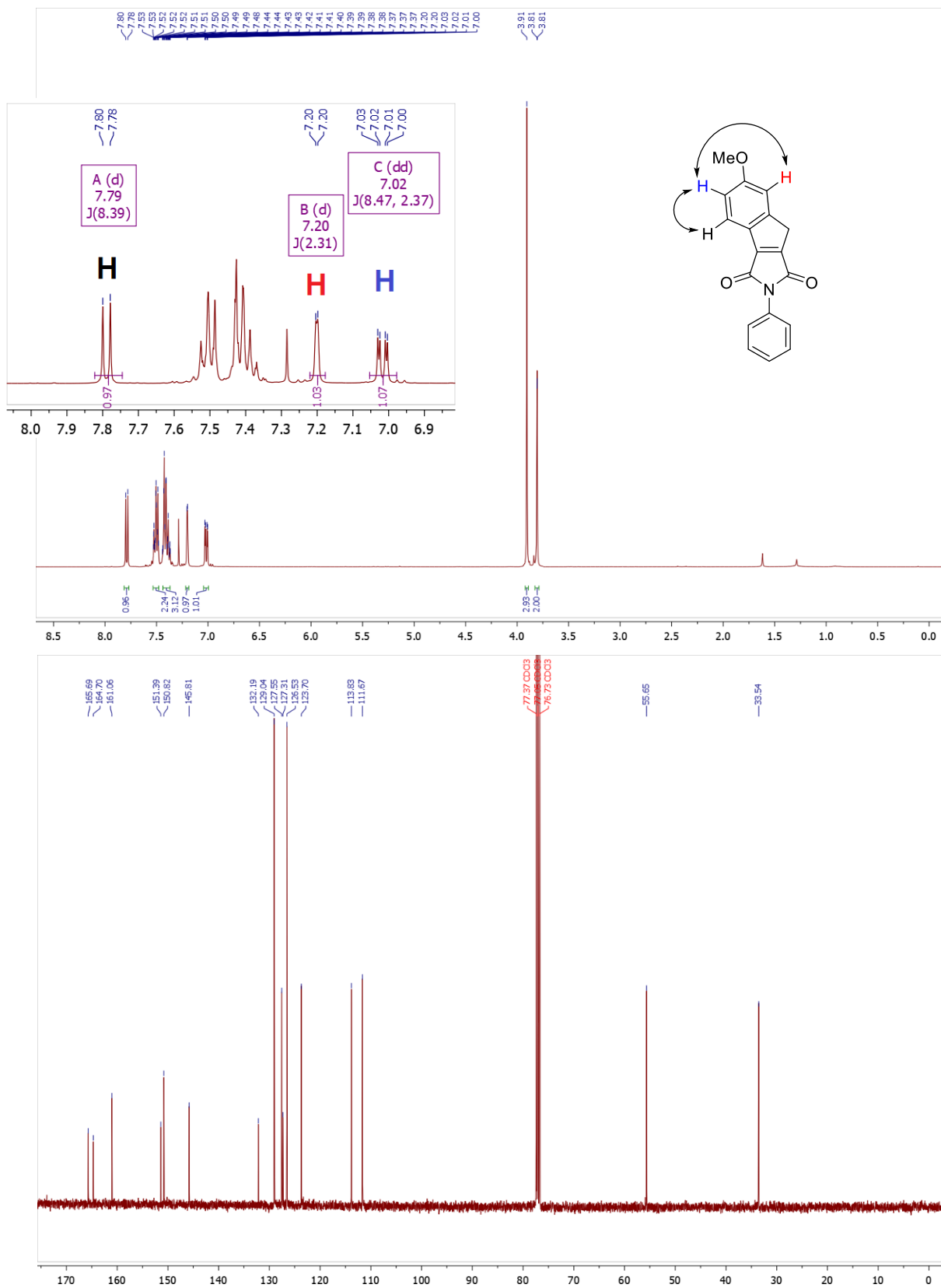


^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения **2f**'

