

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Филиппов Игорь Романович

**Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов
с илидами пиридиния**

1.4.3 Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н., с.н.с. Воробьев Алексей Юрьевич

Новосибирск, 2024

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	3
Введение	4
Глава 1. Литературный обзор.....	10
Введение.....	10
Синтез алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов.....	11
Синтез алкинилфосфонатов	11
Синтез алкинилсульфонов.....	15
Применение этинилфосфонатов в синтезе гетероциклических соединений.....	18
Конденсации бифункциональных соединений с этинилфосфонатами	18
Синтез 3-фосфонилхроменов	18
Синтез полизамещенных 3-фосфонилхинолинов	19
Синтез 3-фосфонил-2-фторалкилазаксантонов	26
Синтез индолиденов.....	28
Синтез (диоксоланилиденил)метилфосфонатов	29
Синтез триазолопиридинов	30
Синтез тиадиазол-2-тионов	31
Синтез индолил-3-фосфонатов	32
Синтез оксазоленил-5-метилфосфонатов	33
Алкинилфосфонаты в реакции Дильса-Альдера.....	34
Алкинилфосфонаты в реакциях [3+2]-циклоприсоединения.....	38
Использование этинилсульфонов в синтезе гетероциклических и ароматических соединений...46	
Синтез арилсульфонил-замещенных циклопропенов.....	47
Синтез сульфонилтриазолов	47
Сульфонацетилены в реакциях Дильса-Альдера	52
Алкинилтио эфиры.....	54
Заклучение.....	58
Глава 2. Основная часть.....	59
Синтез диэтил пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридинил-3-фосфонатов.....	59
Синтез индолизинил-1-фосфонатов	72
Изучение подходов к синтезу нуклеозидных аналогов, содержащих фосфонатную группу	78
Синтез алкенов из диэтил [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридинил-2-метилфосфоната по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса	82
Синтез гетероциклических соединений из этинилсульфонов	88
Заклучение.....	97
Глава 3. Экспериментальная часть	98
Список литературы.....	135

Список сокращений

BHT – бутилгидрокситолуол

Bn – бензил

Bu – бутил

DBU – диазабициклоундецен

DDQ – 2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMA – диметилацетамид

Et – этил

iPr – изопропил

m-CPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота

Me – метил

MSH – мезителенсульфонилгидроксиламин

NBS – *N*-бромсукцинимид

NCS – *N*-хлорсукцинимид

Ph – фенил

POP – оксибис(2,1-фенилен))бис(дифенилфосфан)

Pr – пропил

Pu – пиридин

TBHP – *трет*-бутилгидропероксид

t-Bu – *трет*-бутил

TEA – триэтиламин

TEMPO – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

TMS (TMS) – триметилсилил

Ts – тозил (4-метил-1-сульфонилбензол)

Введение

Актуальность темы. Ацетилены как класс соединений активно и всесторонне изучаются уже более 100 лет, поскольку обладают уникальной реакционной способностью, связанной с наличием тройной С-С связи: повышенная С-Н-кислотность терминальных ацетиленов, возможность присоединения как электрофилов, так и нуклеофилов, участие в окислительно-восстановительных процессах, а также возможность применения алкинов в перициклических реакциях с целью синтеза циклических, ароматических [1], [2] и гетероциклических соединений [3]. Будучи столь универсальным строительным блоком, ацетилены крайне интересны как с точки зрения их модификации, с вытекающими из их свойств перспективами синтеза более функционально сложных структур, так и расширения области применения модифицированных производных [4]. Несмотря на бурное развитие химии ацетиленов, большинство исследований сосредоточены вокруг углерод-центрированных заместителей при тройной связи. Данных о реакционной способности ацетиленов, где атом углерода тройной связи связан с гетероатомом, на порядок меньше, особенно для случаев сохранения гетероатомного заместителя в конечной структуре. Последний подход – сохранение заместителя – весьма интересен с методологической точки зрения, поскольку, используя такие ацетилены в качестве строительных блоков можно получать широкий набор карбо- и гетероциклических соединений с функциональной группой в небольшое число стадий. Альтернативные подходы к введению гетероатомной функциональной группы могут быть сопряжены с многостадийными превращениями, либо с использованием жестких условий.

В рамках данной работы проводилось исследование взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния: метилидами пиридиния и пиридиний-*N*-имидами. Актуальность этого исследования заключается в том, что получающиеся продукты, индолизины, пиразоло[1,5-*a*]пиридины и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины, находят применение как в области медицинской химии для дизайна новых биологически активных веществ, так и в области дизайна новых материалов. Остовы пиразоло[1,5-*a*]пиридина используются в дизайне ингибиторов DDX3X геликазы [5], Рап-JAK киназы [6], р38 киназы [7], а также ингибиторов D3 дофаминовых рецепторов, противотуберкулезных [8] и противомаларийных агентов [9]. Индолизины также находят применение в медицинской химии [10; 11]. Остов [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина набирает популярность в дизайне светочувствительных функциональных материалов, например, органических диодов и транзисторов [12–15].

Степень разработанности темы. В последние 10 лет в области использования гетероатом-замещенных ацетиленов в качестве строительных блоков в синтезе ароматических и гетероциклических соединений проделана достаточно масштабная работа: целые циклы работ представлены группами исследователей под руководством Белецкой И. П., Догадиной А. В. и Рёшенталера Г.-В. (Gerd-Volker Röschenthaler). К настоящему моменту в литературе есть данные о получении фосфонатных производных хинолинов, индолиденов, пиразоло[1,5-*a*]пиридинов, а также бензолов и фенолов и других гетероциклических и ароматических соединений [16–20]. Часто, применяемые ацетилены содержат перфторированные заместители, что повышает акцепторный характер тройной связи и активирует её к нуклеофильному и диполярному присоединению, либо в реакциях циклоприсоединения используются чрезвычайно активные диполи: диазометан, азид и другие. Однако данные об использовании этинилфосфонатов с нефторированными алкильными и арильными заместителями в литературе не обнаружены. Этинилсульфоны также находят широкое применение в синтезе как сульфоновых производных, так и в качестве вспомогательной группы, активирующей тройную связь к реакциям нуклеофильного присоединения или циклоприсоединения [21]. В литературе описано множество примеров взаимодействия этинилсульфонов с различными диенами (реакция Дильса-Альдера) и активными диполярофилами: азидами, аза-соединениями, нитронами и другими. В то же время, данных о реакционной способности по отношению к солям *N*-аминопиридиния и солям Крёнке очень немного.

Цель работы. Целью данной работы является изучение взаимодействия гетероатом-замещенных ацетиленов ($\text{PO}(\text{OEt})_2$, SO_2R , OR, галогены) с солями *N*-аминопиридиния и солями Крёнке, и синтез функциональных производных пиразоло[1,5-*a*]пиридина и индолизина, соответственно.

Задачи.

1. Синтез исходных соединений: солей *N*-аминопиридиния и Крёнке, а также этинилфосфонатов, этинилбифосфонатов и этинилсульфонов.
2. Оптимизация условий проведения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения илидов пиридиния к этинилфосфонатам и этинилсульфонам.
3. Синтез 2-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-*X* и их аннелированных аналогов и индолизинил-1-*X* ($\text{R} = \text{Alk}, \text{Ph}, \text{PO}(\text{OEt})_2, \text{Hal}, \text{OPh}, \text{H}$; $\text{X} = \text{PO}(\text{OEt})_2, \text{SO}_2\text{Ar}$).

4. Получение стирильных производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, изучение ряда доступных карбонильных соединений.

Научная новизна. Впервые по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения были синтезированы диэтил 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат и диэтил 2-алкилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонаты. Показано, что реакция прототируется добавкой $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. Также впервые получены пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонаты со свободным положением 2 и пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-2,3-бисфосфонаты.

Исследовано взаимодействие этинилфосфонатов, не содержащих фторалкильных заместителей, с метидами пиридиния, которые были генерированы действием основания на соли Крэнке. С помощью этой реакции получены индолизинил-1-фосфонаты и 2-фенилиндолизинил-1-фосфонаты.

Продемонстрировано, что при взаимодействии галогенэтинилфосфонатов с солью 1,2-диаминопиридиния образуется [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфонат. Последний был использован в синтезе алкенов по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, взаимодействуя с ароматическими, гетероциклическими, α,β -ненасыщенными, алифатическими, стерически затрудненными альдегидами и алифатическими кетонами.

Продемонстрирована возможность получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилатов и индолизинил-1-тозилатов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих солей пиридиния и триметилсилилтозилацетилена. Показана зависимость реакционной способности этинилсульфона от замещения при тройной связи и сульфо-группы.

Теоретическая и практическая значимость. Показан порядок реакционной способности замещенных этинилфосфонатов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения: так, реакционная способность уменьшается при замене фенильного заместителя на алкильный радикал и далее на объемный алкильный радикал. Добавка нитрата железа (III) повышает конверсию ацетилена, а для ацетиленов с объемным алкильным заместителем является критически важной. Диэтил триметилсилилэтинилфосфонат и тетраэтил этинилбифосфонат реагируют существенно более активно и дают соответствующие продукты циклоприсоединения с более высоким выходом и не требуют добавки нитрата железа (III). Также продемонстрирована возможность получения индолизинил-1-фосфонатов аналогичным образом из солей Крэнке, причем диэтил триметилсилилэтинилфосфонат вступает в эту реакцию в мягких условиях – ацетонитрил, карбонат калия – а для диэтил фенилэтинилфосфоната, в силу его меньшей активности,

использовалась система ДМСО, K_2CO_3 при температуре $90^\circ C$. Аналогичная реакционная способность по отношению к солям *N*-аминопиридиния и солям Крёнке была обнаружена и для триметилсилилтозилацетиленов – были получены соответствующие пиазоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилаты и индолизинил-1-тозилаты. При замене TMS-группы на фенил наблюдалось резкое увеличение выхода продукта элиминирования сульфонового фрагмента. Для всех описанных выше превращений была продемонстрирована высокая селективность – образовывался только один региоизомер. Для галоген (хлор и бром) этинилфосфоната была показана возможность получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфоната при взаимодействии с солью 1,2-диаминопиридиния. Из полученного производного триазолопиридина по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса был синтезирован ряд алкенов и продемонстрирована возможность использования в данном превращении алифатических и ароматических альдегидов и кетонов, α,β -ненасыщенных, гетероциклических и стерически затрудненных альдегидов.

С практической точки зрения гетероциклические остовы индолизина, пиазоло[1,5-*a*]пиридина и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина и их модификации могут быть интересны в разработке новых лекарственных препаратов или функциональных материалов (органических диодов и транзисторов). Фосфонатная группа в составе соединений может быть интересна в качестве инструмента изменения растворимости данных соединений в воде или органических растворителях путем гидролиза или сохранения эфирных фрагментов.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись классические синтетические подходы органической химии, такие как реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения, Арбузова-Михаэлиса, синтезировались и применялись литий- и магнийорганические соединения, и другие. Выделение и очистка промежуточных и целевых соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии, перекристаллизации, экстракции и пересаживанием. Строение полученных соединений было определено комплексом современных физико-химических методов: ЯМР на ядрах водорода, углерода, фтора и фосфора, ГХ-МС, масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ.

Положения, выносимые на защиту.

1. Методика синтеза диэтил 2-*R*-пиазоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов (*R* = Alk, Ph) по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в присутствии нонангидрата нитрата железа (III).

2. Методика синтеза диэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов и тетраэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-2,3-бифосфонатов.
3. Определение ряда реакционной способности этинилфосфонатов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с пиридиныи *N*-имидами.
4. Методы получения 2-*R*-индолизинил-1-фосфонатов (*R* = H, Ph), содержащих различные заместители в пиридиновом и пиррольном фрагментах.
5. Подход к получению диэтил [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфоната и исследование его реакционной способности в условиях реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса.
6. Методика синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-2-сульфонов и индолизинил-1-тозилатов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридиныи *N*-иминов и солей Крэнке к этинилсульфонам.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и использованием современных физико-химических методов установления строения. Все впервые полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P и масс-спектрометрией высокого разрешения. Региоселективность реакции циклоприсоединения определена комбинацией методов РСА и ЯМР ^{13}C . Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Структура диссертации.

Работа изложена на 149 страницах машинописного текста и содержит 134 схемы, 9 рисунков и 2 таблицы. Работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения и списка цитируемой литературы (185 литературных источников).

Апробация работы.

Результаты работы были представлены на следующих конференциях: European symposium of organic chemistry (ESOC, г. Вена, Австрия, 2019), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии (Medchemschool2021, г. Новосибирск, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (KOST, г. Сочи, 2021),

Современные проблемы органической химии (СПОХ, г. Новосибирск, 2023), Актуальные проблемы органической химии (АПОХ, пос. Шерегеш, 2024).

По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 5 сообщений в виде тезисов докладов.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и анализе литературных данных, на основе которых были обозначены цели и задачи работы. Автор принимал непосредственное участие в проведении всех экспериментов, обработке и анализе экспериментальных данных, интерпретации результатов физико-химических исследований; подготовке текстов научных статей к публикации.

Благодарности. Автор выражает глубочайшую признательность научному руководителю – к.х.н. Воробьеву Алексею Юрьевичу за многолетнее наставничество, чуткое руководство и неоценимую помощь в написании диссертации. Благодарность выражается всему коллективу ЛФП НИОХ СО РАН за обеспечение комфортной трудовой атмосферы.

Автор благодарит всех сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН, в особенности сотрудников группы ЯМР, Скорову Анну Борисовну и Кандаурову Веру Васильевну, за регистрацию ЯМР-спектров, Стаценко Ольгу Борисовну за запись масс-спектров, сотрудников Лаборатории микроанализа под руководством Тиховой Веры Дмитриевны, за выполнение элементного анализа и определение температуры плавления соединений, а также Сонину Алину Александровну и Гатилова Юрия Васильевича за выполнение рентгеноструктурного анализа.

Глава 1. Литературный обзор

Введение

Гетероциклические и ароматические органические соединения, содержащие фосфонатную группу, востребованы в области органических полупроводниковых материалов и, прежде всего, медицинской химии. Фосфонатная группа рассматривается как фармакофорный фрагмент [22; 23], а ее гидрофильная природа в значительной степени влияет на свойства соединения, например, улучшает растворимость в воде и, следовательно, в буферных системах модельных физиологических растворов, а также обуславливает способность к ингибированию некоторых ферментов, например, термолизина и β -лактамазу [24; 25].

Как уже упоминалось выше, ацетилены являются удобными строительными блоками в синтезе ароматических и гетероциклических соединений. Будучи доступными в получении, они, например, в результате реакций [4+2]- или [3+2]-циклоприсоединения дают шести- и пятичленные циклические структуры, соответственно. Помимо перициклических реакций для алкинов, замещенных электроноакцепторной группой, характерны реакции присоединения нуклеофилов по тройной связи.

Алкинилфосфонаты могут быть отличными реагентами в синтезе фосфонатных производных ароматических и гетероциклических соединений. С одной стороны, такие алкины просты в получении, а с другой, ввиду акцепторного характера фосфонатной группы, можно ожидать их высокой реакционной способности в таких реакциях, как диполярное циклоприсоединение или нуклеофильное присоединение. Судя по литературным данным, наиболее широко такие соединения используются в разного рода реакциях циклоприсоединения. Названный подход обеспечивает не прямое введение функциональных групп – формирование остова нового соединения с одновременной функционализацией в ходе одной реакции, что значительно упрощает синтез полифункциональных соединений. Также, присутствие в молекуле фосфонатной группы позволяет проводить тонкую синтетическую настройку растворимости полученных соединений путем гидролиза или сохранения фосфонатной группы в виде ее эфира [26]. Также следует отметить, что за 20 с лишним лет с момента открытия Шарплессом «клик-реакций» данный подход стал уже классическим в синтезе биоактивных молекул, а этинилфосфонаты, в свою очередь, отлично подходят на роль диполярофилов. «Клик-реакции» в большинстве случаев обеспечивают надежный и предсказуемый результат, что особенно важно при модификации сложных структур, создание которых может насчитывать десятки стадий химических превращений.

В литературе описано много соединений, содержащих ароматический или гетероциклический фрагмент, модифицированный сульфоновой группой, и проявляющих биологическую активность [27–32]. Наиболее известны среди них сульфонамиды, которые проявляют антибактериальную активность [33]. Прямое сульфирование даже простых ароматических соединений, зачастую, довольно трудный процесс, протекающий в жестких условиях. Этот факт значительно ограничивает синтетические возможности: нужно либо вводить сульфоновую группу на начальных этапах синтеза, либо проводить реакцию после, рискуя потерять в выходе целевого продукта.

Как в случае с фосфонатной, так и с сульфоновой группами, прямое введение данных функций ставит перед исследователем вопрос региоселективности реакции, особенно в сложных структурах. Одним из решений описанных выше проблем может быть синтез отдельных блоков молекулы и использование «надежных» реакций для их соединения на поздних этапах синтеза. Эффективным решением выглядят уже упомянутые реакции циклоприсоединения замещенных ацетиленов: во-первых, в ходе одной реакции создается остов нового соединения и вводится функциональная группа, а, во-вторых, региоселективность часто можно предсказать, исходя из структуры реагентов, или даже управлять ей, используя различные катализаторы.

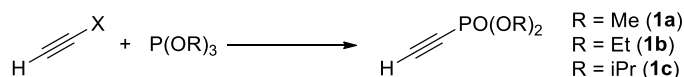
В данном обзоре будут рассмотрены классические и современные методы синтеза алкинилфосфонатов и -сульфонов, а также их применение в синтезе соответствующих производных ароматических и гетероциклических соединений.

Синтез алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов

Синтез алкинилфосфонатов

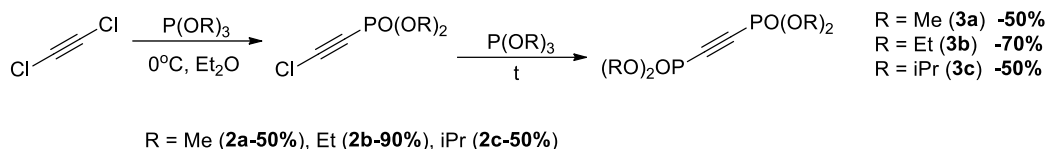
Известно несколько классических синтетических подходов к алкинилфосфонатам. Исторически первым методом синтеза стала реакция Арбузова-Михаэлиса между галогеналкином и триалкилфосфитом, разработанная в 1962 году [34; 35] (Схема 1).

Схема 1



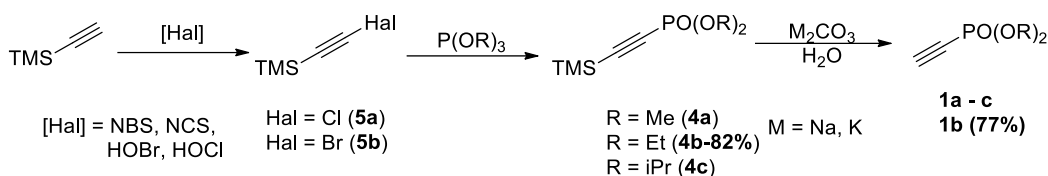
Аналогичный подход с использованием эфирного раствора дихлорацетилена позволяет получать как хлорэтинилфосфонаты, так и этинил-1,2-бифосфонаты с выходами около 50% на каждой стадии [36] (Схема 2). Превращение исходного дихлорацетилена происходит в исключительно мягких условиях – уже при 0°C, а следующая реакция проводится при кипении без растворителя.

Схема 2



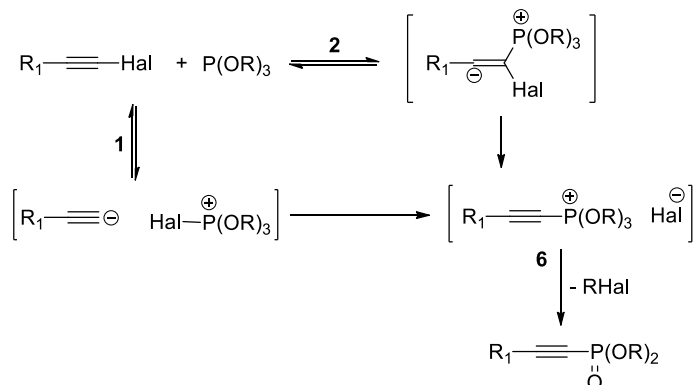
Получение незамещенного этинилфосфоната обычно осуществляется с использованием защитной группы для тройной связи, например, силильной. Так, последовательные галогенирование (бromирование или хлорирование) TMS-ацетилена, реакция Арбузова-Михаэлиса и удаление защитной группы в водном или метанольном растворе карбоната калия или натрия [34] (Схема 3).

Схема 3



В литературе предложены два возможных механизма данного превращения. Первый заключается в нуклеофильной атаке триалкилфосфита, сопровождающейся отщеплением положительно заряженного атома галогена. Второй возможный путь представляет собой галофильную атаку фосфоната с отщеплением ацетиленид-аниона, который в дальнейшем замещает атом галогена в фосфониевой соли. Для обоих механизмов характерно образование интермедиата **6**, а образование целевого этинилфосфоната сопровождается выделением галогеналкила (Схема 4).

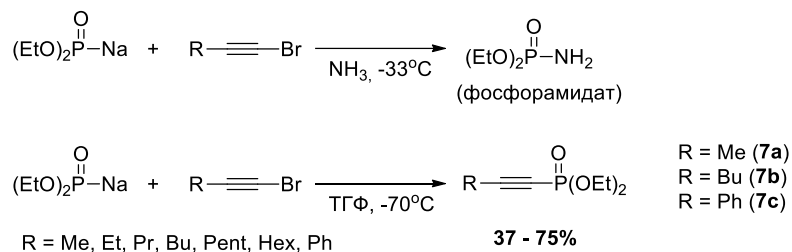
Схема 4



Другим подходом к синтезу этинилфосфонатов является реакция Михаэлиса-Беккера, а первое упоминание о ней датируется 1965 годом [37]. Данный метод заключается в использовании диэтилфосфита натрия и галогенацетилена (Схема 5). Впервые такое превращение было проведено в жидком аммиаке, однако основным продуктом оказался

диэтил фосфорамидат. Наилучших результатов удалось достигнуть, проводя данную реакцию в тетрагидрофуране при -70°C [38]. В таких условиях обмен атома галогена на фосфор происходит значительно проще, а побочный продукт не образуется.

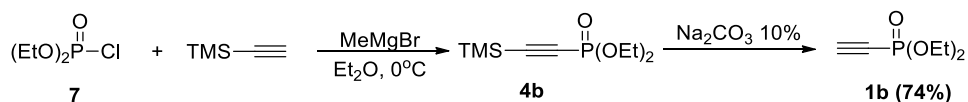
Схема 5



Тем не менее, данный подход нельзя назвать универсальным и эффективным, поскольку, зачастую, с удовлетворительным выходом образуются только некоторые соединения в довольно специфических условиях, например, под воздействием ультразвука [39].

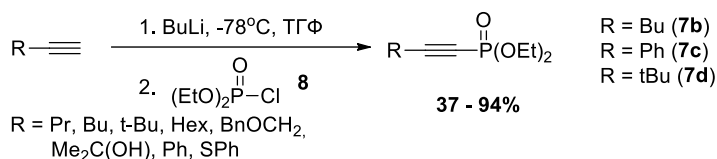
Особо выделяется среди прочих методов нуклеофильное замещение у электрофильного пятивалентного фосфора ($\text{S}_\text{N}\text{P(V)}$) с применением магниевых и литиевых ацетиленидов (Схема 6). Сгенерированный реактив Йоцыча выступает в роли нуклеофила, замещая атом хлора, что приводило к образованию **4b**, а после удаления защитной группы общий выход продукта **1b** составил 74%. Данный подход начал разрабатываться в 60-х годах прошлого века, однако значимых результатов удалось достигнуть к середине 80-х [40].

Схема 6



В ходе дальнейших исследований было выяснено, что гомологи ацетилена в данном превращении дают более высокие выходы, а также более предпочтительно предварительное генерирование реактива Йоцыча с последующим прибавлением диэтил хлорфосфоната [41]. В рамках данного подхода нельзя не отметить алкиниллитиевые реагенты (Схема 7). Терминальные ацетилены легко металлируются действием BuLi в ТГФ при низкой температуре, а полученные литийорганические соединения значительно более реакционноспособны во взаимодействии с хлорфосфонатами, чем реактивы Йоцыча, и, кроме того, по словам авторов, минимизируют побочные процессы [42; 43].

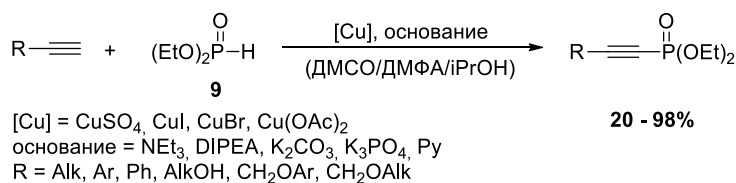
Схема 7



Описанный выше подход обеспечивает доступ к разнообразному спектру замещенных этинилфосфонатов, а выходы целевых соединений, помимо редких исключений, оказываются выше, чем в методах, описанных выше.

Отдельно следует выделить современный подход, предложенный в 2007 году [44]. Речь идет об окислительном медь-катализируемом фосфонилировании терминальных ацетиленов с помощью диалкилфосфитов. Данный метод выгодно отличается от описанных выше значительно более простой экспериментальной процедурой, а выходы целевых соединений, обычно, конкурентны с таковыми в реакциях с использованием магниевых и литиевых производных (Схема 8).

Схема 8



В качестве катализаторов применяются различные соли меди (I) и (II), основания могут быть как гомогенными (амины), так и гетерогенные – карбонат и фосфат калия. Учитывая широчайший ряд ацетиленов, вовлекаемых в данную реакцию – условия также широко варьируются [45–59]. Обычно реакция успешно проводится при умеренном нагревании (50 – 60°C) или при комнатной температуре, а единственным побочным продуктом оказывается димер исходного ацетилена, который отделяется с помощью хроматографии. В качестве растворителя чаще всего применяют апротонные диполярные ДМФА и ДМСО, реже изопропиловый спирт, а в частных случаях – пиридин, который играет роль растворителя и основания одновременно.

Подводя итог рассмотрению подходов к синтезу этинилфосфонатов, важно отметить, что на настоящий момент наиболее универсальным и простым с препаративной точки зрения можно назвать медь-катализируемое фосфонилирование тройной связи. Очевидное преимущество данного подхода – чрезвычайно широкий круг доступных субстратов, в том числе, содержащих чувствительные функциональные группы. Тем не менее, разработанные в 60-х годах прошлого века подходы по-прежнему актуальны и

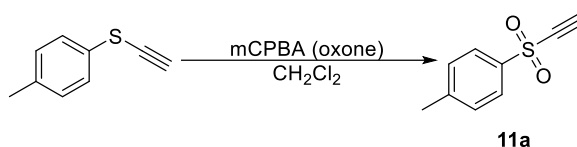
активно используются, поскольку легко масштабируются, а для получения галогенэтинилфосфонатов реакция Арбузова-Михаэлиса, вообще, является предпочтительным синтетическим путем.

Синтез алкинилсульфонов

Совершенно иначе обстоит дело с получением этинилсульфонов, поскольку методы, описанные выше для фосфонатов в данном контексте не эффективны.

Первый подход, который не подразумевает формирования связи S–C_{sp}, заключается в окислении этинилсульфида различными реагентами, например, *m*-CPBA или оксоном [60] (Схема 9).

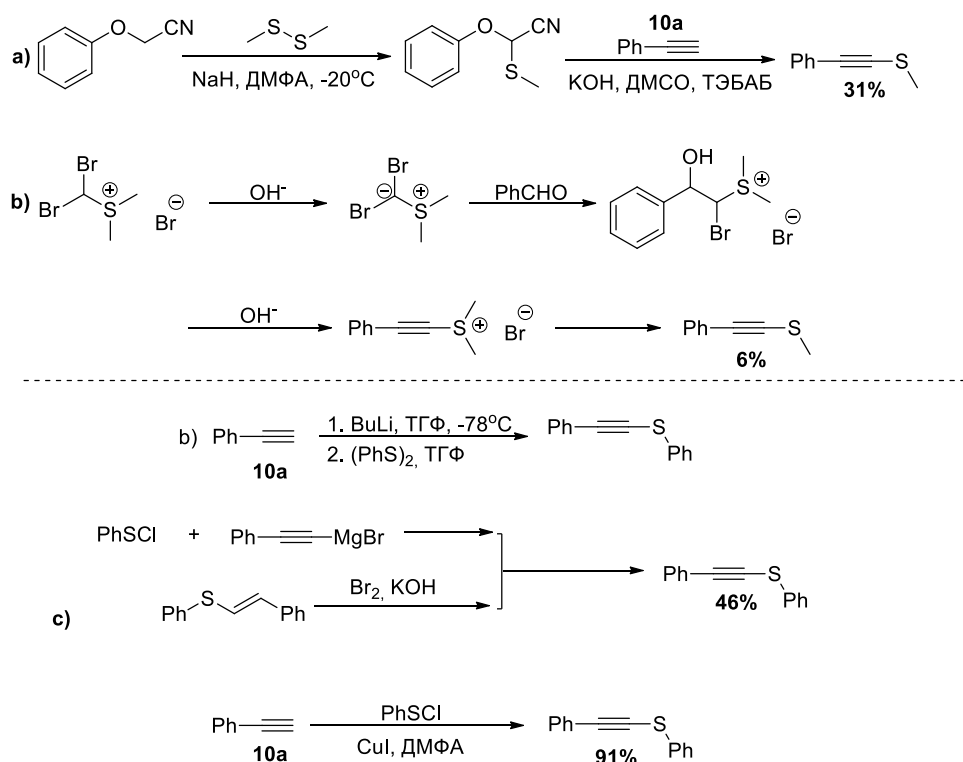
Схема 9



Обычно такой процесс происходит гладко, а целевые продукты образуются количественно.

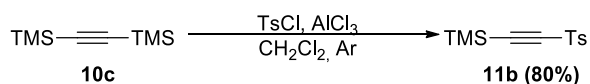
Сульфиды, в свою очередь, могут быть получены различными способами, например, из сульфидов (a), ионов метония (b) или в результате модификации терминальной тройной связи (c) [61–64] (Схема 10).

Схема 10

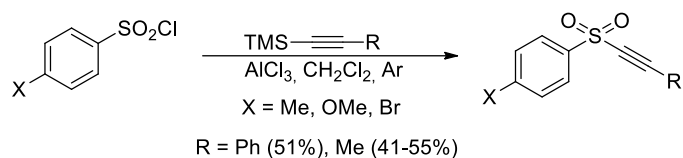


Простейший подход к модификации терминального алкина сульфоновой группой был опубликован в 1989 году [65]. Он заключается во взаимодействии получаемого *in situ* комплекса TsCl с AlCl_3 и последующим взаимодействии с бис-триметилсилацетиленом в хлористом метиле (Схема 11).

Схема 11

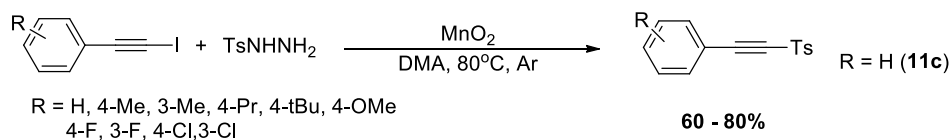


Удаление TMS-защитной группы осуществляется в стандартных условиях при необходимости. В 2015 году группой Чена (Chen) данный подход был распространен на другие TMS-ацетилены, замещенные фенильным и метильным фрагментами [66].



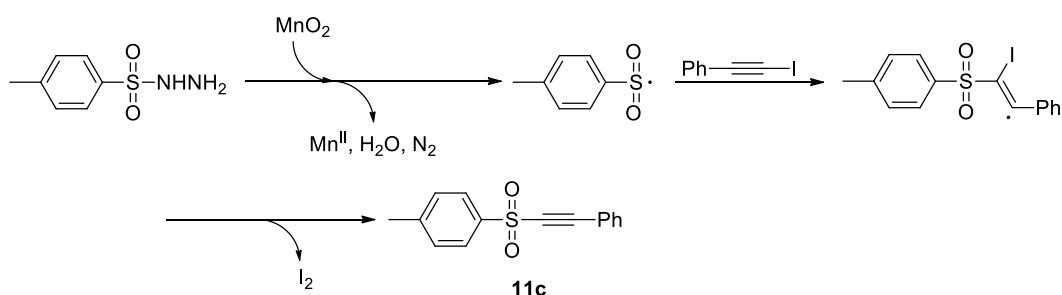
Другой подход к модификации тройной связи состоит в радикальной реакции между иодалкином и сульфонилгидразидом в присутствии диоксида марганца в инертной атмосфере [67] (Схема 12).

Схема 12



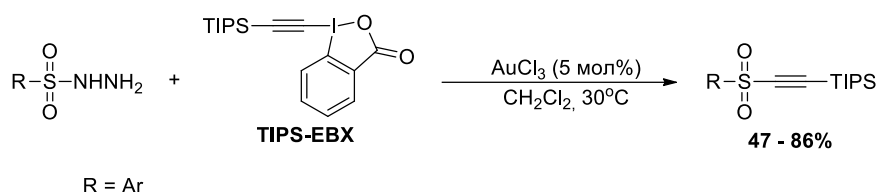
Данный подход обеспечивает высокие выходы тозилацетиленов с арильным заместителем. Механизм реакции заключается в генерации сульфонильного радикала под действием диоксида марганца, сопровождающейся выделением азота, и последующим присоединением к иодацетилену, что приводит к образованию винильного радикала. Последний теряет иод, что приводит к формированию тройной связи (Схема 13).

Схема 13



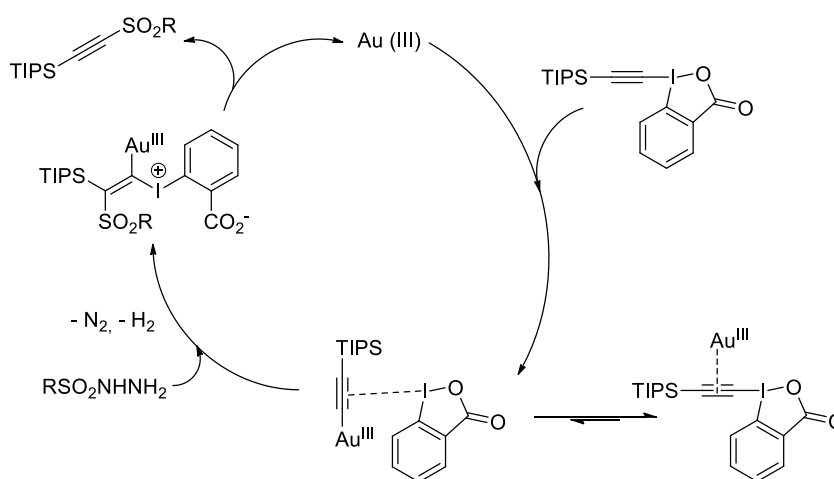
В подтверждение радикального характера данного процесса авторы проводили аналогичный эксперимент в присутствии радикальных ловушек (ТЕМРО, ВНТ), которые подавили реакцию.

Похожий подход с использованием катализаторов на основе золота был продемонстрирован в 2017 году [68]. Данная реакция происходит в исключительно мягких условиях, давая целевые продукты с выходами от умеренных до высоких.



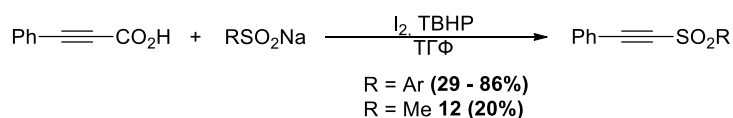
Авторы предполагают, что наиболее вероятный механизм – это катализируемое золотом электрофильное алкинирование (Схема 14).

Схема 14



Несколько иной подход заключается в применении органических сульфидов натрия [69]. В отличие от описанных выше методов, данный подход расширяет диапазон заместителей у атома серы. Например, в реакции иод-катализируемого декарбоксилирования-сульфонилирования, может быть использован метилсульфинат натрия с образованием соответствующего продукта, правда с невысоким выходом (Схема 15).

Схема 15



Таким образом, на сегодняшний день существует ряд методов для синтеза алкинилсульфонов, которые позволяют получать широкий круг последних. Однако среди рассмотренных подходов нельзя выделить один универсальный или наиболее предпочтительный, поскольку каждый из них используется для получения различных соединений.

Далее в обзоре будут рассмотрены различные способы применения этинилфосфонатов и этинилсульфонов в синтезе ароматических и гетероциклических соединений: реакции диполярного циклоприсоединения, реакция Дильса-Альдера и некоторые конденсации.

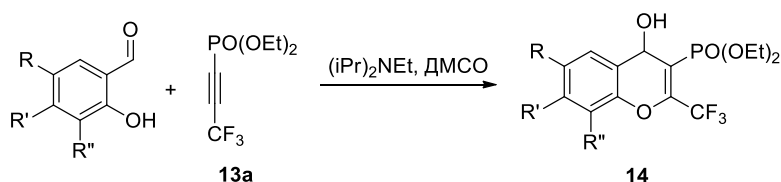
Применение этинилфосфонатов в синтезе гетероциклических соединений

Конденсации бифункциональных соединений с этинилфосфонатами

Синтез 3-фосфонилхроменов

Подход к синтезу 3-фосфонилхроменов был продемонстрирован в 2011 году группой под руководством Г.-В. Рёшенталера [70]. Хромены очень распространены в медицинской химии, а также в исследовании механизмов биологических процессов, например, некоторые 4*H*-хромены оказались эффективны в качестве ингибиторов ДНК полимеразы [71; 72], антитрипаносомальных средств [73; 74], антибактериальных средств [75]. Классическим методом синтеза 2,3-замещенных хроменов считается конденсация Кневенагеля салицилового альдегида и 1,3-дикетона, однако такой подход ограничен бедной функционализацией последнего [76; 77]. Эта преграда может быть преодолена с помощью подхода, предложенного авторами. 4*H*-хромены легко образуются из соответствующих *орто*-гидроксibenзальдегидов и этинилфосфонатов в присутствии диизопропилэтиламина в сухом ДМСО при комнатной температуре (Схема 16).

Схема 16



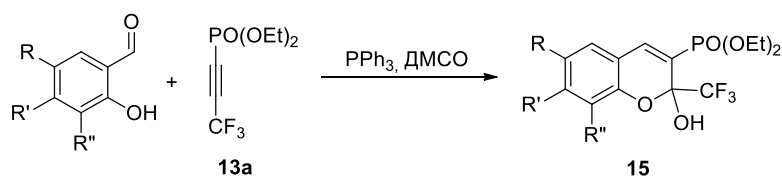
	14a	14b	14c	14d	14e	14f
R'	H	H	H	H	NEt ₃	H
R''	H	H	H	H	H	OMe
R	H	Me	OMe	NO ₂	H	H
Выход, %	95	94	42	98	90	68

Из экспериментальных данных видно, что введение в *пара*-положение электроноакцепторного заместителя – NO₂-группы – в молекулу салицилового альдегида

повышает реакционную способность и, соответственно, выход продукта **14d**. Введение электронодонорной метокси-группы приводит к уменьшению выхода соединения **14c**. Введение сильного мезомерного донора электронов – NEt_2 – в *мета*-положение не влияет на реакционную способность, в то время как метокси-группа в орто-положении негативно влияет на выход целевого соединения **14f**. Таким образом, авторы делают вывод, что это связано с более эффективным генерированием фенолят-аниона, а также с повышением электрофильности карбонильной группы. При замене CF_3 -группы на ближайший гомолог прослеживались аналогичные тенденции влияния заместителей, а выходы продуктов в целом были немного ниже.

2*H*-хромены были получены в аналогичных условиях с добавкой трифенилфосфина в качестве основания (Схема 17).

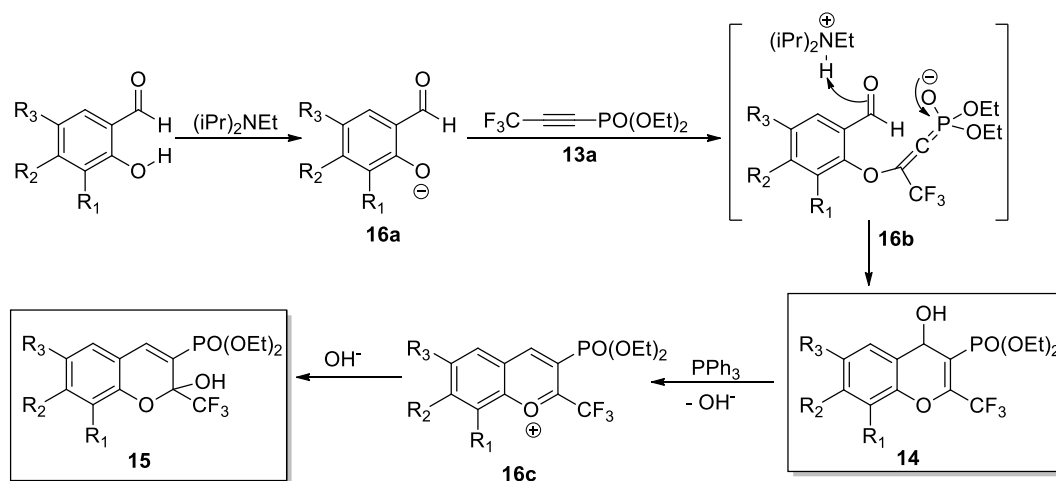
Схема 17



	15a	15b	15c	15d	15e	15f
R'	H	H	H	H	NEt_3	H
R''	H	H	H	H	H	OMe
R	H	Me	OMe	NO_2	H	H
Выход, %	92	93	40	95	86	64

Для продуктов **15a-f** прослеживаются закономерности аналогичные соединениям **14a-f**: решающую роль в реакционной способности играет легкость генерации фенолят-аниона. Авторами был предложен следующий механизм реакции (Схема 18).

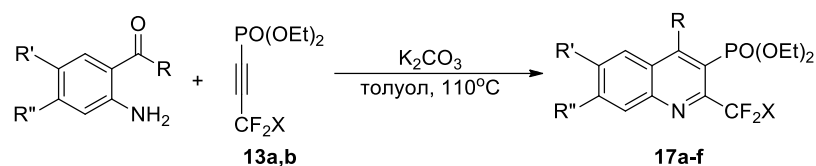
Схема 18



Синтез полизамещенных 3-фосфонилхинолинов

В 2014 году той же группой опубликована работа, в которой представлен синтез 2-фторалкил-3-фосфонилхинолинов по реакции между фторированными алкинилфосфонатами и *орто*-аминоарилкетонами [78]. Такие соединения, на основе остова хинолина и содержащие одновременно липофильный фторалкильный блок и гидрофильную фосфонатную группу, эффективны, например, против инсульта и ишемических заболеваний [79; 80]. Разработанный авторами синтетический подход примечателен достаточно мягкими условиями проведения реакции и отсутствием необходимости использовать дорогостоящие реагенты или катализаторы (Схема 19).

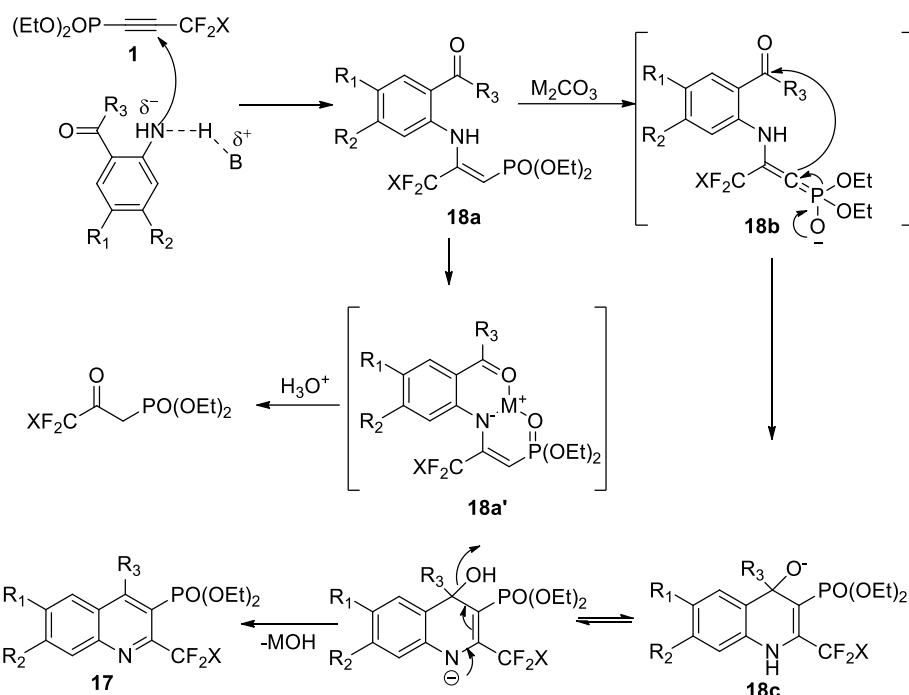
Схема 19



	17a	17b	17c	17d	17e	17f
R'	H	-O-CH ₂ -O-	H	-O-CH ₂ -O-	OMe	OMe
R''	H	-O-CH ₂ -O-	H	-O-CH ₂ -O-	H	H
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃	CF ₃
X	F	F	CF ₃	CF ₃	F	CF ₃
Выход, %	97	89	65	52	55	32

В ходе работы авторами были оптимизированы условия проведения реакции и, как оказалось, кипячение в толуоле в присутствии поташа приводило к полной конверсии алкина (отслеживалась по ЯМР на нескольких ядрах) и высоким выходам продуктов. Также было выяснено влияние заместителей R' и R'' на выход целевого продукта. Так, присутствие донорных заместителей, вероятно, повышает нуклеофильность аминогруппы, что приводит к конкурентному элиминированию фосфонатной группы и, следовательно, разрушению алкинильных субстратов (путь **18a** – **18a'**) [81]. Также, донорные заместители понижают электрофильность карбонильной группы, тем самым снижая скорость превращения **18b** в **18c**. Основываясь на анализе реакционных смесей методами ЯМР и ГХ-МС, авторы предложили следующий возможный механизм реакции (Схема 20).

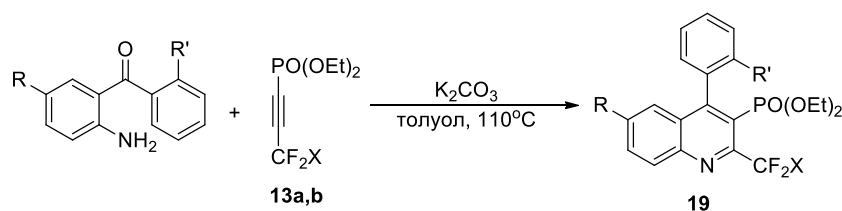
Схема 20



На первой стадии происходит активация аминогруппы основанием и последующее присоединение по Михаэлю к атому углерода тройной связи (связанному со фторированным заместителем) с образованием промежуточного продукта **18a**. Авторы предполагают, что в присутствии основания **18a** претерпевает перегруппировку в метастабильный интермедиат **18b**, после чего происходит замыкание цикла и образование дигидрохинолина **18c**. С последним в данных условиях происходит спонтанная ароматизация в целевой продукт **17**.

Данный подход оказался эффективен также для синтеза 4-арил-3-фосфонил-2-фторалкилхинолинов (Схема 21).

Схема 21



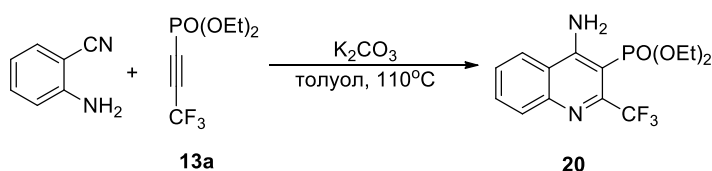
	19a	19b	19c	19d
R'	F	H	H	H
R	Cl	H	NO ₂	NO ₂
Выход, %	70	75	80	61

Авторами было установлено, что заместитель R' в *орто*-положении арильного фрагмента оказывает значительное влияние на реакционную способность исходного аминокетона и,

соответственно, на выход целевого продукта. Так, в соответствии с предложенным ранее механизмом, атом фтора, обладающий сильным $-I$ – эффектом, повышает электрофильность карбонильной группы, активируя ее к взаимодействию с интермедиатом **18b**. Региоселективность реакции была подтверждена методом РСА.

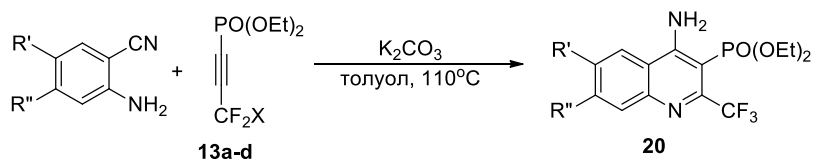
Похожий подход был предложен той же группой в соавторстве с Борисом Иониным в 2012 году: из *орто*-аминобензонитрилов и этинилфосфонатов и бифосфонатов были получены 4-аминохинолины [82]. Такой метод обеспечивает введение фторалкильной и фосфонатной групп с одновременным образованием аминогруппы, которая хорошо подходит для дальнейших модификаций, например, с помощью реакций диазотирования (Схема 22).

Схема 22



Оптимизация условий реакции включала в себя подбор наилучших растворителя и основания, причем лучшей системой оказался поташ в толуоле при кипячении. Среди рассмотренных оснований были также и гомогенные NEt_3 и DBU, но они оказались менее эффективны. После оптимизации условий реакции был получен ряд 4-аминохинолинов. Авторами было отмечено, что введение заместителей в *орто*-аминобензонитрил значительно изменяло нуклеофильность аминогруппы (Схема 23). Если незамещенный продукт **4a** был выделен с выходом 92%, то при замещении атомов водорода на нитро- или метокси-группы выход продуктов значительно уменьшался, поэтому вывод о влиянии электронной природы заместителя на выход целевого продукта сделать не представляется возможным.