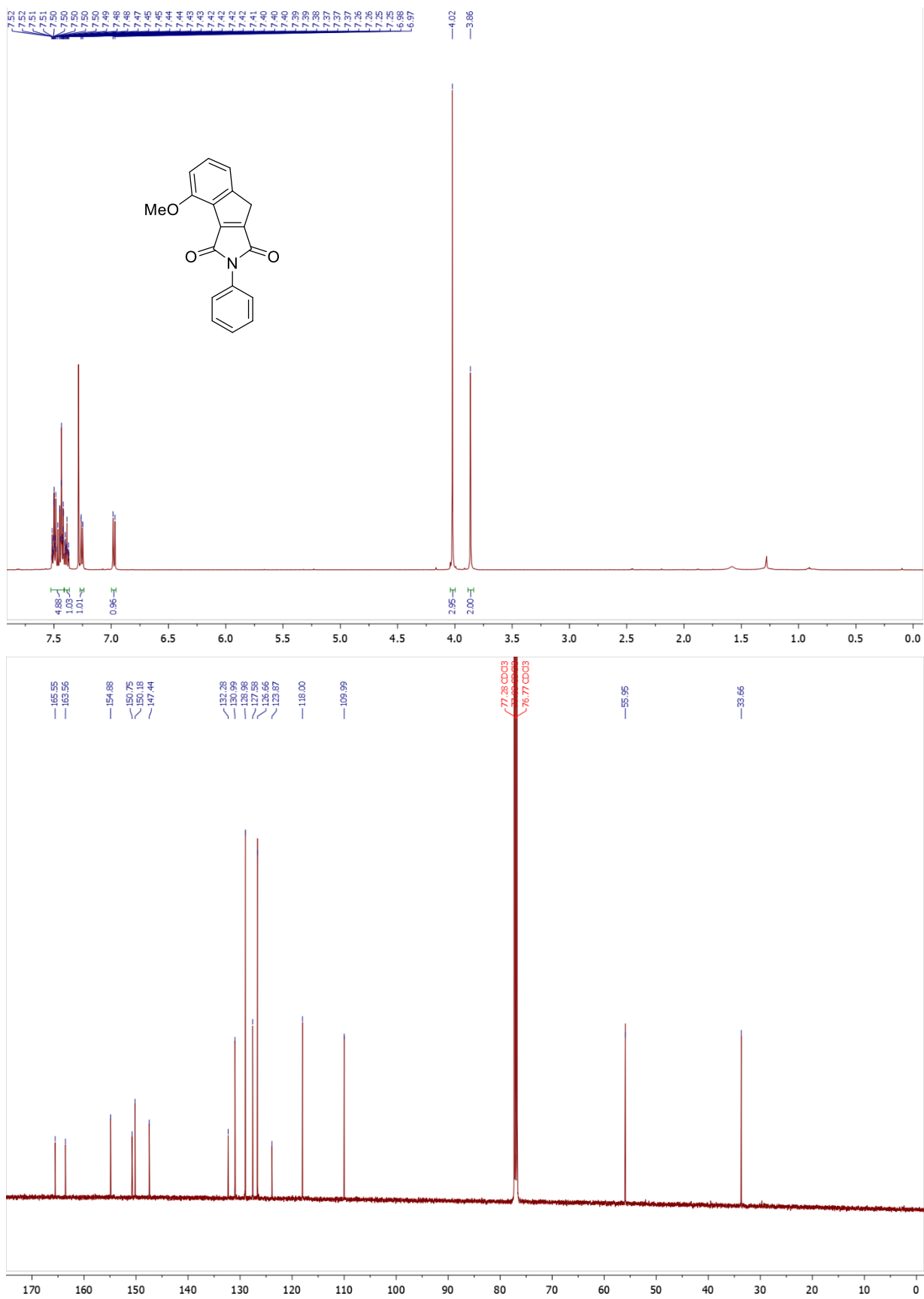


Приложение Б

^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения **75a**

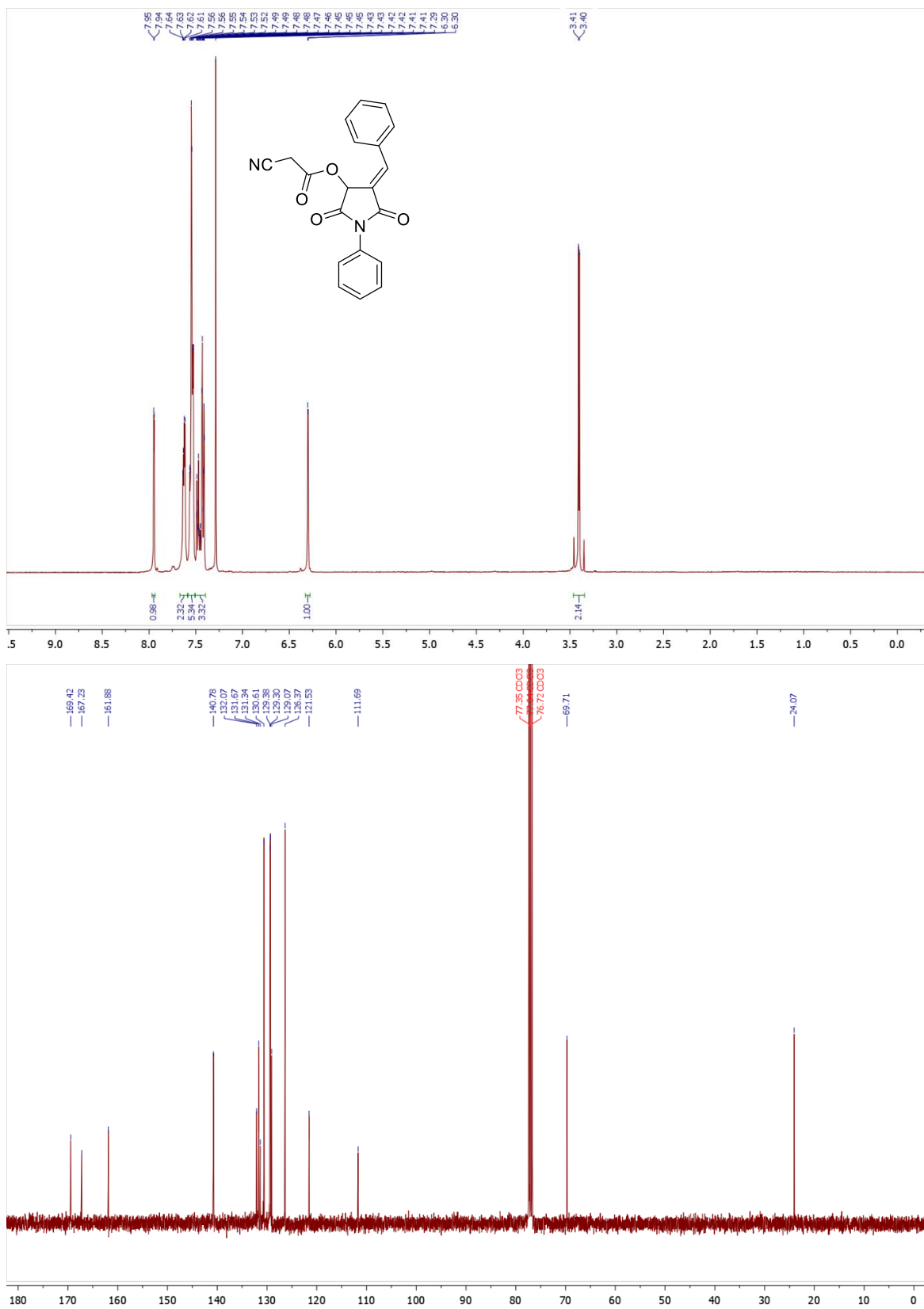


^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения **75b**



Приложение В

^1H и ^{13}C ЯМР-спектры соединения 76

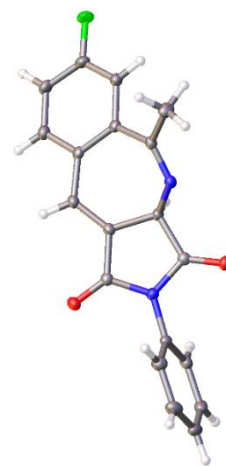


Приложение Г

Кристаллографические данные

Рентгеноструктурный анализ был выполнен с использованием монокристалльного дифрактометра Agilent Technologies "Xcalibur" с монохроматизированным CuK α рентгеновским излучением. Температура во время съемки составляла 100 К. Для расшифровки собранных данных использовался программный пакет Olex2. Для решения кристалла использовалось расширение SHELXT, а для уточнения — SHELXL с минимизацией методом наименьших квадратов. С помощью идентификатора CCDC 2062898 на сайте Cambridge Crystallographic Data Centre могут получены дополнительные данные о кристалле.