Схема 23

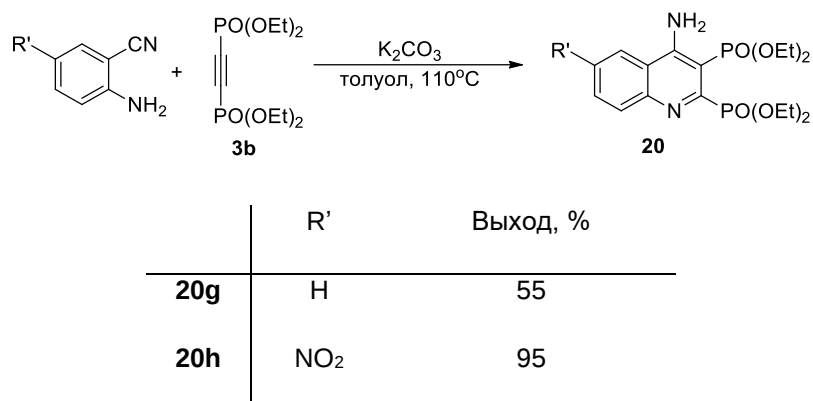


	20a	20b	20c	20d	20e	20f
R'	H	NO ₂	OMe	H	H	H
R''	H	H	OMe	H	H	H
	F	F	F	Cl	Br	CF ₃
Выход, %	92	60	70	83	77	62

С другой стороны, замена одного из атомов фтора в трифторметильной группе этинилфосфоната приводило к снижению его реакционной способности, по-видимому, по

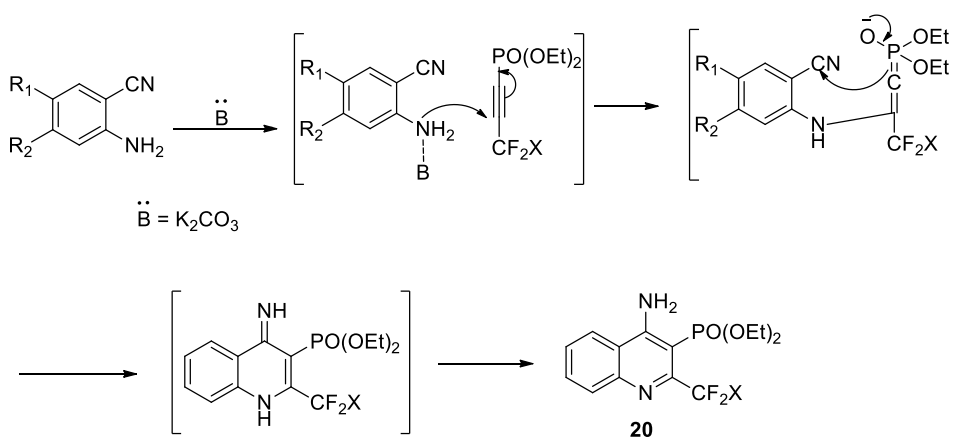
причине снижения электрофильных свойств алкина. Так замена атома фтора на хлор или бром приводила к снижению выхода до 83 и 77% для хинолинов **20d**, **20e**, соответственно. Снижение выхода продукта с перфторэтильной группой (**20f**) до 62% авторы связывают со стерическими затруднениями от увеличения объема заместителя алкина. Использование этинилбифосфоната выявило обратную зависимость: *орто*-амино-*мета*-нитробензонитрил оказался более реакционноспособен, чем незамещенный.

Схема 24



Механизм реакции аналогичен описанному выше: по мнению авторов, первая стадия – активация аминогруппы, присоединение по Михаэлю и замыкание цикла по электрофильному атому углероду циано-группы (Схема 25).

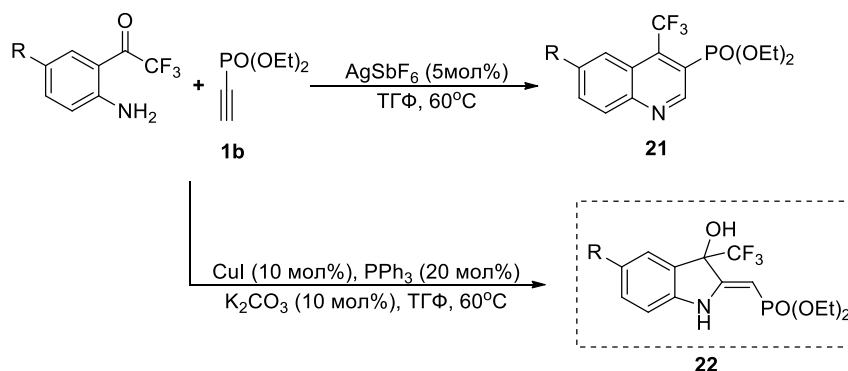
Схема 25



Описанные подходы к синтезу 3-фосфонилхинолинов оказались очень эффективны, а также синтетически удобны из-за мягких условий реакции и малого числа побочных процессов.

Другой подход к региоспецифичному синтезу хинолинов был продемонстрирован группой Белецкой и Митрофанова в 2020 году, который заключается в использовании катализаторов на основе меди, серебра и золота [83]. В ходе работы было обнаружено, что при использовании солей меди в результате реакции образовывались индолидены, а для получения хинолинов требовались катализаторы на основе серебра или золота (Схема 26).

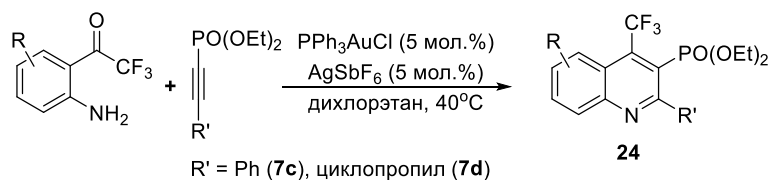
Схема 26



	21a	21b	21c	21d	21e
R	H	Cl	OMe	Br	CF ₃
Выход,	70	80	79	84	69

Хинолинил-3-фосфонаты были получены региоселективно и с высокими выходами. В то же время, оказалось, что замещенные этинилфосфонаты оказались не реакционноспособны в данных условиях, что потребовало подбора катализатора на основе золота. Как было установлено в ходе работы, наилучших результатов удалось достигнуть при использовании каталитической системы PPh₃AuCl (5 мол.%) + AgSbF₆ (5 мол.%) в дихлорэтане при 40°C (Схема 27).

Схема 27

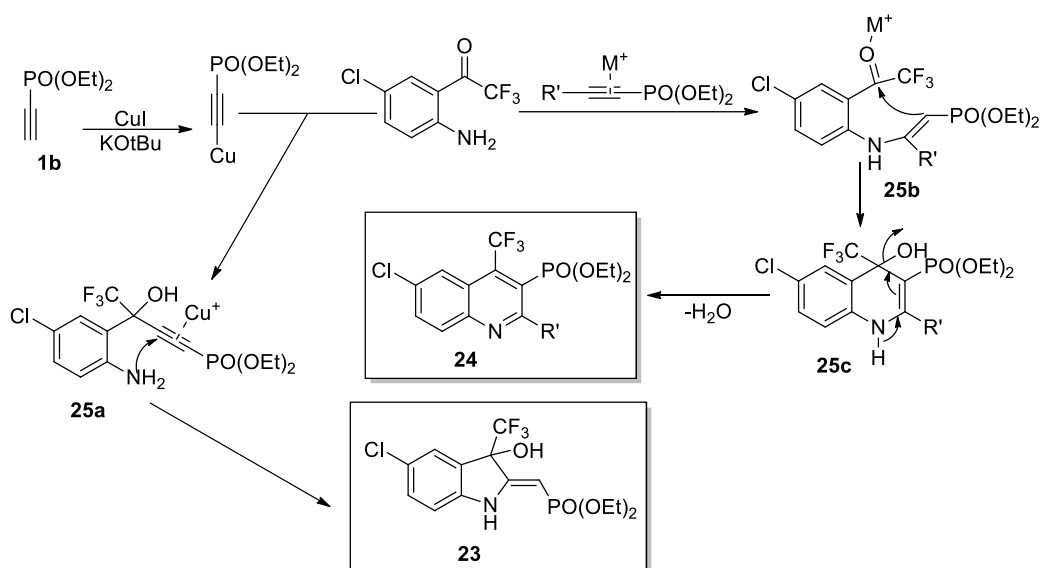


	24a	24b	24c	24d	24e	24f	24g
R	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Br	OMe
R'	Ph	4-ClC ₆ H ₄	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	циклопропил	пентил	Ph	Ph
Выход, %	78	63	78	53	62	68	72

Образование индолиденов и хинолинов из одних и тех же исходных реагентов авторы объясняют разными механизмами реакции (Схема 28). Формирование индолидена обусловлено первоначальным образованием ацетелинида меди и последующей нуклеофильной атакой по атому углерода карбонильной группы 25a. Далее аминогруппа, действуя как нуклеофил, атакует атом углерода тройной связи, и замыкается пятичленный цикл 22. В отличие от образования индолидена, при катализе серебром и золотом происходит координация по тройной связи с образованием π-комплекса, что активирует тройную связь к присоединению аминогруппы 25b. При координации атома кислорода

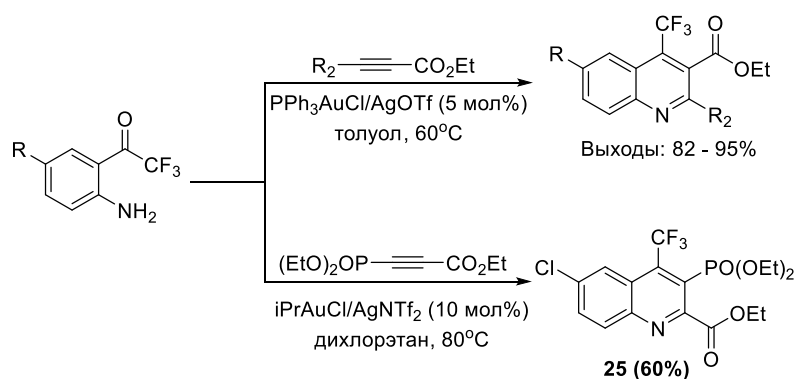
карбонильной группы с солью серебра происходит замыкание цикла **25с** и последующее элиминирование молекулы воды с образованием **24**.

Схема 28



В продолжение данной тематики группой Митрофанова в 2023 году был опубликован цикл работ по синтезу хинолинов из замещенных алкинов, в том числе фосфонилхинолинов. В ходе исследований было выяснено, что этил 3-метил- и фенилпропионаты оказались значительно более реакционно способны, чем этил 3-(диэтоксифосфорил)пропионат в реакциях с замещенными трифторацетанилинами, а относительно высокого выхода удалось достигнуть при использовании $i\text{PrAuCl}/\text{AgNTf}_2$ в качестве катализатора [84]. Стоит также отметить, что в упомянутом превращении наблюдается обратная региоселективность, причины которой авторами не освещаются (Схема 29).

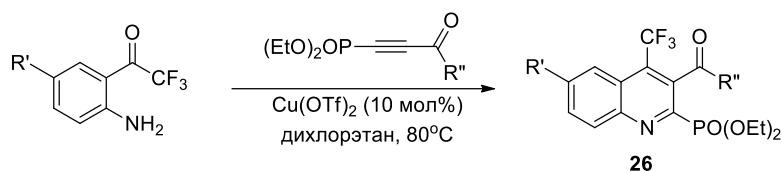
Схема 29



В другой работе были подобраны каталитические системы, позволяющие региоселективно получить 2- и 3-фосфонилхинолины [85]. При использовании трифлата меди (II)

наблюдалось селективное образование 2-фосфонилхинолина, а выходы продуктов составили 59 – 72% (Схема 30).

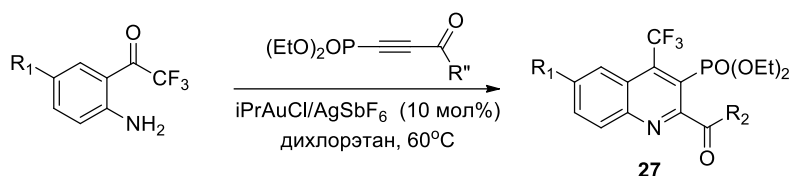
Схема 30



	26a	26b	26c	26d	26e	26f
R'	Cl	F	Br	CF ₃	H	OMe
R''	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
Выход, %	72	62	61	59	66	67

С другой стороны, использование каталитической системы *i*PrAuCl/AgSbF₆ приводило исключительно к 3-фосфонилхинолинам, а выходы продуктов составили 64 – 79%.

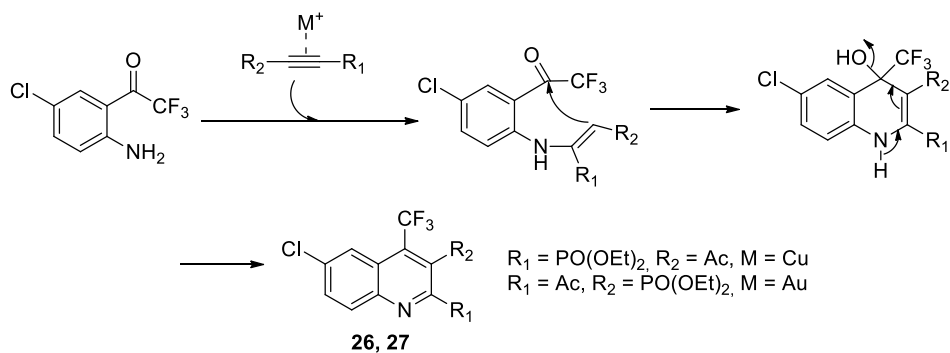
Схема 31



	27a	27b	27c	27d	27e	27f
R ₁	Cl	F	Br	CF ₃	H	OMe
R ₂	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
Выход, %	79	72	66	73	78	64

Механизм превращения включает координацию атома металла к тройной связи алкина, присоединение аминогруппы к алкину с последующими циклозамыканием и элиминированием молекулы воды (Схема 32). По словам авторов, механизм такой региоселективности не известен, однако, вероятно, это связано с различиями в сдвиге электронной плотности при координации к катионам меди и золота.

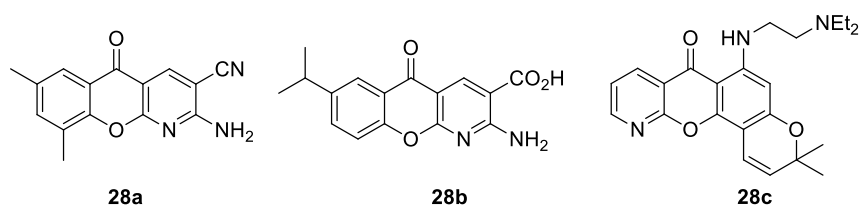
Схема 32



Синтез 3-фосфонил-2-фторалкилазаксантонов

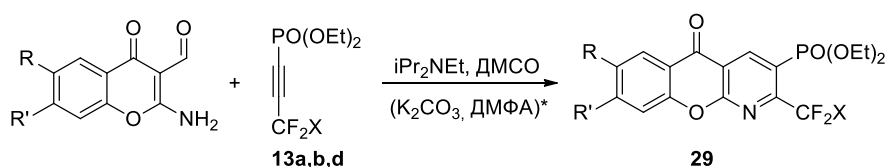
Обобщением описанных выше работ можно назвать синтез 3-фосфонил-2-фторалкилазаксантонов из хроменонов и этинилфосфонатов. Такие соединения находят широкое применение в медицинской химии, проявляя различную физиологическую активность: трициклический аминоцианопиридин **28a** является ингибитором активируемой митогеном протеинкиназы-2 (МАРКАР kinase-2), предотвращает аутоиммунные заболевания [86]; амлексанокс **28b** используется для дифференциации клеток нейрогенеза и роста опухолей [87–91]; соединение **28c** проявляет цитостатическое воздействие [92] (Схема 33).

Схема 33



По словам авторов модификация остова азаксанта интересна в контексте создания аналога, содержащего фосфонатную группу, которая трудно гидролизруется в биологических системах, в отличие от фосфатной [93; 94]. Новый подход, предложенный авторами, представляет собой непрямую функционализацию азаксантонов фосфонатной и перфторалкильной группой с одновременным формированием остова (Схема 34).

Схема 34

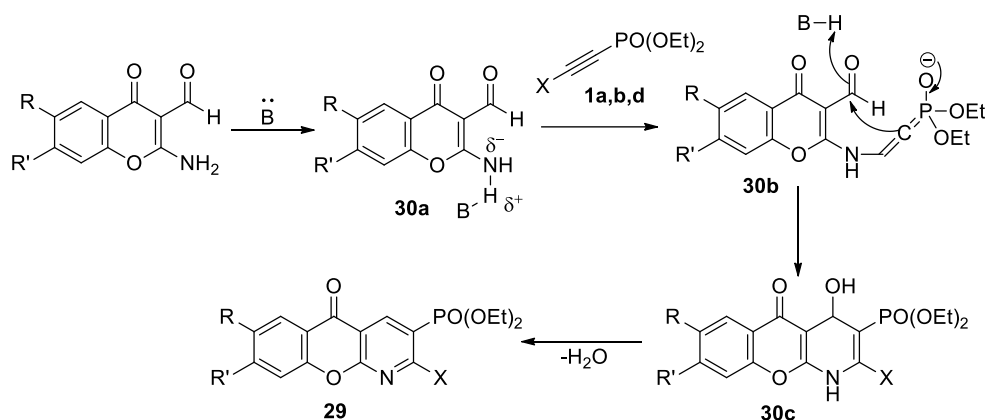


	29a	29b	29c	29d	29e	29f	29g*	29h*
R	H	Me	Cl	H	Me	Cl	H	Me
R'	H	Me	H	H	Me	H	H	Me
X	F	F	F	CF ₃	CF ₃	CF ₃	Br	Br
Выход, %	94	93	94	77	76	78	62	62

В ходе оптимизации условий реакции авторы подбирали наилучшее основание, которым оказался диизопропилэтиламин, в то время как другие основания – поташ, DBU – приводили к образованию значительного количества побочных продуктов. Полярность растворителей также оказывала значительное влияние на выход целевых продуктов. Так, полярный сухой ДМСО оказался намного эффективнее малополярных тетрагидрофурана и дихлорметана. Также было установлено, что при выделении некоторых продуктов (**29g,h**) методом экстракции из воды, выход составлял около 10% для каждого целевого

соединения. Такое явление можно объяснить гидролизом продукта в избытке воды [95], поэтому для данных субстратов были подобраны другие условия: растворитель – ДМФА, основание – карбонат калия, а процесс выделения заключался в удалении растворителя при пониженном давлении и без добавления воды. Из результатов исследования видно, что замена атома фтора в перфторированном заместителе алкина на трифторметильную-группу или атом брома снижает выход целевых азаксантонов, по-видимому, из-за понижения электрофильности тройной связи. В то же время, эффект от заместителя в остове исходного хроменона не наблюдался, вероятно, по причине его большой удаленности от реакционного центра. Механизм реакции аналогичен описанным выше: следуют стадии активации амино-группы (**30a**), нуклеофильное присоединение по атому углерода тройной связи по Михаэлю (**30b**) и циклозамыкание по карбонильной группе (**30c**) с последующим отщеплением молекулы воды и ароматизации (Схема 35).

Схема 35

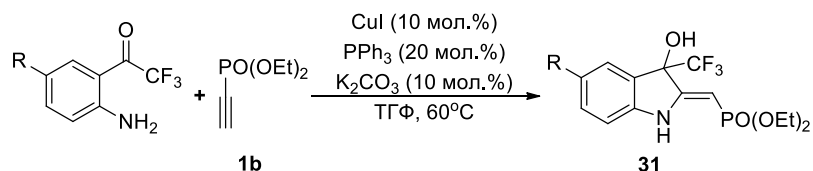


Подводя промежуточный итог описанным выше методам, можно сказать, что все они представляют собой мощный синтетический инструмент в синтезе различных гетероциклических соединений и, что примечательно, формирование остова происходит одновременно с введением фторсодержащего алкильного заместителя и фосфонатной группы.

Синтез индолиденов

Уже упомянутая выше группа Александра Митрофанова в 2020 году описала синтез индолиденов из этинилфосфоната **1b** в условиях катализа иодидом меди [83] (Схема 36).

Схема 36



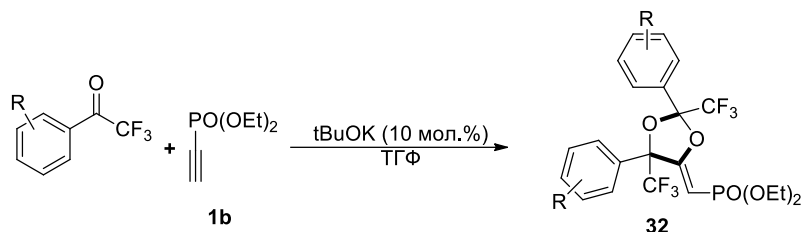
	31a	31b	31c	31d	31e
R	Cl	Br	OMe	H	CF ₃
Выход, %	82	65	56	81	45

Механизм реакции уже был описан ранее. Более низкий выход соединения **31c** объясняется повышенной нуклеофильностью аминогруппы и протеканием побочной реакции присоединения последней к тройной связи.

Синтез (диоксоланилиденил)метилфосфонатов

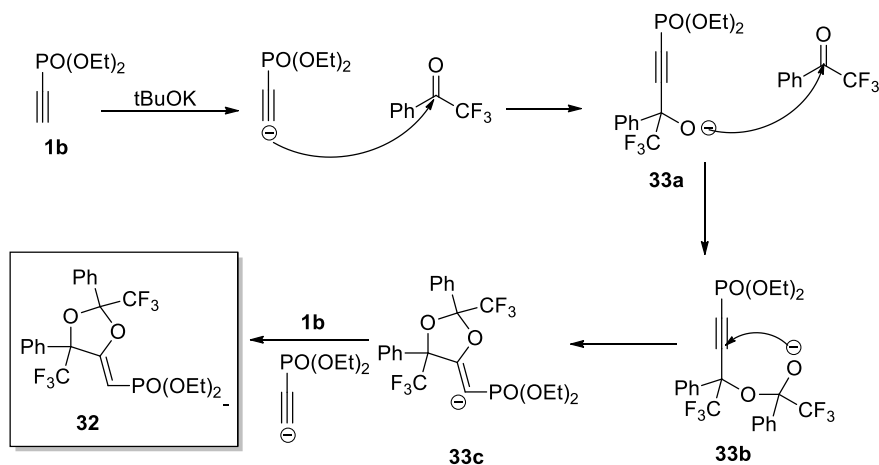
Той же группой исследователей в 2021 году было продемонстрировано, что этинилфосфонат **1b** может быть использован в синтезе (1,3-диоксолан-4-илиденил)метилфосфонатов [96]. В присутствии 10 мол.% трет-булата калия в ТГФ целевые продукты образуются с высокими выходами и, преимущественно, в соотношении диастереомеров приблизительно 1:1 (Схема 37).

Схема 37



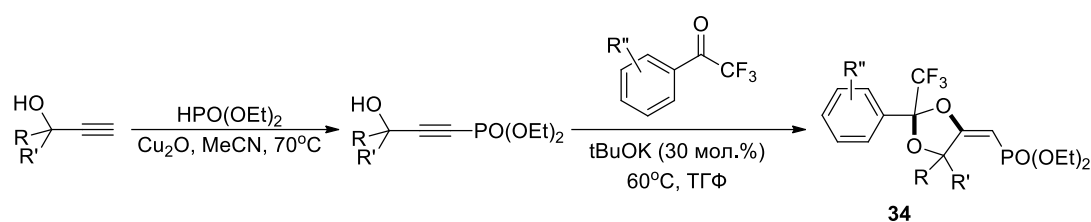
	32a	32b	32c	32d	32e	32f	32g
R	H	4-Cl	4-Br	4-F	3-Br	3-CF ₃	4-OMe
dr	54:46	50:50	57:43	53:47	50:50	55:45	55:45
Выход,	89	85	90	89	86	89	80

Авторы отмечают, что не активированные ацетофеноны (без CF₃-группы) не реагируют в данных условиях. В ходе установления механизма реакции было обнаружено образование промежуточного пропаргилового алкоголята **33a** этинилфосфоната **1b**, который далее был синтезирован в индивидуальном виде и использовался для получения целевых соединений.



На первой стадии под действием трет-бутилата калия происходит образование ацетиленид-аниона, который далее присоединяется по карбонильному атому активированного кетона с образованием пропаргильного производного **33a**. Вторая молекула кетона претерпевает нуклеофильную атаку атомом кислорода пропаргильного положения, затем замыкается цикл и при участии второй молекулы этинилфосфоната **1b** образуется целевой продукт **32**. Пропаргилфосфонаты отдельно были синтезированы в присутствии оксида меди (I) в ацетонитриле и использовались далее (Схема 38).

Схема 38



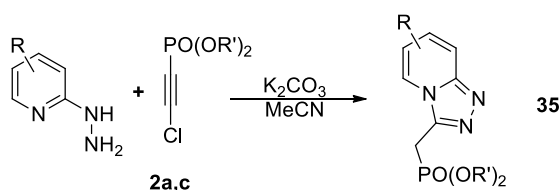
	34a	34b	34c	34d	34e	34f	34g	34h	34i+i'	34j+j'
R	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H	Ph
R'	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	CF ₃	H
R''	H	4-Cl	4-Br	4-F	3-Br	3-CF ₃	4-OMe	H	H	H
dr	-	-	-	-	-	-	-	-	2:1	53:45
Выход,	89	85	90	89	86	89	80			

Продукты **34i** и **34j** были выделены в виде смеси диастереомеров. Механизм реакции аналогичен описанному выше. Активированные CF₃-группой кетоны легко вступают в описанное превращение, давая целевые продукты с высокими выходами.

Синтез триазолопиридинов

В 2019 году группа Альбины Догадиной продемонстрировала синтез [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинов и их аннелированных аналогов из хлорэтинилфосфонатов и пиридилгидразинов [97] (Схема 39).

Схема 39

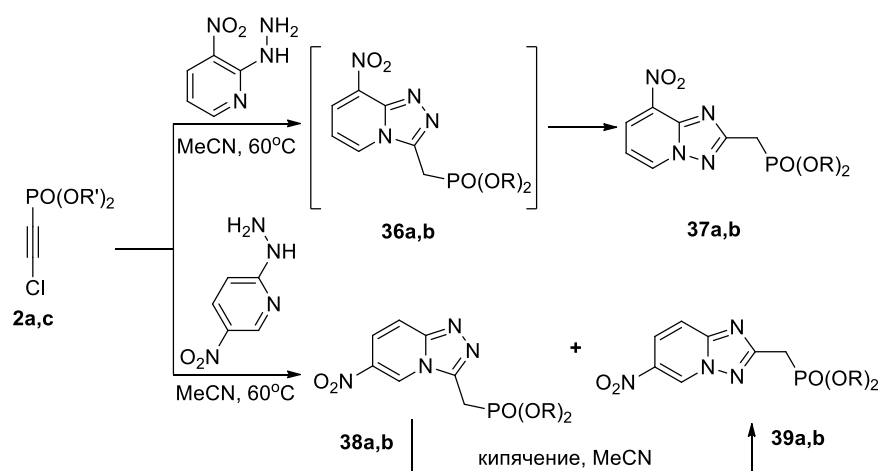


	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход,
35a	H	Me	93	35g	8-Cl	Me	96
35b	H	iPr	95	35h	8-Cl	iPr	93
35c	5-Cl	Me	95	35i	7-Me	Me	97
35d	5-Cl	iPr	94	35j	7-Me	iPr	95
35e	7-Cl	Me	92	35k	8-Me	Me	94

35f	7-Cl	iPr	96	35l	8-Me	iPr	95
------------	------	-----	----	------------	------	-----	----

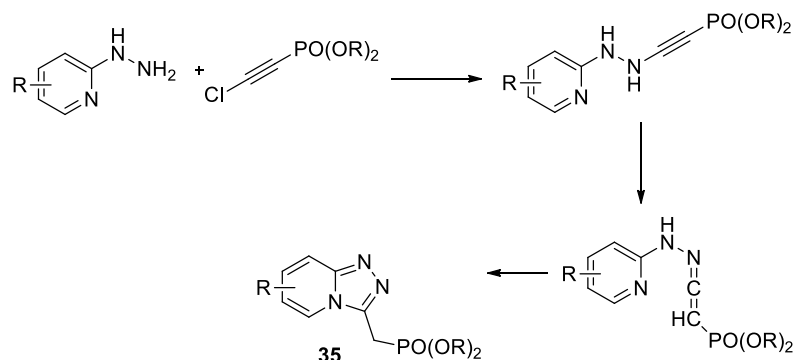
Продукты **35a-l** были получены с количественным выходом, а ход реакции отслеживался методом ЯМР на ядрах фосфора. Отдельно авторы отмечают, что при проведении реакции в отсутствие карбоната калия с пиридилгидразином, содержащим нитро-группу, образуются два изомерных продукта. Авторы связывают это с перегруппировкой Димрота [98], что приводит к образованию [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов. Также превращение одного изомера в другой можно осуществить кипячением в ацетонитриле в течение 30 часов (Схема 40).

Схема 40



	36a	36b	37a	37b	38a	38b	39a	39b
R	Me	iPr	Me	iPr	Me	iPr	Me	iPr
Выход, %	-	-	82	89	40	15	83	93

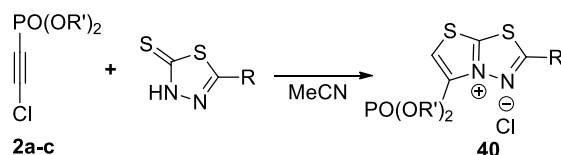
Авторы предполагают, что сначала происходит нуклеофильное замещение атома хлора в хлорэтинилфосфонате с образованием инаминового интермедиата, изомеризация которого дает кетенимин. Внутримолекулярная циклизация приводит к целевому триазолопиридину **35**.



Синтез тиадиазол-2-тионов

В 2015 году той же группой исследователей была опубликована работа по синтезу 5-замещенных 1,3,4-тиадиазол-2-тионов (Схема 41) [99].

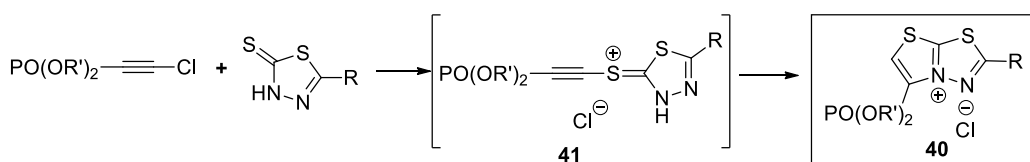
Схема 41



	40a	40b	40c	40d	40e	40f	40g
R	NH ₂	NH ₂	NH ₂	Me	NHCOEt	NHCOEt	NHCOEt
R'	Me	Et	iPr	iPr	Me	Et	iPr
Выход, %	92	78	75	90	94	77	93

Полученные хлориды оказались крайне труднорастворимы в органических растворителях. Предложенный механизм реакции включает нуклеофильное замещение атома хлора серой с образованием промежуточного ацетилена **41**. Последующая нуклеофильная атака атомом азота по атому углерода тройной связи, соединенного непосредственно с атомом фосфора, замыкает цикл и дает целевой продукт (Схема 42).

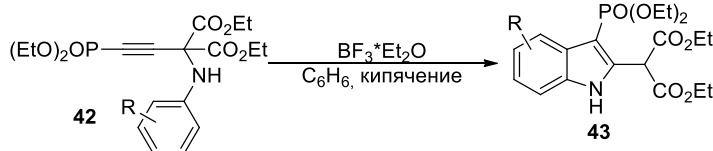
Схема 42



Синтез индолил-3-фосфонатов

В 2017 году группа Догадиной опубликовала работу по синтезу индолил-3-фосфонатов из малоната **42** путем внутримолекулярного замыкания цикла при катализе эфиром трехфтористого бора [100]. В ходе оптимизации условий были рассмотрены различные катализаторы, например Pd(OAc)₂, KOAc, а также кислоты Льюиса AlCl₃, CuCl и BF₃·Et₂O, и, как было установлено, в присутствии трехфтористого бора внутримолекулярная циклизация проходит селективно, давая только один продукт (Схема 43).

Схема 43

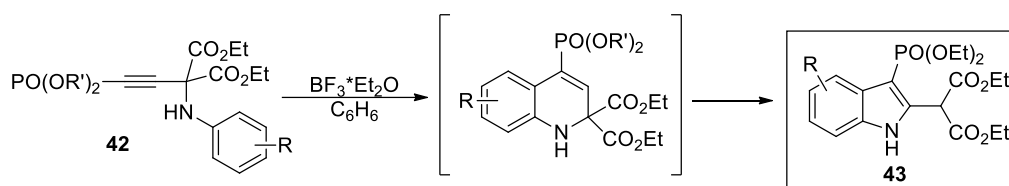


	43a	43b	43c	43d	43e	43f	43g	43h
R	H	7-Me	6-Me	5-Me	5-OMe	5-Br	5-F	5-Cl
Выход, %	76	72	70	71	65	68	65	67

Механизм реакции включает координацию BF₃ к атому кислорода фосфонатной группы, что приводит к повышению электрофильности атома углерода алкина. Далее этот атом электрофильно атакует активированное *орто*-положение аминоарильного фрагмента, что

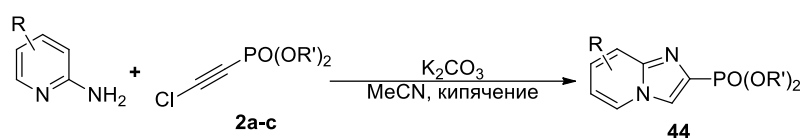
приводит к образованию промежуточного дигидрохиолина, который далее рециклизуется, давая целевой индол (Схема 44).

Схема 44



Та же группа исследователей в 2018 году опубликовала синтез имидазоло[1,2-*a*]пиридинил-2-фосфонатов по схожей схеме из 2-аминопиридинов и хлорэтинилфосфонатов в присутствии карбоната калия в ацетонитриле [101] (Схема 45).

Схема 45



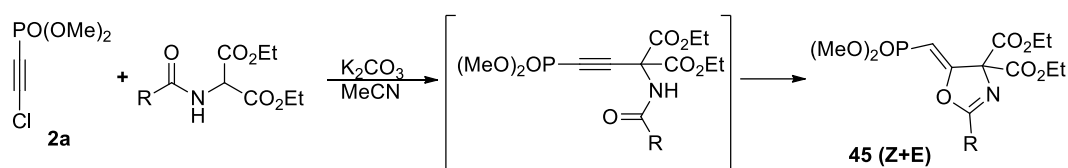
	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход, %
44a	H	Me	85	44h	6-Cl	Et	82
44b	H	Et	84	44i	6-Cl	iPr	84
44c	H	iPr	87	44j	6-CF ₃	Et	41
44d	5-Me	Me	88	44k	6-CF ₃	iPr	40
44e	5-Me	Et	83	44l	6-Me	Me	94
44f	5-Me	iPr	80	44m	6-Me	Et	91
44g	6-Cl	Me	87	44n	6-Me	iPr	89

В целом, заместитель в пиридиновом фрагменте не оказал значительного влияния на выход целевых продуктов, однако, при замещении CF₃-группой выходы были значительно ниже, а пиридины, замещенные амидной или нитро группами, соответствующих имидазолопиридинов не дали. Также авторы отмечают, что без добавки карбоната калия выходы целевых имидазолопиридинов снижаются. Механизм данного превращения во многом схож с описанными выше: нуклеофильное замещение атома галогена пиридильным атомом азота с последующей нуклеофильной атакой аминогруппы по электрофильному атому углерода тройной связи этинилфосфоната, что и приводит к замыканию цикла.

Синтез оксазоленил-5-метилфосфонатов

В 2012 году Альбина Догадина и Борис Ионин продемонстрировали синтез оксазоленил-5-метилфосфонатов из амидомалонатов и диметил хлорэтинилфосфоната **2a** [102] (Схема 46).

Схема 46



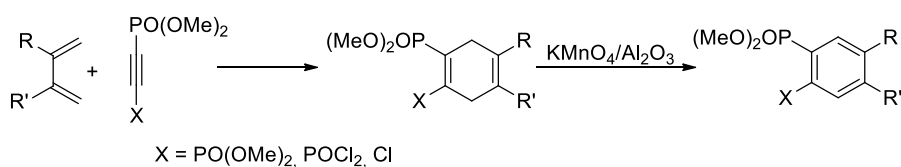
	45a	45b	45c	45d	45e
R	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄
Выход, %	85	89	82	82	96

Реакция протекает достаточно стереоселективно: в каждом случае соотношение изомеров Z:E = 10:1; а выходы продуктов превышали 80%. Экзоциклическое положение двойной связи было подтверждено методом РСА. Выход продукта, содержащего нитро-группу оказался практически количественным, вероятно, из-за увеличения NH-кислотности амидной группы.

Алкинилфосфонаты в реакции Дильса-Альдера

Использование акцепторно-замещенных ацетиленов в реакциях циклоприсоединения стало классическим методом построения карбоциклических и гетероциклических каркасов. Ярким тому примером является реакция Дильса-Альдера или [4+2]-циклоприсоединение, а этинилфосфонат и этинилбифосфонаты – отличные субстраты на роль диенофилов ввиду акцепторного характера фосфонатной группы. Так в 2001 году Рёшенталер, Догадина и Ионин опубликовали работу, в которой описан синтез *орто*-бензолдифосфонатов из этинилбифосфоната и классических партнеров по реакции Дильса-Альдера: 1,3-бутадиена, изопрена и 2,3-диметил-1,3-бутадиена, с последующим дегидрированием получаемого промежуточного 1,4-циклогексадиена [103] (Схема 47). Такие соединения могут быть использованы как строительные блоки в синтезе бидентатных лигандов.

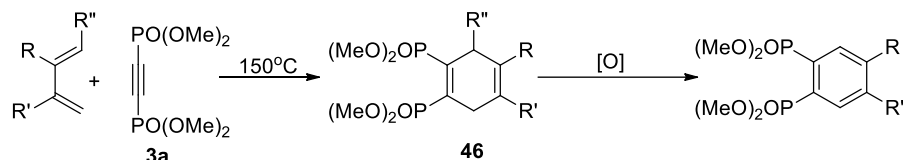
Схема 47



Исторически более ранний метод получения фенилфосфонатов и бензолдифосфонатов заключается в УФ фотолизе смеси *орто*-дихлорбензола и триметилфосфита при 60°C в течение трех дней с выходом не более 50%, причем образуется смесь бензолдифосфоната и *орто*-хлорбензолфосфоната [104]. Учитывая тот факт, что реакция Дильса-Альдера с методологической точки зрения считается «надежной», подход, описанный Рёшенталером, представляется более предпочтительным. Исследования в этой области были продолжены

теми же авторами. Аналогичную реакцию инициировали термически в присутствии кислорода воздуха, что приводило к спонтанной ароматизации промежуточного 1,4-циклогексадиена, исключая дополнительную стадию окисления [105] (Схема 48).

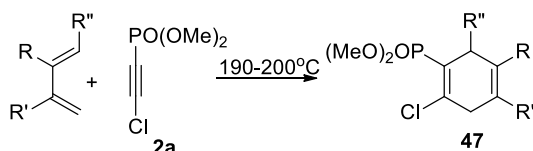
Схема 48



	46a	46b	46c	46d
R	H	H	Me	H
R'	H	H	H	Me
R''	H	Me	H	H
Выход, %	55	50	70	78

Общий выход целевых бензолов однозначно указывает, что данный метод по эффективности превосходит предыдущий. Тем не менее, данный подход показал значительно меньшую эффективность в случае с хлорэтинилфосфонатами. Во-первых, реакцию проводили значительно дольше и уже при более высокой температуре (190-200°C), во-вторых, была получена смесь изомеров, разделить которые не удалось, и, в-третьих, спонтанная ароматизация не наблюдалась (Схема 49).

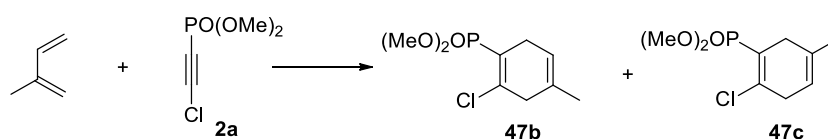
Схема 49



	47a	47b	47c
R	Me	H	Me
R'	Me	Me	H
R''	Me	H	H
Выход, %	60	-	-

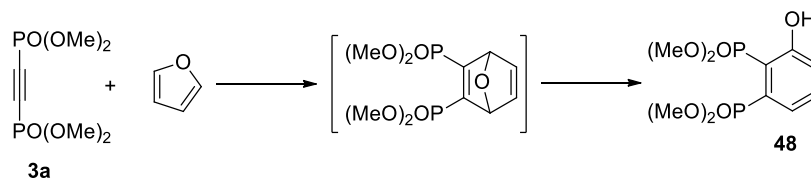
Соединения **47b,c** были получены в виде смеси двух изомеров в соотношении b:c = 3:1, где больше **47b**. Авторы полагают, что реакция происходит в условиях электронного контроля, что и приводит к превалированию одного изомера (Схема 50).

Схема 50



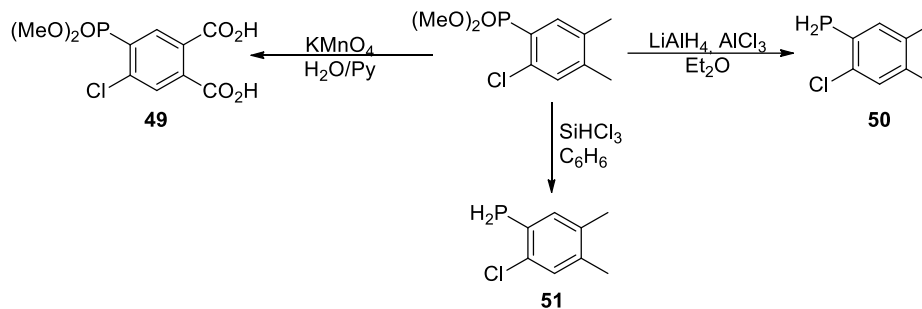
Также в данной работе была исследована возможность использования фурана в качестве диена, и было показано, что реакция происходит при 200°C, однако ожидаемого продукта циклоприсоединения не наблюдается, а образуется фенол в результате разрыва связи С-О (Схема 51).

Схема 51



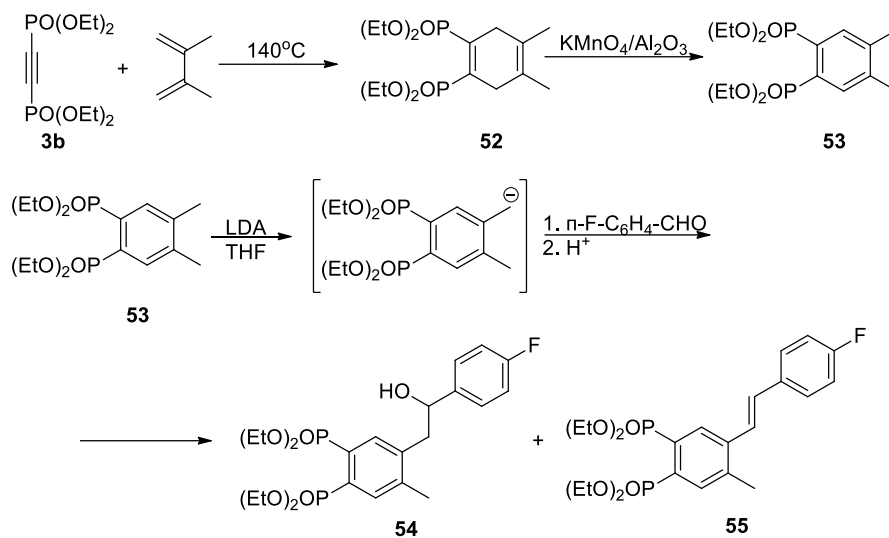
Кроме того, в работе представлены различные пути модификации полученных фенилфосфонатов, например, окисление метильных групп или восстановление фосфоната до фосфина (Схема 52).

Схема 52



Исследования группой под руководством Рёшенталера были продолжены в 2008 году, в ходе чего было продемонстрировано, что тетраэтил этинилбифосфонат **3b** также успешно дает продукты реакции Дильса-Альдера с 1,3-диенами [106]. Также в этой работе продемонстрировано, что метильная группа в 3,4-диметил-1,2-бензолбифосфонатов проявляет свойства С-Н кислоты и, следовательно, может быть модифицирована в реакциях с карбонильными соединениями (Схема 53).

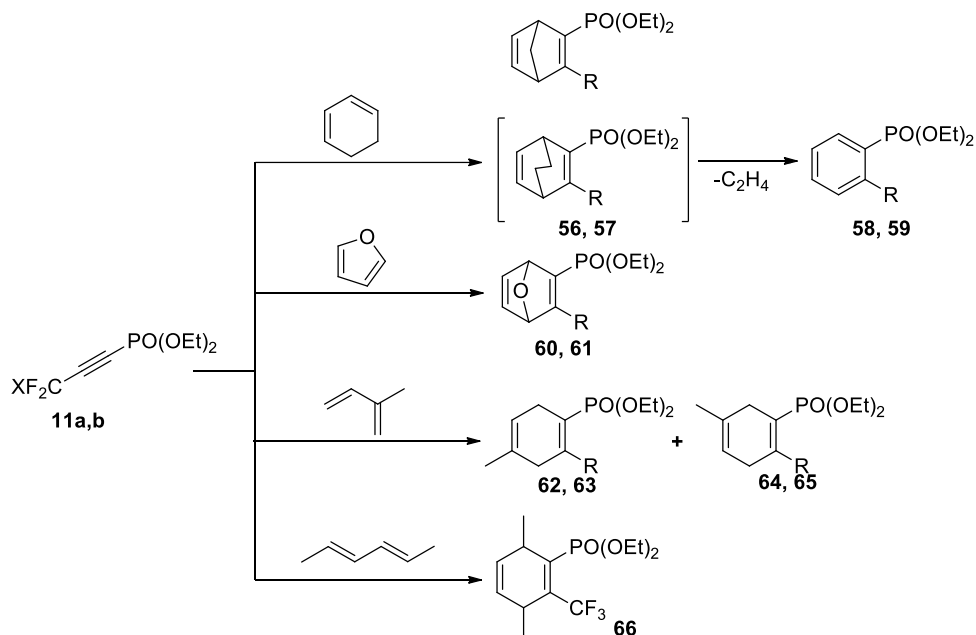
Схема 53



Продукт	52	53	54	55
Выход, %	85	78	30	45

В том же году была опубликована еще одна работа, где в качестве диенофила использовались этилфосфонаты с перфторированными алкильными заместителями [107]. Таким образом был синтезирован широкий ряд 1,4-диенов, в том числе бициклических и гетероциклических (Схема 54). Выходы для всех продуктов оказались невысокими. Изомеры анализировались в виде смесей, ввиду невозможности их разделить.

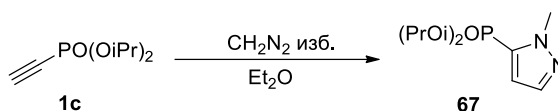
Схема 54



Алкинилфосфонаты в реакциях [3+2]-циклоприсоединения

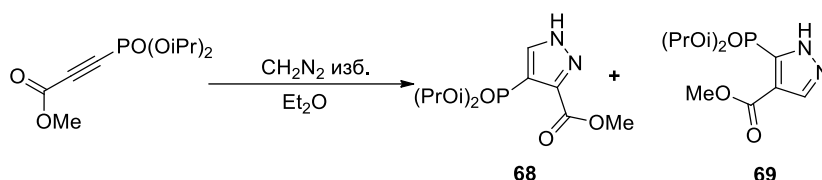
Реакция [3+2]-циклоприсоединения – мощный синтетический инструмент в создании остовов гетероциклических соединений. В рамках данного подхода могут быть синтезированы полифункциональные гетероциклические соединения в относительно мягких условиях и, обычно, с высокими выходами и управляемой региоселективностью. Одним из первых примеров такого превращения для алкинилфосфонатов является циклоприсоединение диазометана к диизопропил этинилфосфонату **1c** [108] (Схема 55).

Схема 55



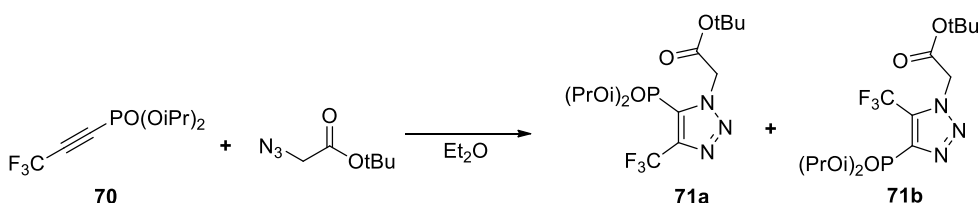
Пиразол **67** в индивидуальном виде не выделялся. Вместо этого, фосфонатная группа подвергалась гидролизу концентрированной соляной кислотой, а затем продукт был выделен в виде соли анилина. Аналогичная работа была представлена Ёхлер и Збиралем (Elisabeth Öhler, Erich Zbiral) в 1983 году [109]. Авторы продемонстрировали, что пиразолилфосфонаты **68** и **69** могут быть выделены в индивидуальном виде (Схема 56). Тем не менее, данное превращение оказалось не региоселективно.

Схема 56



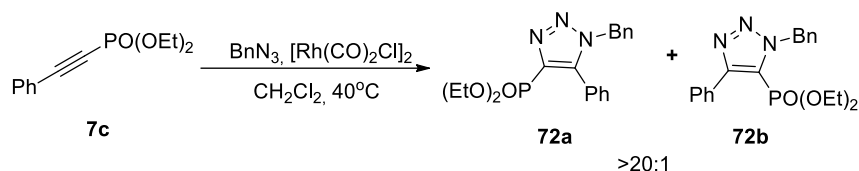
Особое место среди реагентов для реакции [3+2]-циклоприсоединения занимают органические азиды. Так, в 1995 году Шен (Shen) и коллеги продемонстрировали получение триазолофосфонатов [110]. Продукты циклоприсоединения были получены в виде смеси изомеров **71a** и **71b** в соотношении 1:3 с общим выходом 90% (Схема 57). Целевые соединения были выделены в индивидуальном виде с помощью хроматографии и охарактеризованы.

Схема 57



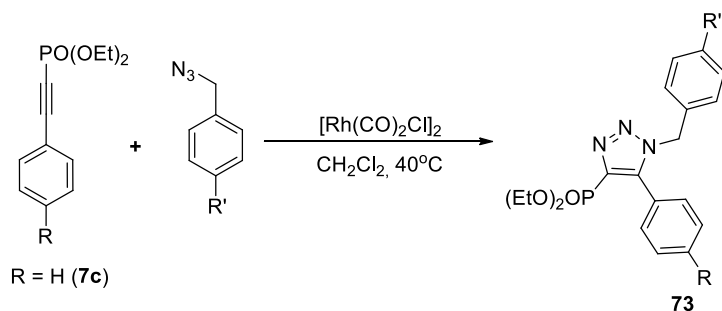
Региоселективный синтез триазолофосфонатов требует использования различных катализаторов, так, например, при добавлении $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ удается добиться соотношения изомеров 20:1 и общим выходом 93% [111] (Схема 58).