Эмпирическая формула, MW	C ₁₉ H ₁₃ FN ₂ O ₂ , 320.31
Температура, К	100.15
Кристаллическая система	monoclinic
Пространственная группа	P2 ₁ /c
a/Å, b/Å, c/Å	10.5776(2), 14.3577(2), 11.1685(3)
α /°, β /°, γ /°	90, 115.979(3), 90
Объем/Å ³	1524.77(6)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.395
μ/mm^{-1}	0.831
F(000)	664.0
Размер кристалла/mm ³	0.3 × 0.28 × 0.18
Излучение	CuK α (λ = 1.54184)
2 θ диапазон сбора данных/°	9.3 to 147.556
Диапазон индексов	-9 ≤ h ≤ 13, -17 ≤ k ≤ 15, -13 ≤ l ≤ 13
Собранно отражений	8152
Независимые отражения	2927 [R _{int} = 0.0340, R _{sigma} = 0.0316]
Данные/ограничения/параметры	2927/0/218
Goodness-of-fit в F ²	1.033
Конечные R индексы [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0337, wR ₂ = 0.0816
Конечные R индексы [все]	R ₁ = 0.0388, wR ₂ = 0.0853



Изображение кристаллической структуры (термические эллипсоиды показаны с 50% вероятностью) соединения **2h**