Схема 58



Обычно для «клик-реакций» в качестве катализатора используются соли меди: CuI или CuSO_4 , однако, на данных примерах целевые триазолы не образовывались, вероятно, по причине эффективности медных катализаторов в реакциях с терминальными ацетиленами, и только при добавлении катализатора на основе родия были достигнуты высокие выходы и отличная региоселективность. Авторами в работе был опробован расширенный ряд субстратов: рассматривались замещенные фенилэтинилфосфонаты, а также различные органические азиды. Было показано, что введение сильных акцепторов электронов в ароматический фрагмент алкина – NO_2 -группы – негативным образом сказывается на выходе целевого продукта и времени реакции, а введение доноров электронов – напротив – повышает выход триазолофосфонатов (Схема 59).

Схема 59

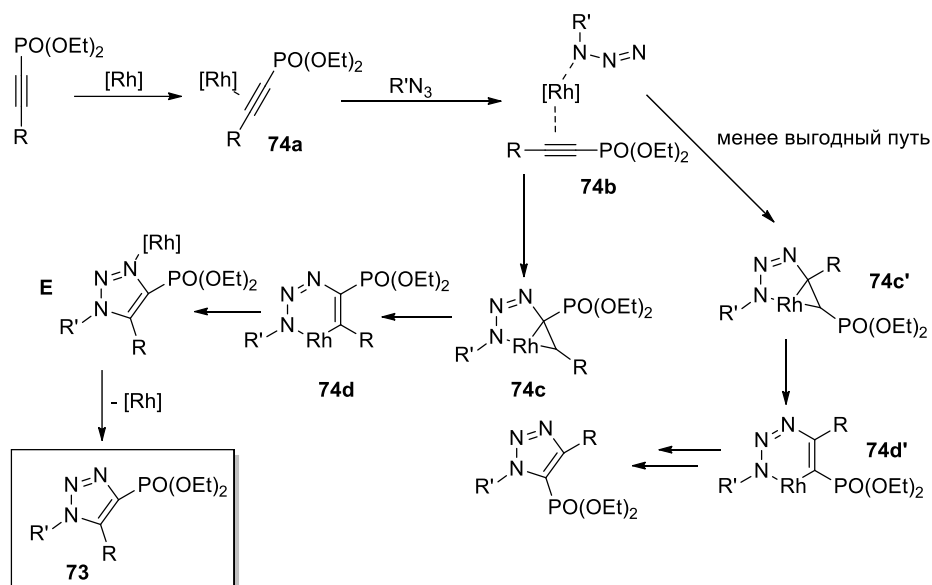


	R'	R	Выход, %		R	R'	Выход, %
73a	H	H	89	73f	H	OMe	94
73b	H	NO_2	75	73g	H	Me	92
73c	H	Cl	81	73h	H	Cl	81
73d	H	Br	82	73i	H	CO_2Me	67
73e	H	Me	91				

Введение заместителей в *пара*-положение бензилазида приводит к аналогичным результатам. Региоселективность авторы объясняют неспособностью атома кислорода фосфонатной группы к координации с родиевым катализатором. Кроме того, авторы утверждают, что промежуточный продукт **74c** может быть более устойчив, чем **74c'**,

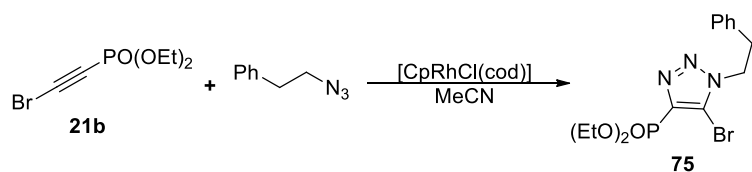
поскольку фосфонатный атом кислорода не координируется к атому родия, что и приводит к 1,5-региоселективности (Схема 60).

Схема 60



В аналогичном ключе в 2014 году была опубликована работа Оакдале (Oakdale), где с использованием родиевого катализатора $[CpRhCl(cod)]$ в ацетонитриле был получен триазолофосфонат **75** с аналогичной региоселективностью и выходом 66% [112] (Схема 61).

Схема 61



Схожих результатов удалось добиться группе Хуанга (Huang) в 2017 году, однако в данном случае в качестве каталитической системы использовались $CuSO_4$ и аскорбат натрия – классические для «клик-химии» [113] (Схема 62).

Схема 62

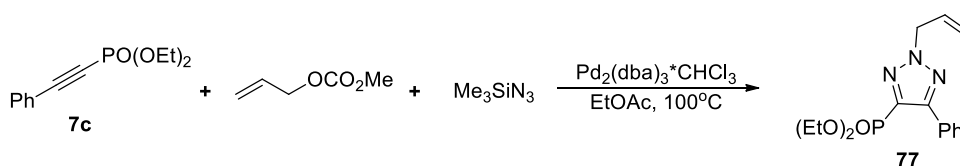


	76a	76b	76c	76d	76e
R	H	4-Me	2,5-диОМе	4-F	4-Br
Выход, %	92	88	90	83	88

В такой системе наблюдалась региоселективность, обратная предыдущей, а введение заместителей в арильный фрагмент исходного ацетилена негативным образом отражалось на выходе целевых триазолов вне зависимости от электронной природы.

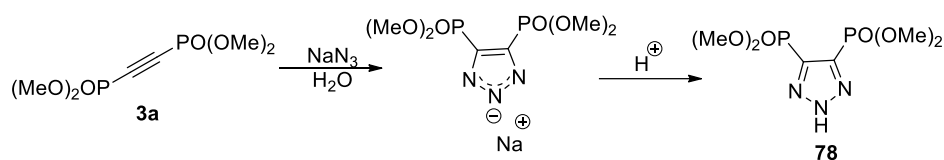
Также в синтезе триазолофосфонатов могут применяться катализаторы на основе палладия [114]. Триазолофосфонат **77** был выделен с выходом 53% (Схема 63). Предложенный авторами механизм реакции предполагает координацию к палладию азида и пропиленового фрагмента, реакцию циклоприсоединения к ацетилену и восстановительное элиминирование.

Схема 63



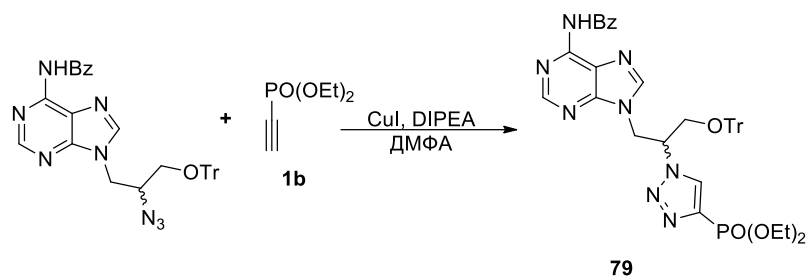
В 2012 году группа под руководством Ирины Одинец продемонстрировала синтез триазолобифосфонатов в воде [115]. Важно отметить, что при проведении реакции в воде добавка катализатора никак не влияла на ход реакции, из чего авторы сделали вывод, что вода сама по себе может ускорять данное превращение (Схема 64). Продукт **78** был получен с выходом 81%.

Схема 64



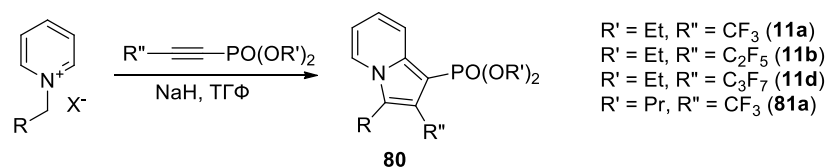
Реакция [3+2]-циклоприсоединения этинилфосфонатов к азидам нашла применение в синтезе нуклеозидных аналогов [116]. Авторы полагают, что добавление триазольного фрагмента может увеличить степень сродства к белку 6-оксопурин-фосфорилтрансферазе, и эффективнее ингибировать малярийный плазмодий [117]. Так в стандартных условиях «клик-химии» было получено соединение **79** из диэтил этинилфосфоната **1b** и модифицированного аденина (Схема 65).

Схема 65



1,3-дипольное циклоприсоединение также широко применяется в построении пиразоло[1,5-*a*]пиридилил- и индолизинилфосфонатов, поскольку реакции осуществляются в мягких условиях. Также, в отличие от прямого фосфонилирования, этот метод не требует использования дорогостоящих катализаторов и малочувствителен к функциональным группам. В 2002 году Шен (Shen) и коллеги опубликовали синтез индолизинилфосфонатов из пиридилий *S*-иминов и перфторалкинилфосфонатов в присутствии гидрида натрия в ТГФ [118] (Схема 66).

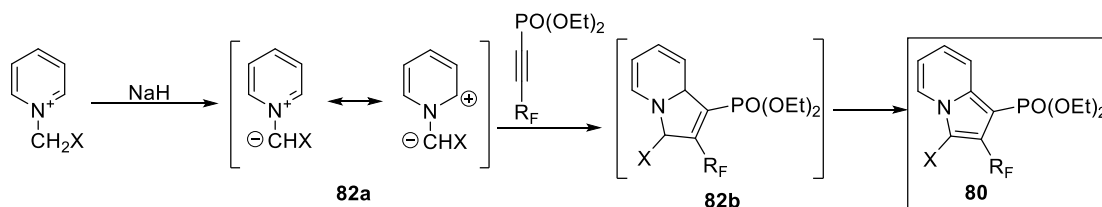
Схема 66



	R	R'	R''	X	Выход, %		R	R'	R''	X	Выход, %
80a	CN	Et	CF ₃	Cl	74	80f	CO ₂ Et	Pr	CF ₃	Cl	51
80b	CN	Pr	CF ₃	Cl	70	80g	CO ₂ Et	Et	C ₂ F ₅	Cl	51
80c	CN	Et	C ₂ F ₅	Cl	73	80h	COPh	Et	CF ₃	Br	77
80d	CN	Pr	C ₂ F ₅	Cl	49	80i	COPh	Et	C ₂ F ₅	Br	65
80e	CO ₂ Et	Et	CF ₃	Cl	47	80j	COPh	Et	C ₃ F ₇	Br	70

Каких-либо зависимостей от изменения замещения в имине пиридиния и фосфонате авторами отмечено не было.

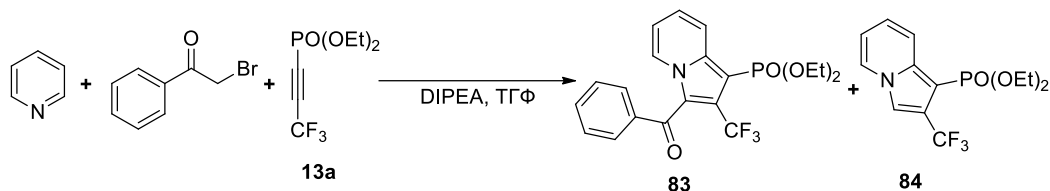
Схема 67



На первой стадии под действием NaH происходит депротонирование исходной пиридиновой соли и образование метида **82a**, далее происходит циклоприсоединение с образованием дигидроиндолизина **82b**, который окисляется кислородом воздуха и дает целевой индолизин **80** (Схема 67). Реакция, предположительно, протекает в условиях

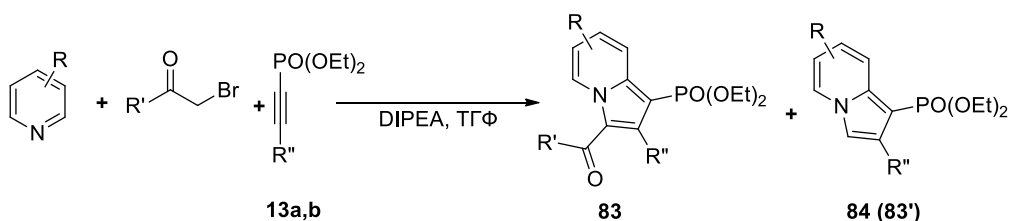
орбитального контроля, чем и обусловлена региоселективность. В 2017 году в продолжение этой тематики группа под руководством Лиу (Liu) представила «one pot» синтез индолизинилфосфонатов [119] (Схема 68).

Схема 68



В ходе оптимизации условий реакции авторы обнаружили, что данное превращение чрезвычайно чувствительно к используемому растворителю. Так, по мере увеличения полярности растворителя увеличивалось содержание продукта **83** в смеси продуктов. Наилучшего соотношения (15:1) удалось достигнуть в толуоле, однако общий выход продуктов реакции оказался всего 57%. Тем не менее, авторами был выбран ТГФ в качестве оптимального растворителя, поскольку обеспечивал наибольший выход смеси продуктов (6:1). Также был проведен перебор оснований: традиционные карбонат или фосфат калия, а также триэтиламин и гидроксид натрия оказались менее эффективны, чем диизопропилэтиламин. После оптимизации условий был рассмотрен широкий ряд субстратов: замещенных пиридинов, ацетофенонов и ацетиленов (Схема 69).

Схема 69

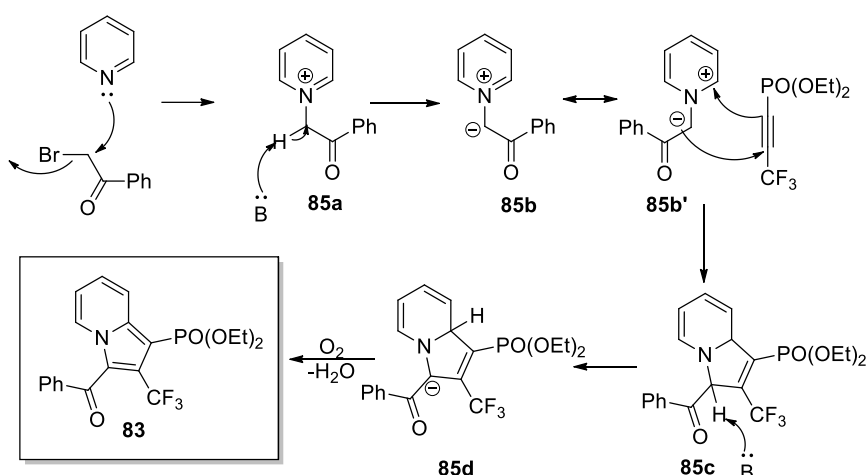


	R	R'	R	Соотн.	Выход		R	R'	R''	Соо	Выход
			"		, %				"	тн.	, %
83a+8	H	Ph	CF ₃	6:1	85	83j+84	H	4-	CF ₃	32:1	65
83b	4-Me	Ph	CF ₃	-	86	83k+8	H	3-	CF ₃	5:1	80
83c	4-OMe	Ph	CF ₃	-	78	83l+84	H	3-ClC ₆ H ₄	CF ₃	5:1	71
83d+d'	4-CO ₂ Me	Ph	CF ₃	15:1	71	83m	H	2-MeC ₆ H ₄	CF ₃	-	60
83e	3-Br	Ph	CF ₃	-	63	83n	4-CO ₂ Me	4-	CF ₃	-	76
83f	2-Me	Ph	CF ₃	-	-	83o	3-Cl	Me	CF ₃	-	82
83g+8	H	4-	CF ₃	5:1	88	83p	4-Me	Me	CF ₃	-	80
83h+8	H	4-	CF ₃	25:1	65	83q	H	Ph	C ₂ F	-	73
83i+84	H	4-	CF ₃	5:1	71						

Из таблицы выше видно, что как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в пиридинах и ацетофенонах не препятствуют реакции, кроме случая **83f** с

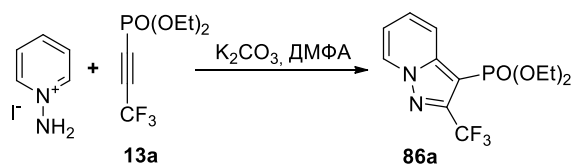
пиколином, где 2-Ме-группа создает стерические затруднения. Замена CF_3 -группы на ближайший гомолог привела к снижению выхода, вероятно, из-за больших стерических препятствий при увеличении углеродной цепи. В то же время, присутствие электроноакцепторных заместителей приводит к резкому изменению в соотношении продуктов в пользу более замещенного индолизина (**83h**, **83j**). Авторы полагают, что причиной образования продукта **84** может быть нуклеофильная атака гидроксид аниона по карбонильному атому. Был предложен следующий механизм (Схема 70): пиридин нуклеофильно атакует ω -атом ацетофенона с образованием промежуточного бромида пиридиния **85a**. Последний под действием основания претерпевает депротонирование, а далее происходит циклоприсоединение ацетилена **13a** с образованием дигидроиндолизина **85d**, который под действием основания и кислорода воздуха окисляется в конечный индолизин **83a**.

Схема 70



В рамках данного подхода, при использовании в качестве синтонов диполей соли *N*-аминопиридиния, могут быть получены каркасы пиазоло[1,5-*a*]пиридинов. В 2018 году Хуанг (Huang) и коллеги опубликовали работу по синтезу пиазопиридинилфосфонатов из перфторалкинилфосфонатов [120] (Схема 71).

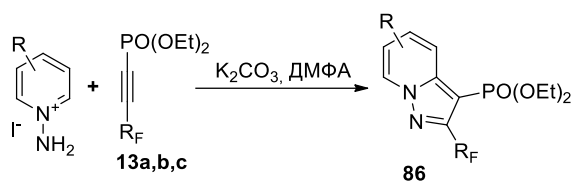
Схема 71



Авторами были оптимизированы условия реакции и выявлено, что наилучшая система – поташ в ДМФА. Далее были рассмотрены соли с различным замещением в пиридиновой

системе, а также варьировался перфторалкильный заместитель ацетилен с CF₃-группы на свои ближайшие гомологи (Схема 72).

Схема 72

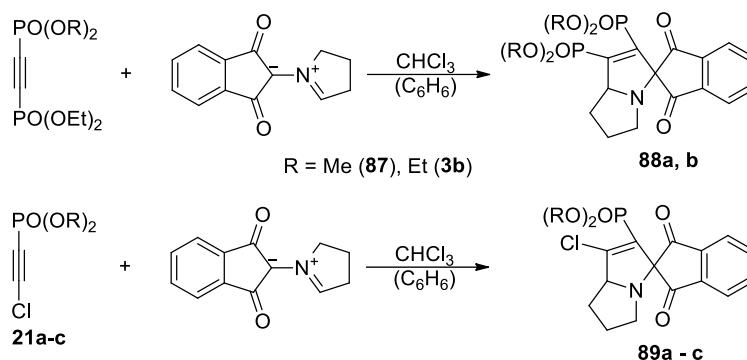


	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход, %
86a	H	CF ₃	92	86h	H	C ₂ F ₅	89
86b	4-Me	CF ₃	94	86i	4-Me	C ₂ F ₅	71
86c	4-OMe	CF ₃	60	86j	3,5-Me ₂	C ₂ F ₅	61
86d+d'	3-Me	CF ₃	90	86k	H	C ₃ F ₇	84
86e	2-Me	CF ₃	72	86l	4-Me	C ₃ F ₇	56
86f	3,5-Me ₂	CF ₃	95	86m	3,5-Me ₂	C ₃ F ₇	40
86g	4-CO ₂ Me	CF ₃	15				

Из результатов исследования видно, что сильные электронодонорные заместители и, в особенности, электроноакцепторный – сложноэфирная группа – снижают выход продуктов **86c** и **86g**, соответственно, по сравнению с нейтральными заместителями. Вероятно, это связано с разрушением исходной соли при наличии акцепторного заместителя и недостаточной силой основания для депротонирования донорно-замещенных солей. С другой стороны, при замене CF₃-группы на ближайшие гомологи наблюдается последовательное снижение выхода пиразолопиридинилфосфонатов. Механизм реакции предполагает депротонирование исходной соли *N*-аминопиридиния с последующим [3+2]-циклоприсоединением и образованием дигидропиразолопиридина, который изомеризуется, а затем окисляется кислородом воздуха в конечный целевой продукт **86**.

Этинилфосфонаты и этинилбифосфонаты также оказались эффективны в синтезе спироциклических соединений. В 2023 году группой Степакова был впервые продемонстрирован синтез фосфонатных производных спироиндено-2,3'-пирролизинов из азометиновых илидов [121]. Последние были получены конденсацией L-пролина с нингидрином, а этинилфосфонаты по стандартной методике кипячением смеси эфирата дихлорацетилен с триэтилфосфитом (Схема 73).

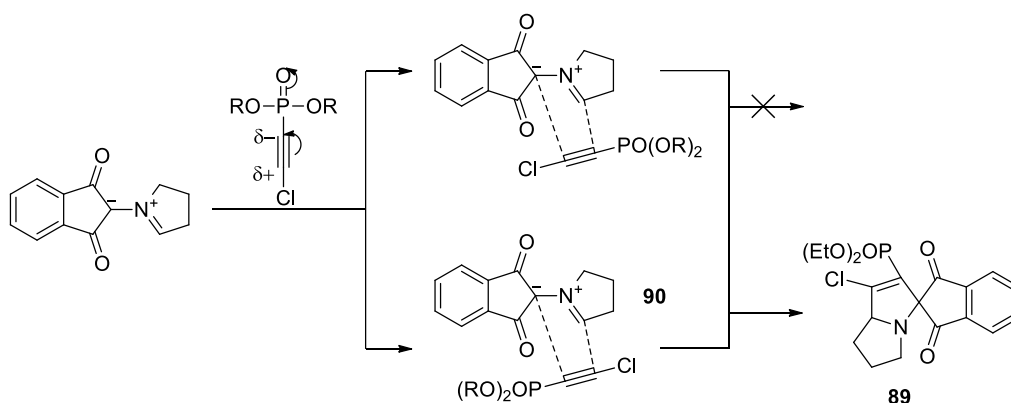
Схема 73



	R	Выход, %		R	Выход, %
88a	Me	88	89a	Me	81
88b	Et	89	89b	Et	86
			89c	iPr	85

Авторами был предложен следующий механизм реакции, а также отмечено, что реакция происходит в условиях нормальных электронных требований, что, по-видимому, обеспечивает региоселективность (Схема 74).

Схема 74



Ход реакции отслеживался методом ЯМР на ядрах фосфора, однако сигналов, соответствующих промежуточным продуктам, авторам зафиксировать не удалось.

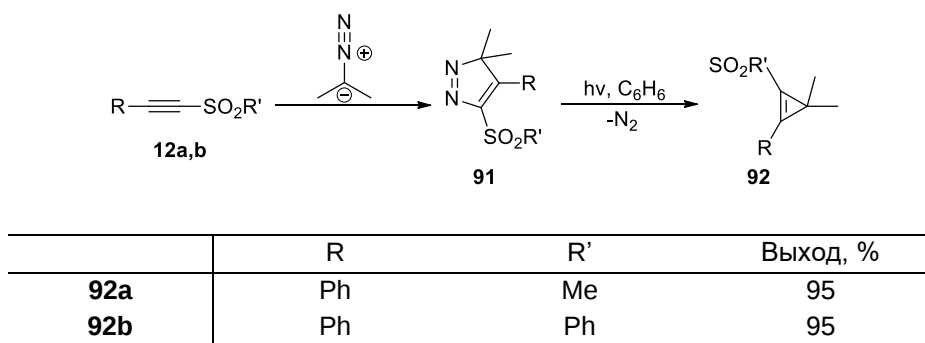
Использование этинилсульфонов в синтезе гетероциклических и ароматических соединений

Не менее интересным с точки зрения синтетической органической химии является фрагмент алкинилсульфона. Он находит очень широкое применение в синтезе гетероциклических и ароматических соединений, в частности, в реакциях 1,3- диполярного циклоприсоединения и реакции Дильса-Альдера. В отличие от других подобных строительных блоков, алкинилсульфоны, зачастую, дают продукты с предсказуемой региоселективностью.

Синтез арилсульфонил-замещенных циклопропенов

Примером использования алкинилсульфонов в органическом синтезе может служить получение сульфоновых производных циклопропенов [122–125]. Так, по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоалканов к этинилсульфонам, образуются соответствующие пиразолы, которые при фотолизе теряют молекулу азота с образованием циклопропенового остова (Схема 75).

Схема 75

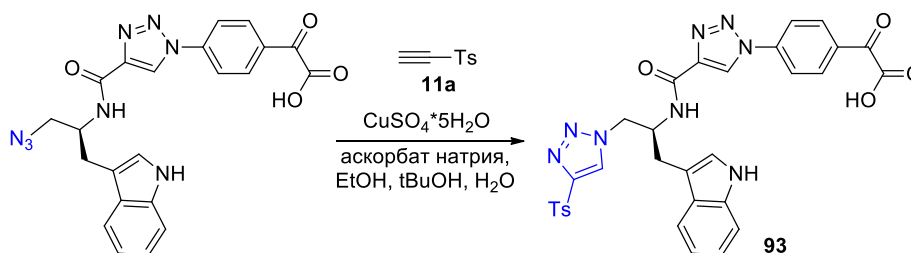


Авторы публикаций отмечают общую тенденцию: при взаимодействии эквимольных количеств диазосоединения и ацетилена, образуется только один из возможных изомеров пиразола, что согласуется с нормальными электронными требованиями. В избытке диазоалкана также возможно образование второго изомера.

Синтез сульфонилтриазолов

Очень широко за последние 20 лет была исследована реакция циклоприсоединения органических азидов к алкинилсульфонам. С 2001 года, что обусловлено исследованиями Шарплесса, основным методом синтеза триазолосульфониллов стали «клик-реакции», катализируемые солями меди. Такие соединения находят применение в различных областях медицинской химии. Так, например, были синтезированы потенциальные ингибиторы *Yersinia PTP* – бактерии, которая передается от грызунов человеку и вызывает чуму – содержащие, в том числе, тозилтриазольный фрагмент [126] (Схема 76).

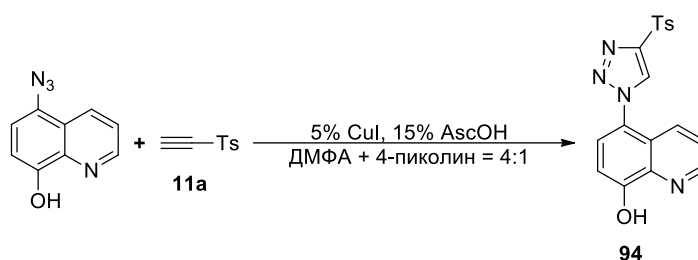
Схема 76



Целевое соединение **93** было получено в виде единственного изомера с выходом 87%.

Сульфонильные производные триазола также нашли свое применение в другой области медицинской химии – разработке биологических сенсоров – обеспечивая, сильный батохромный сдвиг флуоресценции и излучения. Например, в 2009 году группой Барбары Имперали (Barbara Imperiali) был опубликован синтез биологического сенсора, реагирующего на протеин-киназу [127] (Схема 77).

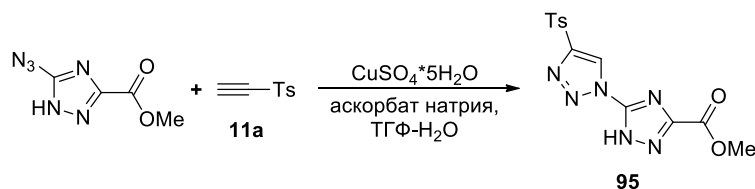
Схема 77



Продукт **94** был получен с количественным выходом в виде единственного изомера, однако показал весьма умеренный батохромный сдвиг возбуждения и испускания относительно исходного азида.

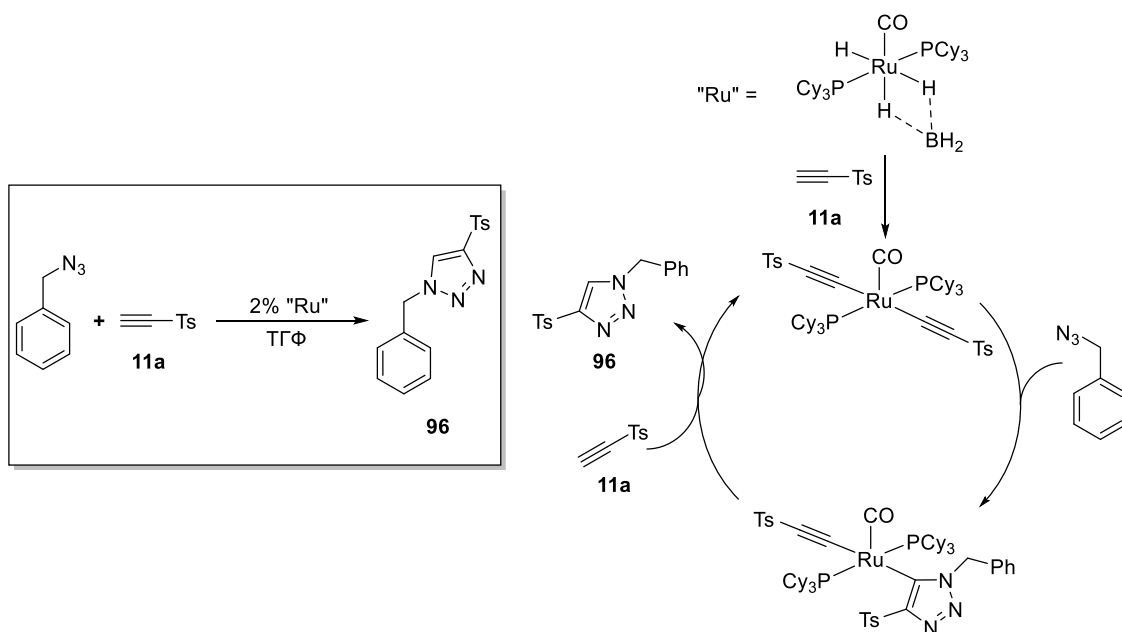
Кроме того, триазолосульфонины применяются в разработке новых противовирусных препаратов. Так, в 2004 году группой под руководством Пенга (Peng) был синтезирован битриазол, замещенный тозилльной группой [128] (Схема 78).

Схема 78



Битриазол **95** был получен с выходом 76% в виде единственного изомера. Подводя промежуточный итог, следует отметить, что в условиях катализа медью целевые вещества образуются в виде единственного изомера и, обычно, с высоким выходом. Тем не менее, активно развиваются подходы к получению триазолосульфонов в условиях катализа комплексами благородных металлов. Например, в 2012 году группой под руководством Лиу (Liu) было выяснено, что при катализе рутениевым комплексом образуются 1,4-дизамещенные триазолы, причем, стереоселективно [129] (Схема 79).

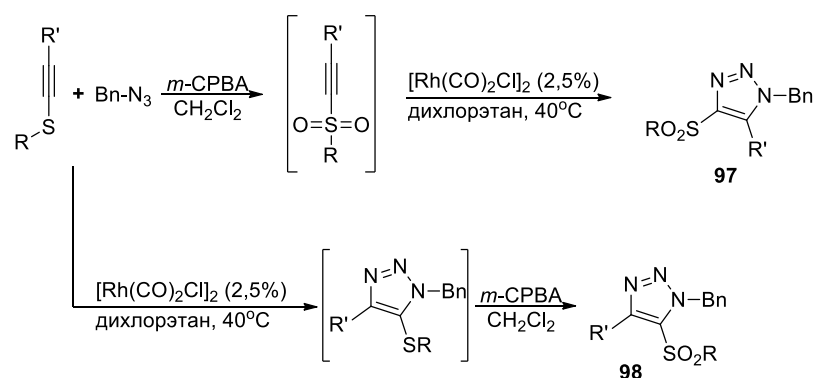
Схема 79



Основываясь на более ранних исследованиях рутениевых комплексов [130], авторы предполагают каталитический цикл, включающий координацию ацетилена **11a**, циклоприсоединение с образованием комплекса Ru-(триазилил) и последующий метатезис связи Ru-C, дающий целевой продукт **96** с выходом 72%.

С другой стороны, катализ комплексами родия позволяет получать полностью замещенные тозилтриазолы и, что чрезвычайно интересно, с управляемой региоселективностью циклоприсоединения [131] (Схема 80).

Схема 80



Так, если сначала окислить тиацетилен в сульфонил, а затем добавить родиевый катализатор и провести циклоприсоединение, то в итоге получается 4-сульфонилтриазол. В случае обратного порядка реакций образуется промежуточный 5-тиотриазол, который затем действием m -хлорнадбензойной кислоты окисляется в 5-сульфонилтриазол. Все превращения производятся «one pot» (Таблица 1).

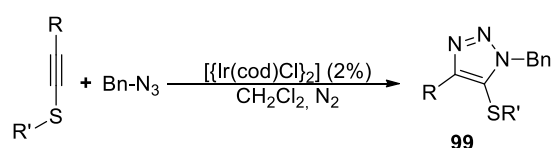
Таблица 1

	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход, %
97a	Ph	Ph	81	98a	Ph	Ph	74
97b	4-OMeC ₆ H ₄	Ph	88	98b	4-OMeC ₆ H ₄	Ph	75
97c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	73	98c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	-
97d	4-BrC ₆ H ₄	Ph	81	98d	4-BrC ₆ H ₄	Ph	71
97e	Ph	Bu	73	98e	Ph	Bu	72
97f	Tol	Bu	73	98f	Tol	Bu	75
97g	Bu	Ph	72	98g	Bu	Ph	85
97h	Me	Ph	78	98h	Me	Ph	75

В ходе исследования было продемонстрировано, что по данной схеме могут быть получены полностью замещенные сульфонилтриазолы, причем тип замещения оказывает достаточно слабое влияние на выход целевых продуктов за исключением редких случаев (**98c**). Разную региоселективность авторы связывают с большими стерическими затруднениями у окисленной формы серы и, как следствие, координации атома родия к более стерически доступному углероду тройной связи.

Говоря об использовании катализаторов в данной реакции нельзя не отметить иридиевые катализаторы. В отличие от описанных выше, такие катализаторы позволяют получать тио-производные триазолов, которые, например, проявляют противогрибковую и гербицидную активность [132], а также могут служить хиральными лигандами в органическом синтезе [133]. Так, в 2014 году группа под руководством Динга (Ding) опубликовала работу, в которой описала синтез полностью замещенных 5-тиотриазолов из органических азидов и тиацетиленов [134] (Схема 81).

Схема 81



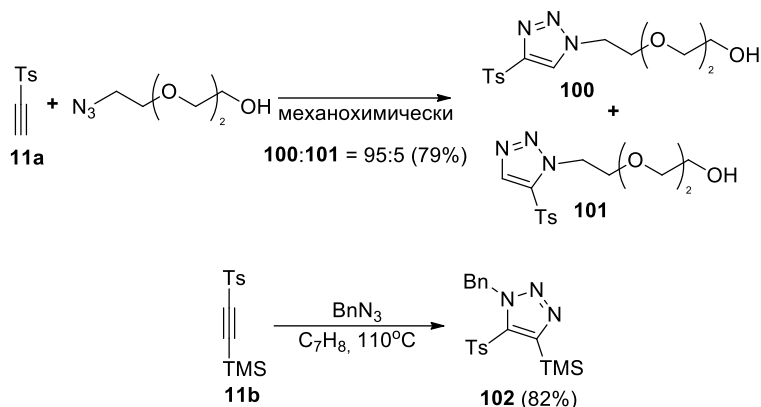
	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход, %
99a	Bu	Ph	95	99g	Bu	4-OMeC ₆ H ₄	94
99b	Oct	Ph	95	99h	Bu	4-NO ₂ C ₆ H ₄	54
99c	циклопропил	Ph	92	99i	Bu	4-ClC ₆ H ₄	96
99d	C ₂ H ₄ OTBS	Ph	77	99j	TMS	Bu	61
99e	C ₂ H ₄ OH	Ph	60	99k	Ph	Bu	84
99f	Bu	Tol	99	99l	Bu	Me	97

В ходе работы было показано, что для данного превращения доступен широкий ряд субстратов. Выходы целевых продуктов значительно снижались в случае присутствия в молекуле сульфида либо сильных акцепторов электронов (**99h**), либо при наличии свободной гидроксильной группы (**99e**). Также была продемонстрирована возможность

окисления полученных соединений действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в 5-сульфонилтриазолы. Возможность же образования тио-производных в данных условиях, по словам авторов, возможно, связана со способностью серы координироваться к атому иридия в отличие от окисленной формы.

Помимо каталитических методов получения данных соединений развиваются также и подходы, не требующие добавки катализатора [135–137] (Схема 82).

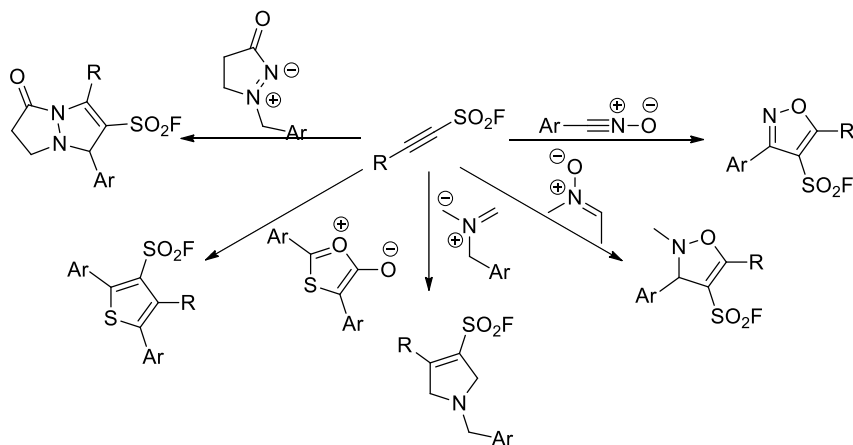
Схема 82



Было продемонстрировано, что данные превращения можно проводить механохимически, а также при температуре выше 100°C.

Отдельно стоит выделить работу Шарплесса (Sharpless), в которой был рассмотрен целый массив 1,3-диполей во взаимодействии с арилэтинилсульфонил фторидом [138]. В него вошли: нитрилоксины, нитроны, азида, нитрилимины, сидноны и мюнхноны [139] – всего около 200 примеров продуктов, и в каждом случае был получен исключительно один региоизомер. На схеме приведены лишь некоторые из них в общем виде (Схема 83).

Схема 83

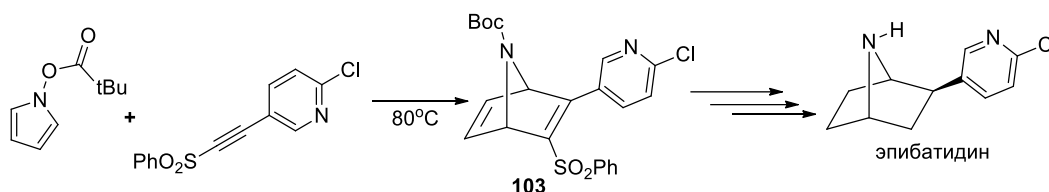


Выходы всех продуктов данных превращений оказались выше 95% для каждого случая.

Сульфониацетилены в реакциях Дильса-Альдера

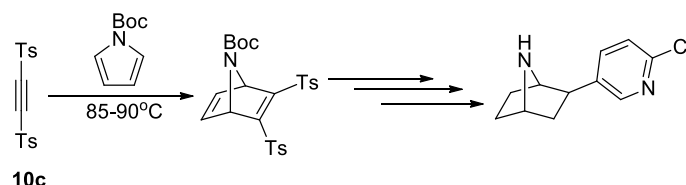
Сульфониацетилены широко применяются в качестве активных диенофилов в реакции Дильса-Альдера. Например, этинилсульфонат ранее использовался в синтезе различных алкалоидов, в частности эпибатицина, ныне признанного токсином [140] (Схема 84).

Схема 84



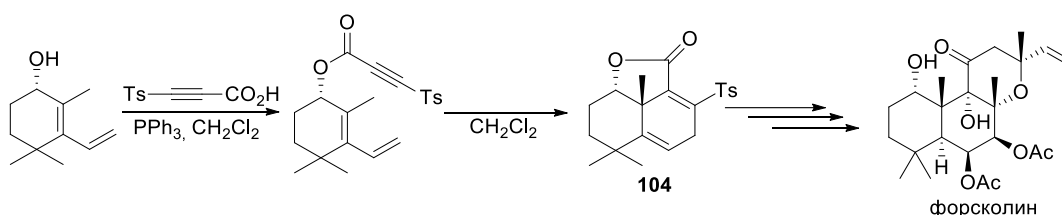
Бициклический продукт **103** был получен с выходом 78%, о региоселективности на данных субстратах авторы не сообщают. В аналогичной работе проблему региоселективности удалось преодолеть, используя симметричный бис-тозилацетилен, а затем, в несколько стадий проводилась модификация до целевого продукта [141] (Схема 85).

Схема 85



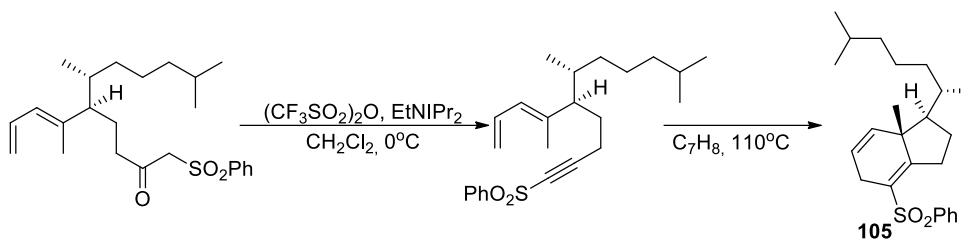
Похожий подход был использован в синтезе предшественника форсколина, который в настоящее время применяется в качестве биологически активной добавки. В данном случае реакция Дильса-Альдера происходит внутримолекулярно [142] (Схема 86).

Схема 86



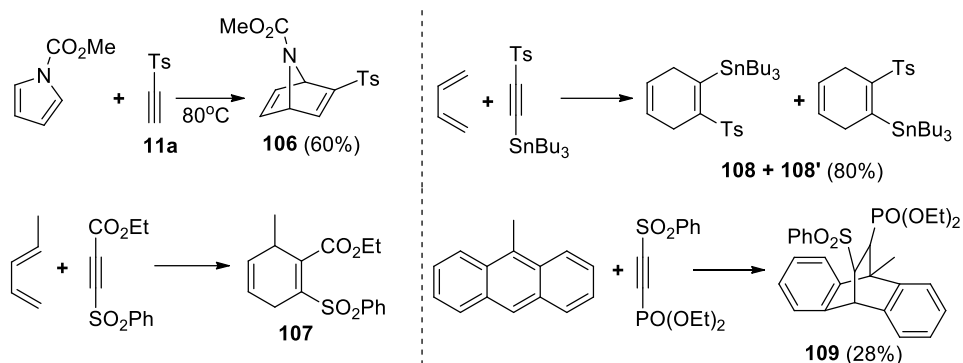
Аналогичный подход был использован в синтезе фрагмента витамина D₃. Отличия заключались лишь в том, что тройная связь генерировалась непосредственно модификацией молекулы предшественника [143] (Схема 87).

Схема 87



Также были проведены и классические исследования реакционной способности и, соответственно, ряда доступных диенов для реакции Дильса-Альдера с участием сульфонилалкинов [144] (Схема 88).

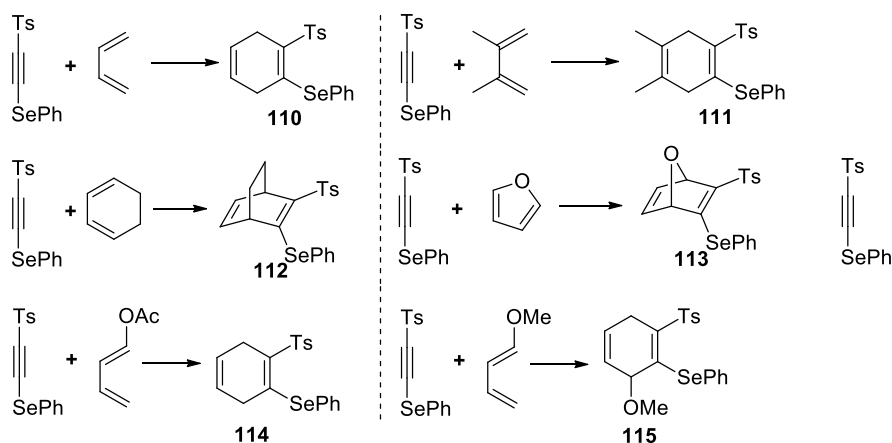
Схема 88



В результате данной работы было продемонстрировано, что сульфонилалкины чрезвычайно реакционноспособны, образуя, в том числе, полициклические продукты с различным функциональным замещением.

Также в литературе есть исследования селеновых производных сульфонилалкинов. В работе группы Бэка (Back) были рассмотрены как классические диены, так и азиды, нитрилоксиды и диазометан [145] (Схема 89).

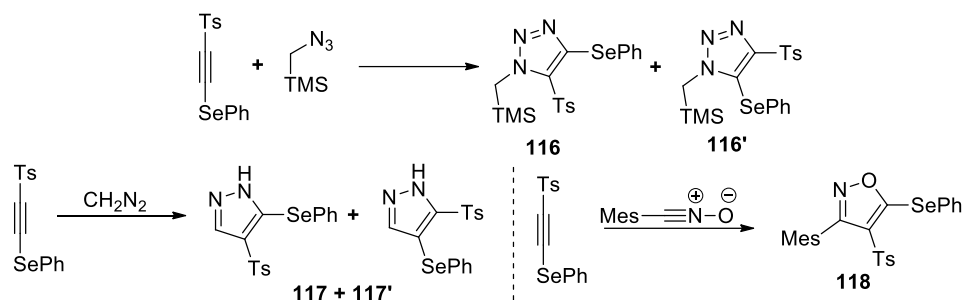
Схема 89



	110	111	112	113	114	115
Выход,	91	97	93	93	80	82

Классические субстраты давали в результате только один изомер (**110**), а в продукте **114** наблюдалось элиминирование уксусной кислоты. TMS-метилазид в результате реакции давал два изомера с выходами 58 и 18%, соответственно, продукты взаимодействия с диазометаном разделить не удалось (общий выход составил 81%), а в случае с нитрилоксидом выделен был единственный региоизомер (Схема 90).

Схема 90



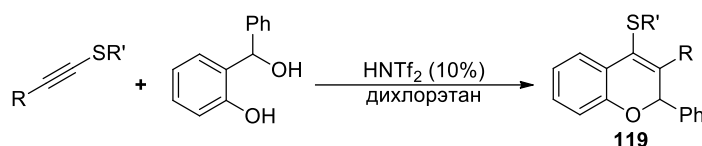
	116	116'	117+117'	118
Выход,	58	18	81	63

Таким образом, сульфониацетилены являются мощным синтетическим инструментом для построения би- и полициклических каркасов по реакции Дильса-Альдера, поскольку сульфонатная группа в продукте может быть легко удалена или замещена в ходе дальнейших модификаций. Такая особенность открывает большое окно возможностей в синтезе алкалоидов и других биологически активных соединений.

Алкинилтио эфиры

Алкинилтио эфиры, несмотря на их меньшую активность в перициклических реакциях, в определенных условиях могут вступать во взаимодействие по типу реакции Дильса-Альдера. Так, например, в 2019 году группой под руководством Бу (Bu) была опубликована работа по синтезу тио-замещенных хроменов [146] (Схема 91). Как уже упоминалось ранее, хромены проявляют широкий спектр биологической активности. Поскольку данное превращение без добавки катализатора не происходит, авторами была проведена оптимизация условий реакции. В качестве катализаторов рассматривались кислоты Льюиса – трифлаты переходных металлов, а также кислоты Бренстеда – TfOH и HNTf₂. Причем, последний оказался наиболее эффективен. Стоит также отметить, что реакцию проводили в дихлорэтано в течение всего лишь 15 минут.

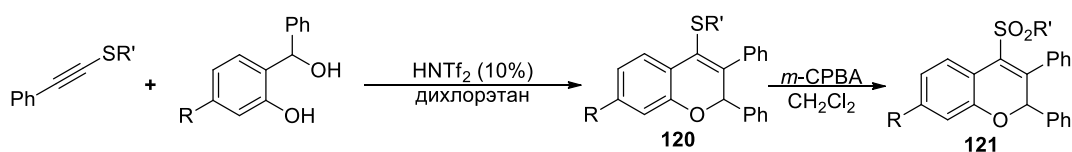
Схема 91



	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход, %
119a	Ph	Et	87	119g	циклопропил	Et	47
119b	4-FC ₆ H ₄	Et	92	119h	циклопропил	Bn	60
119c	4-ClC ₆ H ₄	Et	96	119i	Ph	Bn	92
119d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Et	94	119j	Ph	Me	97
119e	4-MeC ₆ H ₄	Et	80	119k	Ph	Ph	79
119f	4-OMeC ₆ H ₄	Et	75				

Из результатов работы видно, что замена заместителя R с арила на циклопропил значительно снижает выход целевого хромена, а арилы с сильными акцепторами электронов не рассматривались в принципе, по-видимому, в данном превращении они не применимы. Замещение в остове исходного фенола крайне незначительно влияет на выход продуктов, а полученные тиозфиры могут быть легко окислены в сульфоны действием избытка *m*-CPBA (Схема 92).

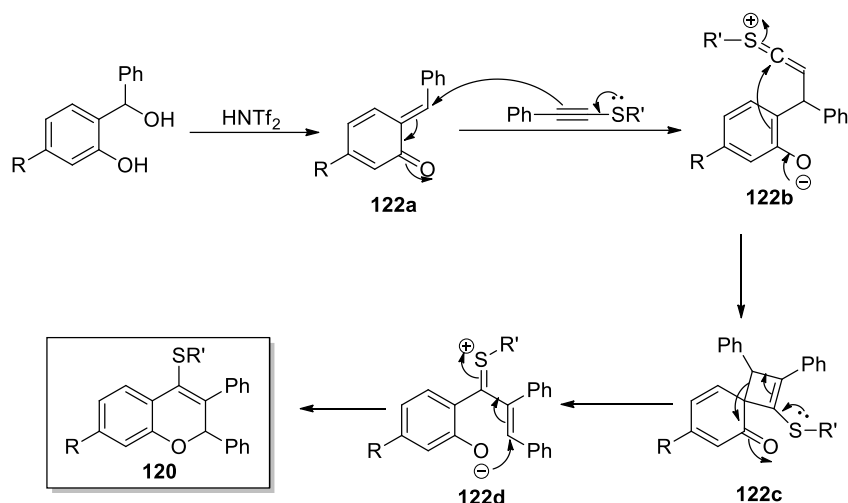
Схема 92



	R	R'	Выход, %
120a	H	Et	87
120l	Cl	Et	77
120m	Br	Et	81
120n	Me	Et	75
121	H	Et	99

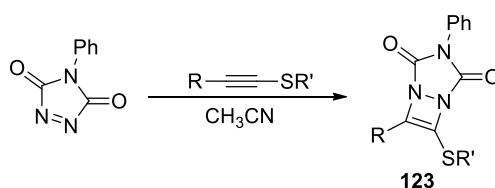
Авторами предложен следующий механизм реакции: сначала происходит активация исходного фенола кислотой Бренстеда, после чего следует присоединение по Михаэлю богатого электронами этинилтиозфира, что приводит к промежуточному продукту **122b**. Далее следует образование четырехчленного спиро-интермедиата **122c**, что согласуется с литературными данными [147]. Целевой хромен образуется в результате еще одного присоединения по Михаэлю (Схема 93).

Схема 93



Алкинилтиоэфиры также могут быть использованы в синтезе диазациклобутенов [148] (Схема 94).

Схема 94

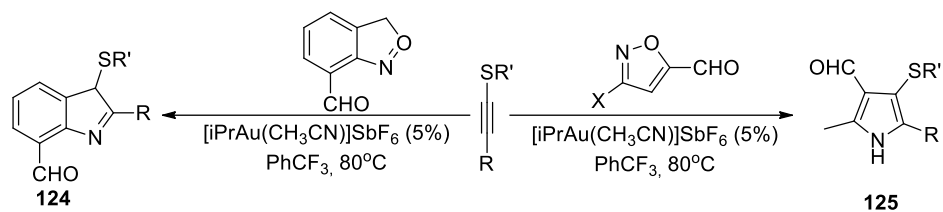


	R	R'	Выход, %		R	R'	Выход, %
123a	Ph	Me	89	123f	Ph	Ph	85
123b	Ph	Et	84	123g	4-MeC ₆ H ₄	Me	92
123c	Ph	Pr	80	123h	4-OMeC ₆ H ₄	Me	74
123d	Ph	Bu	77	123i	4-ClC ₆ H ₄	Me	85
123e	Ph	Oct	81				

Таким образом был получен ряд диазациклобутенов по реакции [2+2]-циклоприсоединения. Тип замещения в тиоэфире оказывает влияние на реакционную способность и выход продуктов, так сульфиды с более длинной алкильной цепочкой оказались немного менее активны. Сильный донор электронов в арильном фрагменте значительно снизил выход продукта, а сильные акцепторы электронов не были исследованы вовсе.

Также алкинилтиоэфиры при катализе золотом могут быть использованы в синтезе пирролов и индолов. Так в 2021 году группа под руководством Симма (Simm) опубликовала работу по получению пирролов и индолов из изоксазолов и бензоизоксазолов, соответственно [149] (Схема 95).

Схема 95



	R	R'	X	Выход, %		R	R'	X	Выход, %
124a	4-OMeC ₆ H ₄	Me	-	58	125a	2-OMeC ₆ H ₄	Me	Me	87
124b	2-нафтил	Me	-	55	125b	Mes	Me	Me	73
124c	4-FC ₆ H ₄	Me	-	40	125c	2-нафтил	Me	Me	76
124d	2-тиофенил	Me	-	47	125d	Ph	Me	Me	69
					125e	4-FC ₆ H ₄	Me	Me	64
					125f	циклопропил	Me	Me	35

В ходе работы было продемонстрировано, что изоксазолы оказались более реакционноспособны, а пирролы получены со значительно более высокими выходами. В то же время, метилциклопропилэтиниловый тиоэфир оказался значительно менее активным, чем его арильные аналоги.

Заключение

В литературном обзоре были рассмотрены подходы к синтезу гетероциклических и ароматических соединений, содержащих фосфонатную или сульфоновую группы путем проведения реакций циклоприсоединения. Такой метод выгодно отличается от прямого фосфонилирования или сульфирования, во-первых, сокращением количества стадий синтеза и, во-вторых, зачастую приводит к значительно большим выходам целевых продуктов.

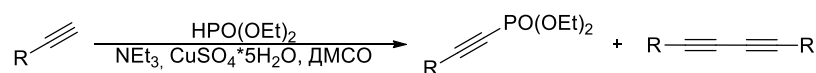
Глава 2. Основная часть

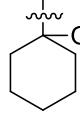
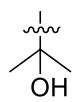
Синтез диэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов

Остов пиразоло[1,5-*a*]пиридина чрезвычайно широко распространен в структуре различных биологически активных соединений, поскольку является изостером индола и пурина. Замещенные пиразоло[1,5-*a*]пиридины могут быть антагонистами аденозиновых рецепторов A₁ и A_{2A} [150], проявляют сродство к дофаминовому рецептору D₃ [151], демонстрируют высокую аффинность к мелатониновым рецепторам MT₁ и MT₂ в наномолярных концентрациях [152], являются частичными агонистами рецептора 5-HT₄ [153], используются в качестве линкера в структурах, ингибирующих фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) [154]. Кроме того, на основе остова пиразолопиридина был разработан противовоспалительный препарат – ибудиаст, который используется в медицинской практике в странах Азии уже более 30 лет [155]. В упомянутых публикациях наряду с высокой степенью аффинности к рецепторам и эффективным ингибированием часто отмечается довольно низкая растворимость соединений на основе пиразоло[1,5-*a*]пиридина в биологической среде при исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В качестве решения перспективно выглядит введение в структуру фосфонатной группы, которая помимо увеличения растворимости может скорректировать и физиологическую активность – поэтому синтез пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов из доступных структурных блоков является актуальной синтетической задачей.

Первый этап работы заключался в синтезе алкинилфосфонатов, замещенных фенилом, триметилсилилом и алкильными группами. В качестве наиболее оптимальной методики нами была выбрана реакция терминальных алкинов с диэтил фосфонатом **9**, катализируемая сульфатом меди (II) [55]. В результате был получен ряд алкинилфосфонатов и фенилэтинилфосфонат (Схема 96).

Схема 96

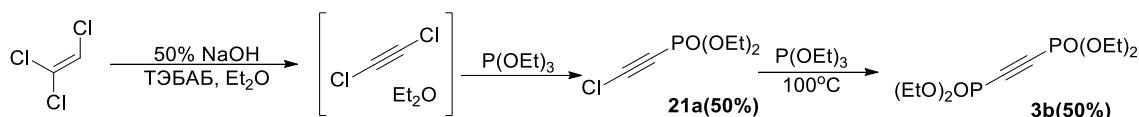


	7c	7b	126c	126d	126f	126g
R	Ph	Bu	t-Bu			
Выход, %	60	54	18	14	42	31

Однако данный подход не является универсальным. Несмотря на широкий ряд ацетиленов, которые можно ввести в реакцию, у метода есть и значительные ограничения, из которых можно выделить трудности масштабирования, а также невозможность проведения данной

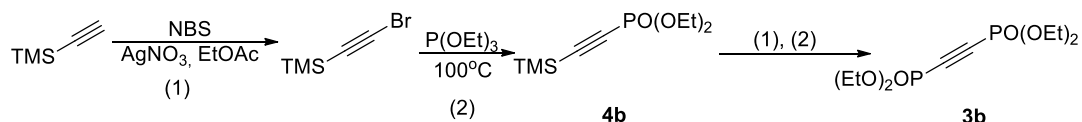
реакции с летучими ацетиленами ввиду необходимости подведения в реактор значительных объемов воздуха. Главным же недостатком является побочный процесс димеризации исходных ацетиленов под действием кислорода, причем иногда содержание димера в смеси было на уровне целевого продукта. Выходы целевых этинилфосфонатов составляли 30 – 40%. В качестве альтернативного подхода применялся последовательный синтез галогенацетилена и проведение реакции Арбузова-Михаэлиса. Так, при обработке трихлорэтилена 50% раствором гидроксида натрия в диэтиловом эфире в присутствии ТЭБАБ как катализатора межфазного переноса образуется дихлорацетилен, который перегоняется вместе с эфиром в виде азеотропной смеси состава ~1:1 [156]. Последующее взаимодействие с триэтилфосфитом приводит к образованию этинилфосфоната **21a** с выходом 50%, который, в свою очередь, реагирует с триэтилфосфитом без растворителя при 100°C с формированием этинилбифосфоната **3b** с аналогичным выходом [157] (Схема 97).

Схема 97



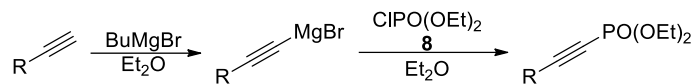
Несмотря на относительную простоту экспериментальной процедуры и доступность реагентов, данный подход нельзя назвать оптимальным ввиду чрезвычайной взрывоопасности смеси дихлорацетилена с диэтиловым эфиром. Также по реакции Арбузова-Михаэлиса были получены ацетилены **3b** и **4b**. Последовательное бромирование TMS-ацетилена NBS в присутствии нитрата серебра (I) в этилацетате и взаимодействие с триэтилфосфитом приводит к TMS-этинилфосфонату **4b**. Повторением данной последовательности реакций был получен ацетилен **3b** (Схема 98).

Схема 98



Также в работе мы синтезировали этинилфосфонаты через Mg-органические соединения. Полученный *in situ* BuMgBr вводили в реакцию переметаллирования, что приводило к формированию реактива Йоцыча, а дальнейшим взаимодействием с хлорфосфонатом **8** получали целевые ацетилены **7c** и **4b** (Схема 99).

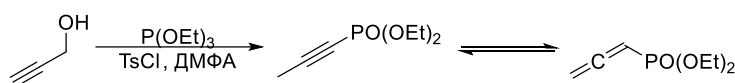
Схема 99



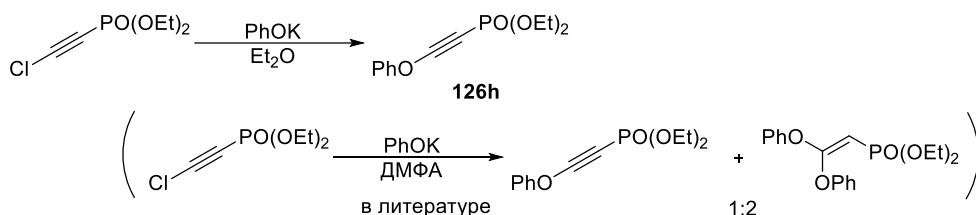
	R	Выход, %
7c	Ph	70
4b	TMS	90

Диэтил метилэтинилфосфонат **7a** в виде неразделяемой смеси с алленом **126h'** был получен по реакции пропаргилового спирта с триэтилфосфитом в присутствии TsCl в ДМФА с выходом 23% (Схема 100).

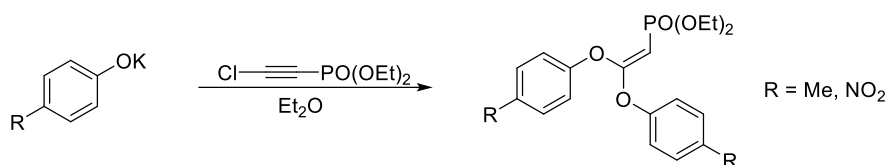
Схема 100



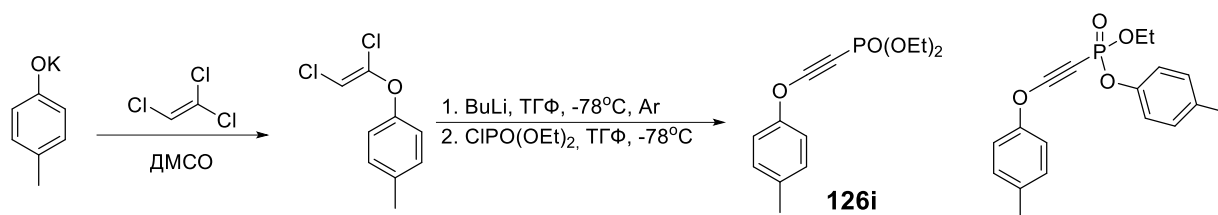
Также нами был получен диэтил феноксиэтинилфосфонат **126h**. Мы модифицировали литературную методику, заменив растворитель на диэтиловый эфир, а фенолят калия прибавляли порционно. Таким образом, был получен целевой продукт без следов побочного продукта присоединения двух молекул фенолят-аниона.



При проведении аналогичных превращений с замещенными фенолятами калия, анализируя смеси продуктов, мы обнаруживали исключительно алкен – продукт диприсоединения.



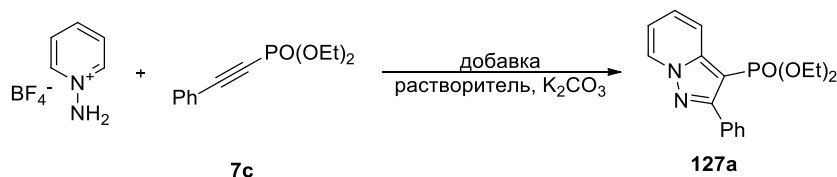
Также важным будет отметить, что другие галоген-производные этинилфосфоната (бром и иод) в данное превращение не вступают вовсе. Чтобы получить другие фенокси производные мы также использовали другой подход, который заключается во взаимодействии фенолята калия с трихлорэтиленом в ДМСО и в обработке полученного дихлоралкена большим избытком BuLi. Затем в реакционную смесь прибавляли хлорфосфонат **21a**.



В результате реакции была получена сложная смесь продуктов, основным из которых оказался **126i** и в индивидуальном виде не выделялся.

После получения набора исходных этинилфосфонатов мы приступили к оптимизации условий их реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с солями *N*-аминопиридиния. В качестве модельных субстратов были выбраны фенилэтинилфосфонат **7c** и тетрафторборат *N*-аминопиридиния, а конверсия ацетилена и выход продукта оценивался методом ЯМР на ядрах фосфора. Сравнивались химические сдвиги и интенсивность синглетных сигналов, соответствующих исходному ацетилену **7c** (-5,7 м.д.) и целевому пиазолопиридину **127a** (14,7 м.д.) (Схема 101).

Схема 101



Соединение		
Химический сдвиг ^{31}P ЯМР, мд	-5,7	14,7

Часто реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения ацетиленов с солями *N*-аминопиридиния проводят в ацетонитриле в присутствии карбоната калия в качестве основания [158]. Однако в случае фосфоната **126a** полной конверсии удалось достичь только при использовании 5 мольных эквивалентов соли. Чтобы повысить реакционную способность ацетилена, мы решили использовать добавки солей переходных и непереходных металлов. Изначально мы предполагали, что координация к атому кислорода фосфонатной группы приведет к повышению ее электроноакцепторных свойств и, следовательно, реакционной способности **126a**. Однако, сильные кислоты Льюиса, такие как AlCl_3 и ZnCl_2 активнее взаимодействуют с пиридиныи *N*-иминами и, потому, оказались неприменимы в данном случае. Очень мягкая кислота Льюиса, хлорид лития, использовавшийся ранее, как катализатор в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

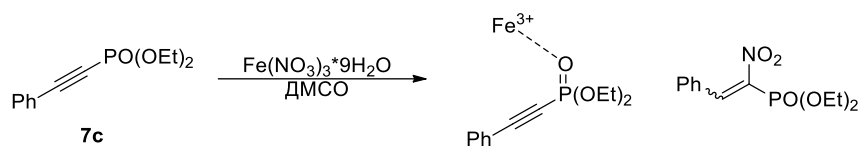
[159], в количестве 10 мольных % не показал значимого увеличения конверсии, а двукратное увеличение добавки LiCl и вовсе привело к снижению конверсии. Также никакого влияния не оказали соли никеля (II) и кобальта (II). Известно, что ранее соли меди применялись в синтезе нитропиразоло[1,5-*a*]пиридинов [160], однако в нашем случае при добавлении солей меди мы наблюдали нулевую конверсию фосфоната. Исследовав ряд координирующих добавок, мы перешли к рассмотрению добавок с окислительными свойствами. Использование популярных окислителей – хлоранила и DDQ – не привело к положительному результату, по-видимому, из-за реакции с пиридиной *N*-имином. С другой стороны, использование 10 мольных % нонангидрата Fe(NO₃)₃, широко используемого в различных окислительных процессах [161] и, в том числе, синтезе оксадиазолов и ацилизоксазолов из алкинов, показало увеличение конверсии ацетилена **126a** до 88% [162]. При использовании других солей железа – FeCl₃ и FeSO₄ – такой эффективности обнаружено не было. Следующими шагами по оптимизации стали варьирование растворителя и количества добавки нонангидрата Fe(NO₃)₃. Так, замена ацетонитрила на более полярный ДМСО в совокупности с 10 мольными % добавки привела к полной конверсии исходного ацетилена. Увеличение количества добавки нитрата железа до 20 мольных % показало полную конверсию, однако выход целевого продукта оказался ниже. Повышение температуры проведения реакции приводило к снижению конверсии. Данные по оптимизации условий обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Оптимизация условий 1,3-диполярного циклоприсоединения

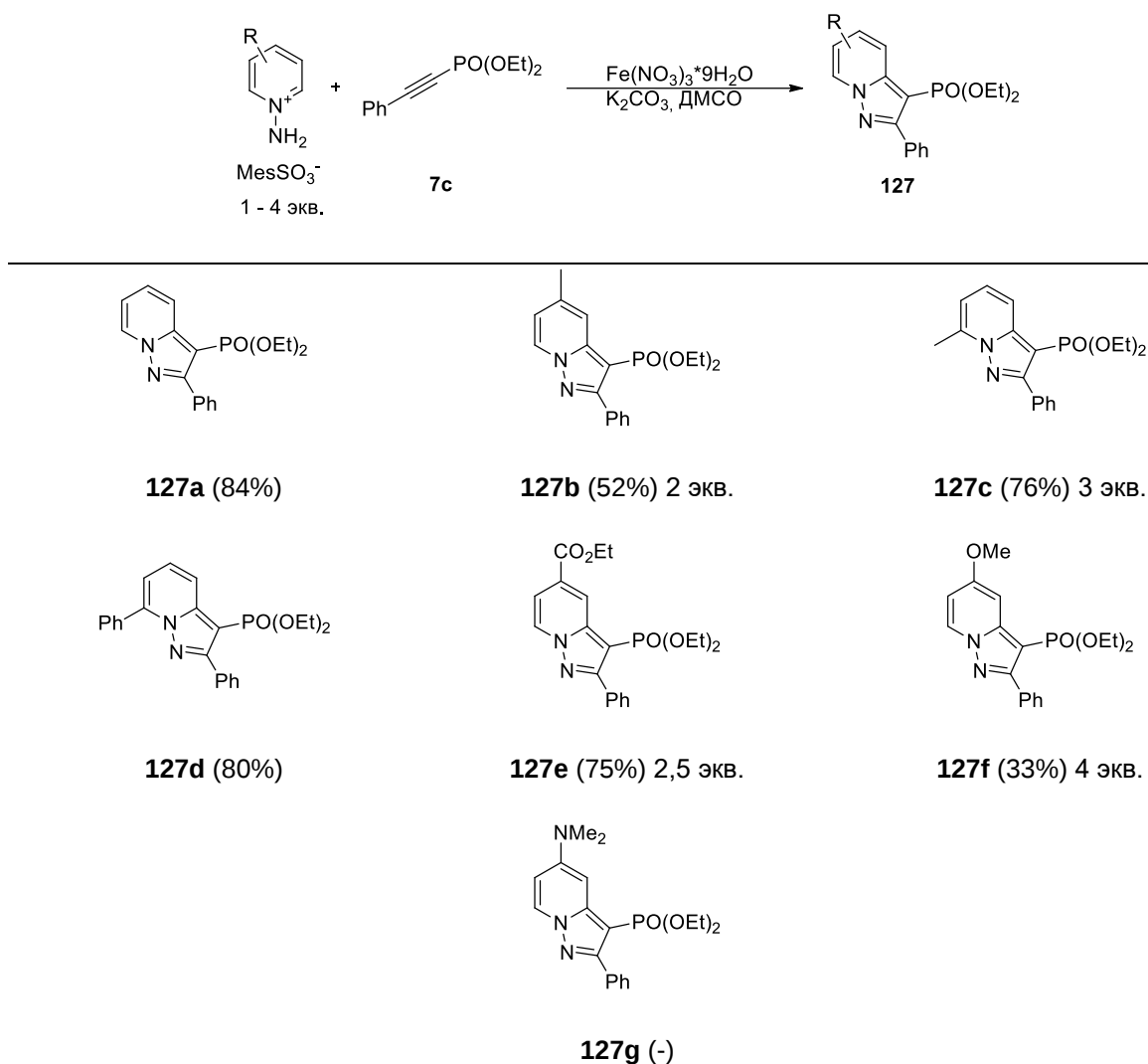
№	Добавка	Растворитель	Конверсия (выход), %
1	-	CH ₃ CN	63
2	- (5 мол. Экв. Соли)	CH ₃ CN	100 (64)
3	LiCl (10 мол.%)	CH ₃ CN	80
4	LiCl (20 мол.%)	CH ₃ CN	56
5	Ni(Oac) ₂ (10 мол.%)	CH ₃ CN	64
6	Co(NO ₃) ₂ (10 мол.%)	CH ₃ CN	60
7	хлоранил или DDQ	CH ₃ CN	0
8	CuSO ₄ (10 мол.%)	CH ₃ CN	0
9	CuI (10 мол.%)	CH ₃ CN	0
10	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (10 мол.%)	CH ₃ CN	88
11	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (10 мол.%)	ДМФА	82
12	Fe(NO₃)₃×9H₂O (10 мол.%)	ДМСО	100 (84)
13	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (20 мол.%)	ДМСО	100 (84)
14	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (5 мол.%)	ДМСО	89
15	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (10 мол.%), 60°C	ДМСО	67
16	FeCl ₃ (10 мол.%)	ДМСО	47
17	FeSO ₄ ×5H ₂ O (10 мол.%)	ДМСО	66
18	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (10 мол.%), атмосфера аргона	ДМСО	15
19	Fe(NO ₃) ₃ ×9H ₂ O (1 мол. Экв.),	ДМСО	100 (70)

Для установления роли нитрата железа (III) в исследуемой реакции мы провели контрольные эксперименты. При проведении реакции в инертной атмосфере конверсия по данным ЯМР ^{31}P оказалась на уровне добавки: при использовании одного мольного эквивалента нитрата железа в атмосфере аргона конверсия составила 100%. Из этого факта можно сделать вывод, что $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ выполняет роль медиатора процесса окисления. Чтобы изучить возможность координации добавки к атому кислорода фосфонатной группы ацетилена, последний смешивался в растворе дейтерированного ДМСО с нитратом железа, смесь исследовалась методом ЯМР на ядрах фосфора. Мы предполагали, что координация приведет к изменению химического сдвига фосфонатной группы (исходный: -5,7 м.д.), однако такого не наблюдалось. Отсутствие изменений химического сдвига не означает, что координация не происходит: возможно, активированный катионом железа ацетилен, который значительно быстрее вступает в реакцию циклоприсоединения, находится в равновесии с некоординированным в настолько низкой концентрации, что методом ЯМР не фиксируется. Другой возможный вариант механизма участия нитрата железа – это нитрование ацетилена с превращением его в нитроалкен с последующим циклоприсоединением [162]. Однако такого превращения мы тоже не наблюдали (Схема 102).

Схема 102



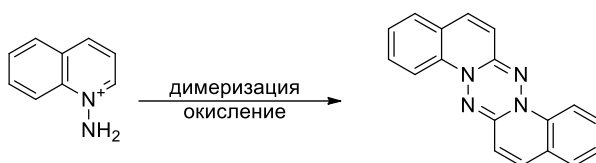
Оптимизировав условия, мы приступили к изучению круга субстратов, вступающих в эту реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. Сначала мы изучили эффект от заместителей в пиридиновом кольце *N*-аминопиридиновых солей при взаимодействии с ацетиленом **126a** (Схема 103).



Циклоприсоединение происходит достаточно медленно в случае умеренных электронодонорных и электроноакцепторных групп и требует использования нескольких эквивалентов пиридиниевой соли. Так, в результате взаимодействия с 2-Ме, 4-Ме и 4-СО₂Et-замещенными солями были получены соответствующие пиразоло[1,5-*a*]пиридины **127b,c,e** с выходами от умеренных до хороших. Продукт **127d** был получен с высоким выходом при использовании одного мольного эквивалента соли даже не смотря на стерический эффект объемного α-Ph заместителя. Структура пиразолопиридина **127d** и региоселективность реакции была подтверждена методом РСА. Пиразолопиридин **127f** был получен с выходом всего 33% при использовании 4 мольных эквивалентов соответствующей соли, а в случае 4-NMe₂-замещенной пиридиниевой соли образования целевого продукта не наблюдалось вовсе. По-видимому, сильные электронодонорные заместители значительно снижают кислотность N-аминогруппы и депротонирования карбонатом калия не происходит. Использование более сильных оснований – DBU и *t*-BuOK – также не привели к положительному результату, предположительно, по причине

их взаимодействия с исходным ацетиленом. При введении в реакцию с ацетиленом **126a** солей *N*-аминохинолиния и изохинолиния мы наблюдали образования димеров соответствующих *N*-иминов (Схема 104), что также указывает на низкую реакционную способность алкинилфосфонатов.

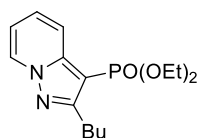
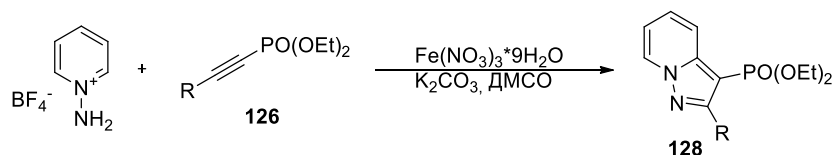
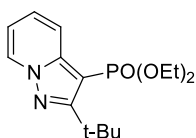
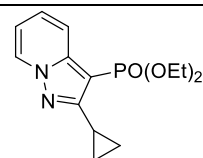
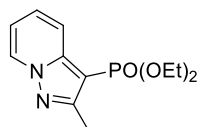
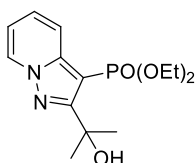
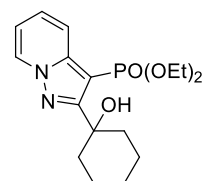
Схема 104



Продукты циклоприсоединения в последних двух случаях обнаружены не были.

Далее мы исследовали влияние структуры ацетиленов **126** и **7b** на реакционную способность в циклоприсоединении (Схема 105).

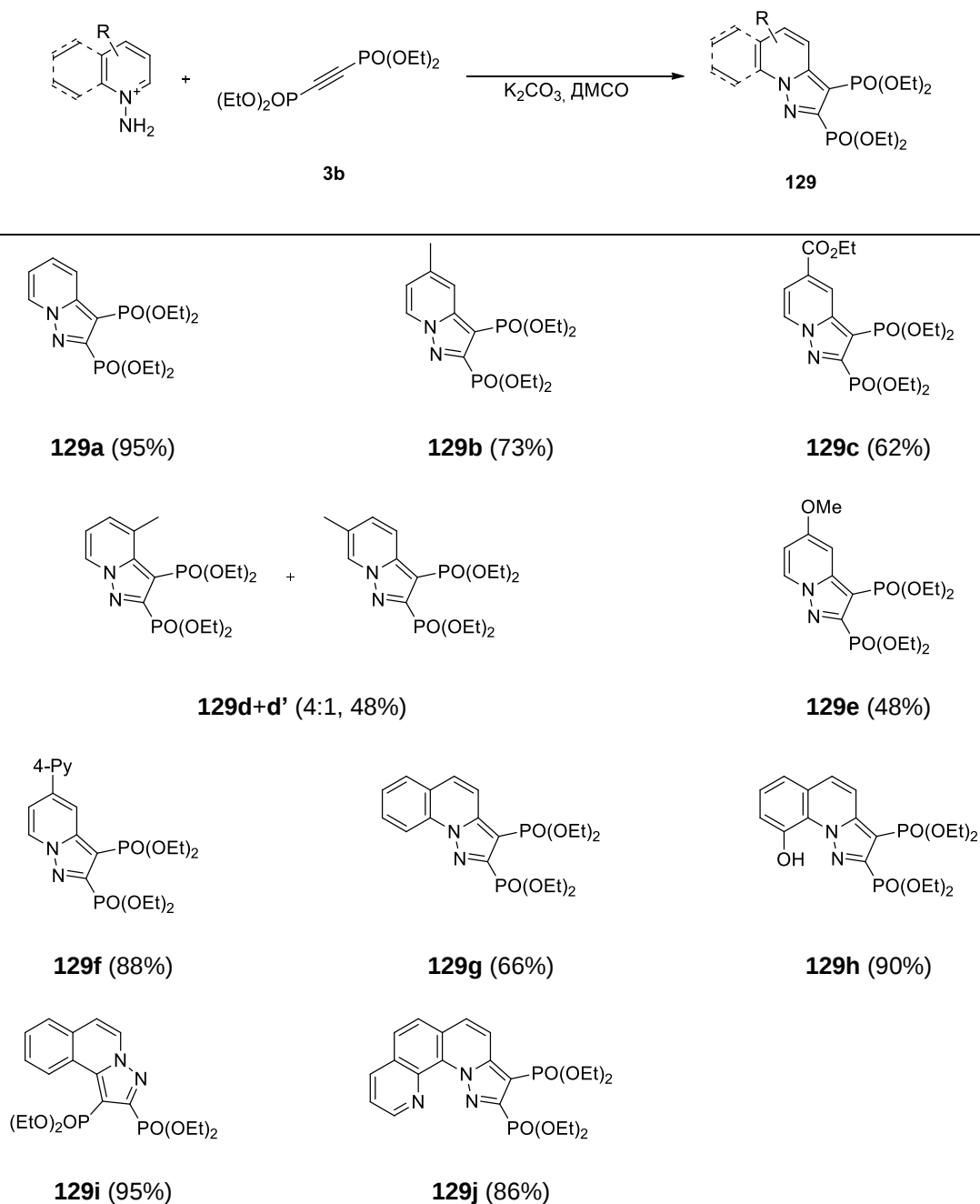
Схема 105

**128a** (40%)**128b** (34%), 8 экв.**128c** (40%), 1,25 экв.**128d** (25%), 2 экв.**128e** (32%), 2,5 экв.**128f** (45%), 1,2 экв.

Пиразолопиридины **128a-d** были получены с умеренными выходами (30 – 40%), что указывает на снижение реакционной способности ацетилена, замещенного алкильной или циклоалкильной группой. Реакция с ацетиленом **126c** требует добавления большого избытка соли (8 мольных эквивалентов), а контрольный эксперимент показал, что без добавки $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ реакция не происходит, исследование реакционной смеси методом ЯМР показало, что в спектре ^{31}P присутствует только один синглетный сигнал исходного

ацетилен. После добавления нитрата железа (III) превращение происходит со 100% конверсией.

Далее мы исследовали реакционную способность ацетилена **3b**, который показал значительно большую реакционную способность по сравнению с алкинилфосфонатами, а соответствующие пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-2,3-бифосфонаты и их аннелированные аналоги были получены с выходами от хороших до отличных без добавки $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$. За ходом реакции следили по изменению спектров ЯМР ^{31}P : в спектре исходного ацетилена, в силу симметрии, наблюдается один синглетный сигнал с химическим сдвигом -11 м.д., а в спектрах целевых продуктов наблюдаются два синглетных сигнала от двух неэквивалентных фосфонатных групп в областях 7 – 8 м.д. и 11 – 12 м.д., соответственно (Схема 106).

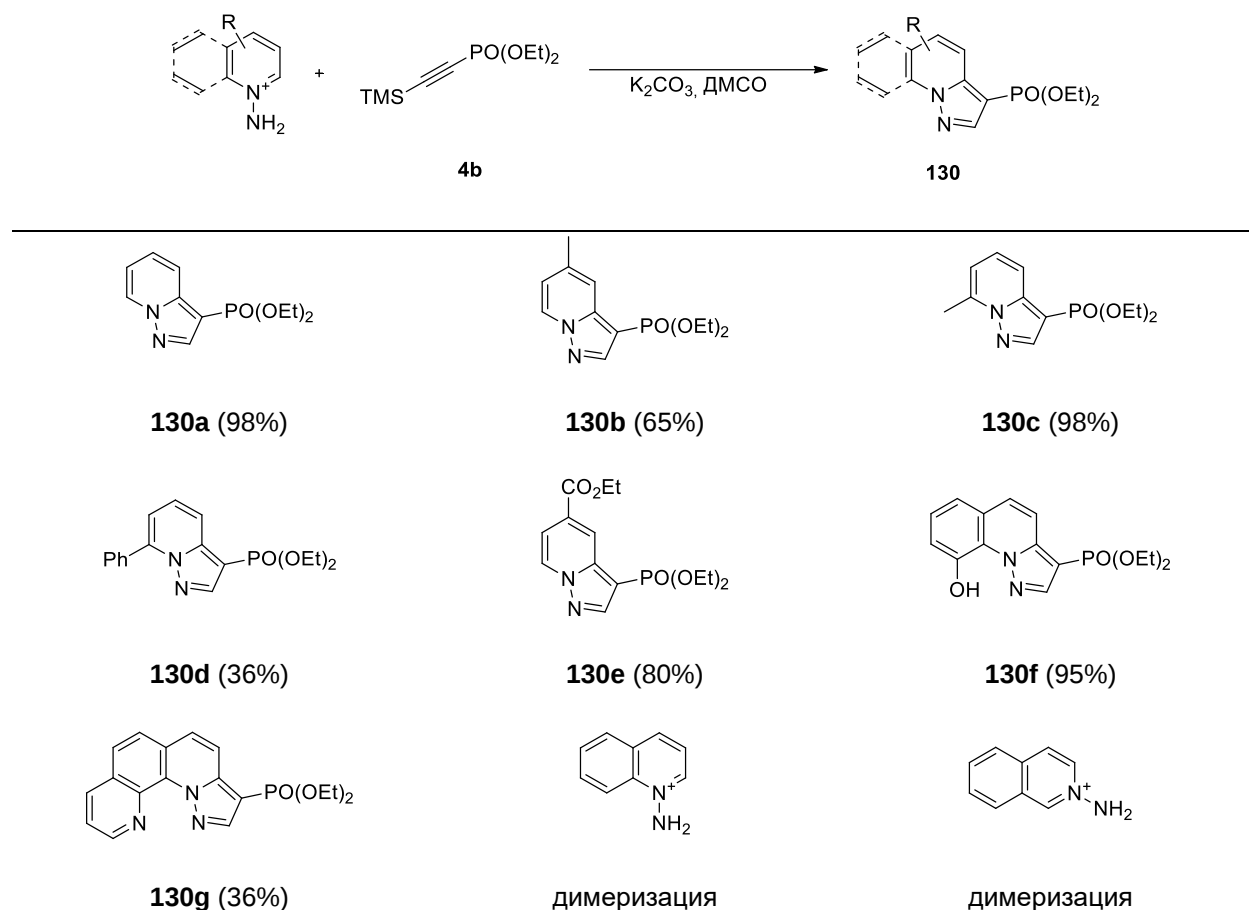


В данном случае наблюдаются аналогичные закономерности: соли пиридиния, замещенные сильными донорными группами, продемонстрировали значительно меньшую реакционную способность. Так пиразолопиридин **129e** был получен с умеренным выходом, а NMe_2 -замещенный продукт не образуется. В случае 3-метилпиридиниевой соли реакция проходила не региоселективно, наблюдалось образование двух изомеров **129d, d'**.

Триметилсилил-замещенный этинилфосфонат **4b**, как выяснилось, также проявляет высокую реакционную способность по отношению к солям *N*-аминопиридиния. В ходе реакции происходит элиминирование TMS-группы, и, таким образом, решается задача синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов со свободным положением 2, причем с

выходами от умеренных до отличных. Такая реакционная способность ацетилена **4b** может быть связана с быстрым удалением TMS-группы в системе K_2CO_3 /ДМСО с образованием промежуточного этинилфосфоната **1b**. Однако, экспериментально это не подтвердилось – по-видимому, элиминирование TMS-группы происходит из промежуточного циклоаддукта. В то же время, в случае солей хинолиния и изохинолиния наблюдалась димеризация, как и в случае 2-фенилэтинилфосфоната, описанного выше. В данной реакции также отслеживали ход превращения по изменениям в спектре ЯМР ^{31}P , и, если в спектре целевого соединения синглетный сигнал фосфонатной группы находится фактически в той же области, что и соединения **127**, **128**, то химический сдвиг сигнала исходного этинилфосфоната составляет -8,4 м.д. (Схема 107).

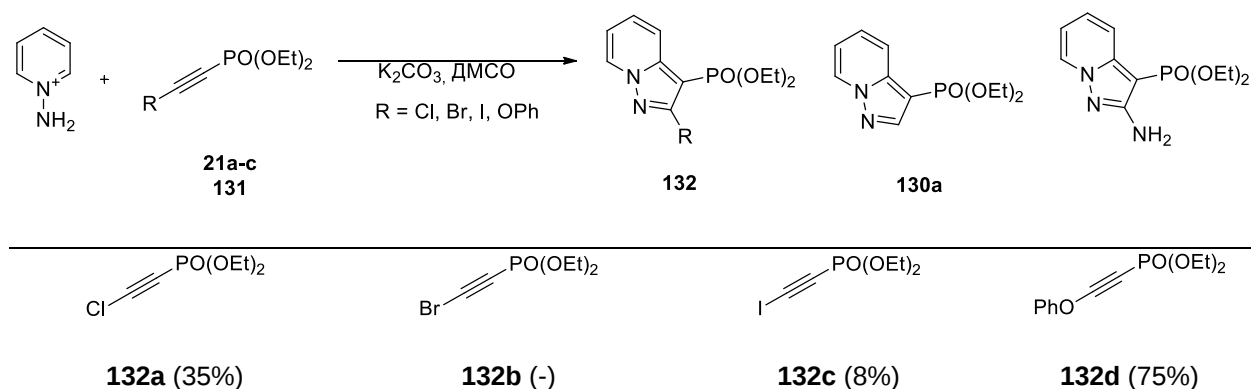
Схема 107



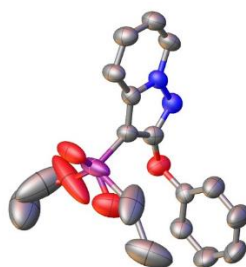
Далее мы исследовали реакционную способность в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения других гетероатом-замещенных ацетиленов **21a-c** (галогены) и **131** (фенокси-группа). Для всех галоген-ацетиленов наблюдалось образование сложных смесей продуктов, которые исследовали методами ЯМР ^{31}P и ГХ-МС, и было зафиксировано образование пирозоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфоната **130a** со свободным положением 2, целевых продуктов **132a-d** и 2-аминопирозоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфоната.

Пиразолопиридины **133a** и **133b** были выделены с низким выходом методом колоночной хроматографии, бром-производное выделить из смеси не удалось (Схема 108).

Схема 108



При проведении реакции с ацетиленом **21a** в ацетонитриле, выход целевого продукта **132a** был повышен до 35%. Природа и количество неорганического основания не имели никакого влияния, а увеличение эквивалентов соли приводило также к образованию 2-аминопиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфоната. Ацетилен **131** продемонстрировал схожую реакционную способность: помимо целевого продукта, наблюдалось образование **130a**. Однако замена ацетонитрила на менее полярный ТГФ позволила полностью подавить процесс элиминирования, и 2-феноксипиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат был получен в виде единственного продукта с выходом 75%. Структура соединения **132d** была установлена методом РСА (Рисунок 1), а в спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы, речь о которых пойдет далее.

Рисунок 1. РСА для **132d**

Как уже отмечалось выше, структура пиразолопиридина **127d** была установлена методом РСА (Рисунок 2). Подтверждение структуры других продуктов было основано на комбинации методов РСА и ЯМР ^{13}C .

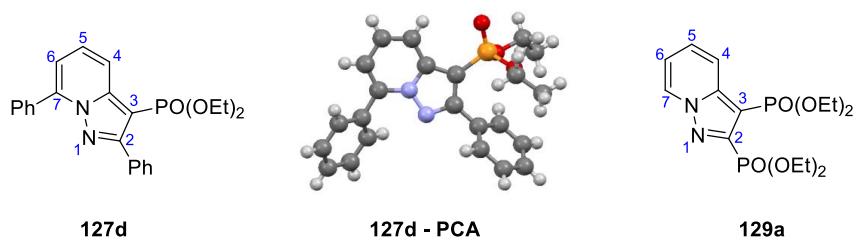
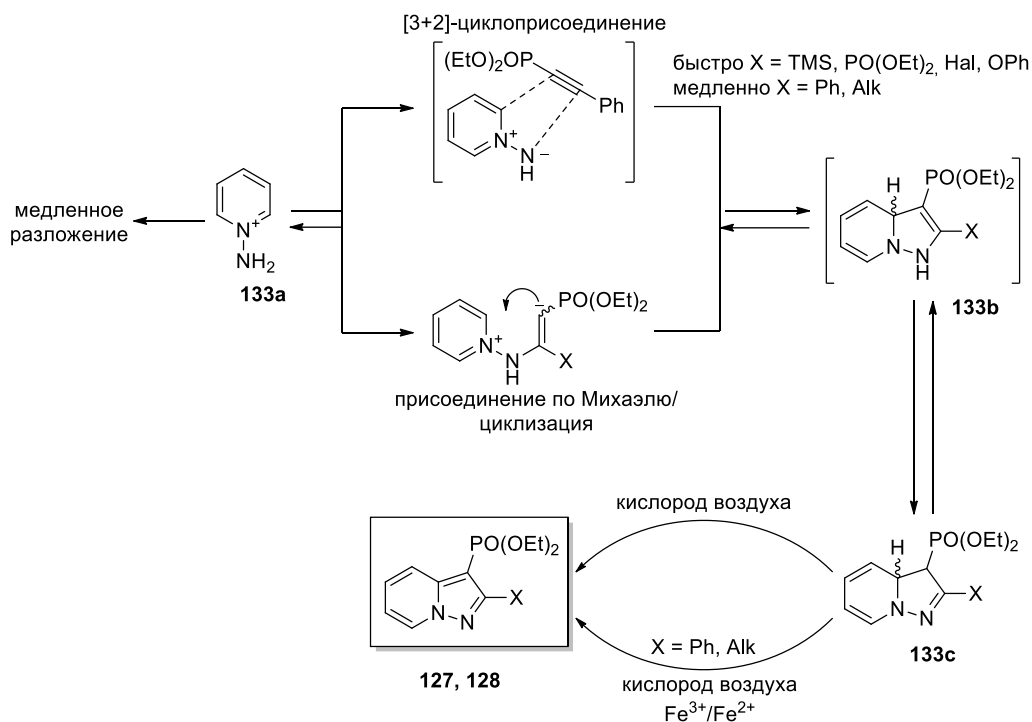


Рисунок 2. PCA для 127d

Атому углерода C-3 (нумерация атомов остова пиразоло[1,5-*a*]пиридина) в спектре ЯМР ^{13}C соответствует дублет в области 90 – 105 м.д. с КССВ $^1J_{\text{C-P}} = 224$ Гц (спин-спиновое взаимодействие ядер углерода и фосфора, связанных друг с другом), а атому углерода 2 – дублет в области 140 – 160 м.д. с КССВ $^2J_{\text{C-P}} = 14$ Гц. Аналогичные наборы сигналов обнаружены в спектрах ЯМР ^{13}C всех пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов. В зависимости от замещения химические сдвиги сигналов находятся в указанной области, значения КССВ также незначительно изменяются в диапазонах 222 – 228 Гц и 14 – 20 Гц, соответственно. В спектрах пиразоло[1,5-*a*]пиридиндиил-2,3-бисфосфонатов присутствуют сигналы атомов углерода C-2 и C-3 с мультиплетностью дублет дублетов в аналогичных областях и аналогичными КССВ, описанными выше. В спектре ЯМР на протонах видно характерные сигналы этильных фрагментов фосфонатной группы: CH_3 -фрагменту соответствует триплет в сильном поле, CH_2 -фрагмент представлен мультиплетом, поскольку атомы водорода в нем являются энантиотопными. Также в слабом поле присутствуют характерные для 2-замещенного пиридина сигналы АМРХ-системы. В случае замещения в пиридиновом цикле, система меняется на АМХ (в случае 5-*X*-пиразоло[1,5-*a*]пиридина) или АМР для 7-замещенного продукта. Для всех продуктов были получены масс-спектры высокого разрешения и зафиксированы молекулярные ионы соответствующей массы.

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме ниже. Илид, который образуется в результате депротонирования соли **133a** взаимодействует с ацетиленом либо синхронно – [3+2]-циклоприсоединение, либо последовательно – присоединение по Михаэлю с последующим внутримолекулярным замыканием цикла, давая интермедиат **133b**. Такой интермедиат вследствие его быстрой перегруппировки в промежуточный продукт **133c** физико-химическими методами исследования не фиксируется. Далее, **133c** окисляется кислородом воздуха в случае активных ацетиленов или с участием Red/Ох-пары $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ в случае фенил- и алкилзамещенных алкинилфосфонатов (Схема 109).

Схема 109



Таким образом, нами была разработана и оптимизирована методика синтеза 2-фенил- и 2-алкилпиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфонатов: показано, что добавка нитрата железа (III) увеличивает конверсию исходного замещенного этинилфосфоната, а в случае 2-алкилалкинилфосфонатов является критически важной. Также было определено, что этинилбифосфонат и TMS-этинилфосфонат значительно активнее своих аналогов и обеспечивают высокие выходы соответствующих продуктов без добавки нитрата железа. Как итог данной части работы в журнале *Molecules* (MDPI) опубликована статья [163].

Синтез индолизинил-1-фосфонатов

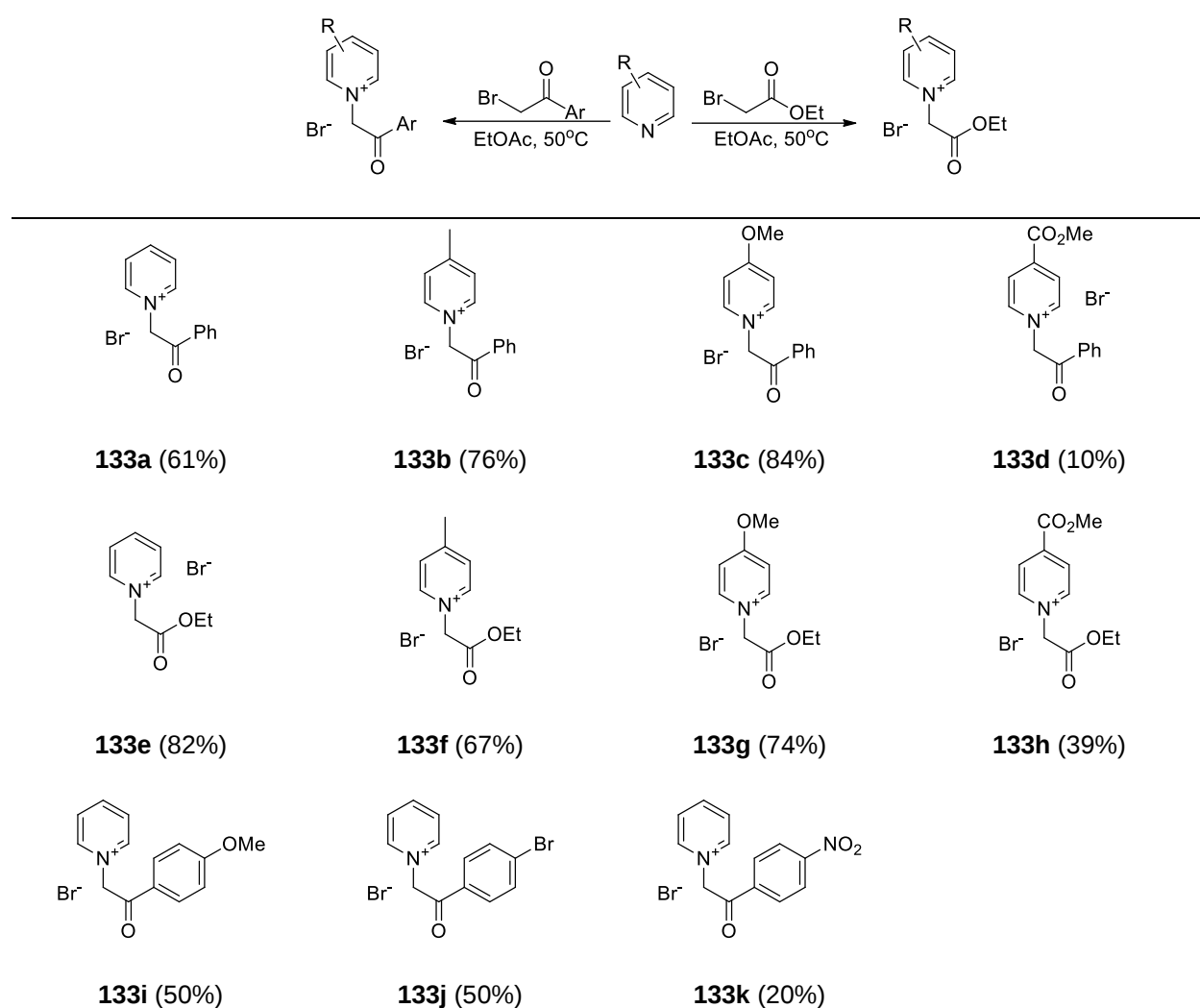
Известно, что из солей Крёнке действием основания *in situ* генерируется метилиды пиридиния, которые далее при взаимодействии с акцепторно замещенными ацетиленами способны давать соответствующие индолизины [164]. Описанный подход является одним из основных в синтезе индолизинового остова. На данный момент изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с перфторалкилэтинилфосфонатами [165], однако в литературе нет данных о реакционной способности нефторированных 2-алкил- и 2-арилэтинилфосфонатов с метилидами пиридиния. Поэтому в рамках нашей работы было интересно исследовать взаимодействие упомянутых выше ацетиленов с солями Крёнке.

Кроме того, стоит отметить, что в отличие от остова пиразоло[1,5-*a*]пиридина, каркас индолизина встречается в природе, а структуры, его содержащие, проявляют различную биологическую активность. Так, определенным образом модифицированный

индолизиновый остов может проявлять свойства гербицида [166], проявляет антифосфатазную активность к МРТПА/МРТПВ фосфатазам [167], ингибирует фосфодиэстеразу PDE4B с высокой селективностью [168]. Как и для пиразолопиридинов, синтез индолизинилфосфонатов выглядит интересным с точки зрения изменения биологической активности и растворимости полученных структур, поскольку авторы отмечают недостаточную биодоступность в исследованиях *in vivo*.

Исходные соединения были получены по реакции алкилирования пиридина и его замещенных аналогов рядом α -бромацетофенонов и этил бромацетатом в этилацетате при температуре 50°C. Соли Крёнке были получены с высокими, иногда количественными, выходами (Схема 110).

Схема 110

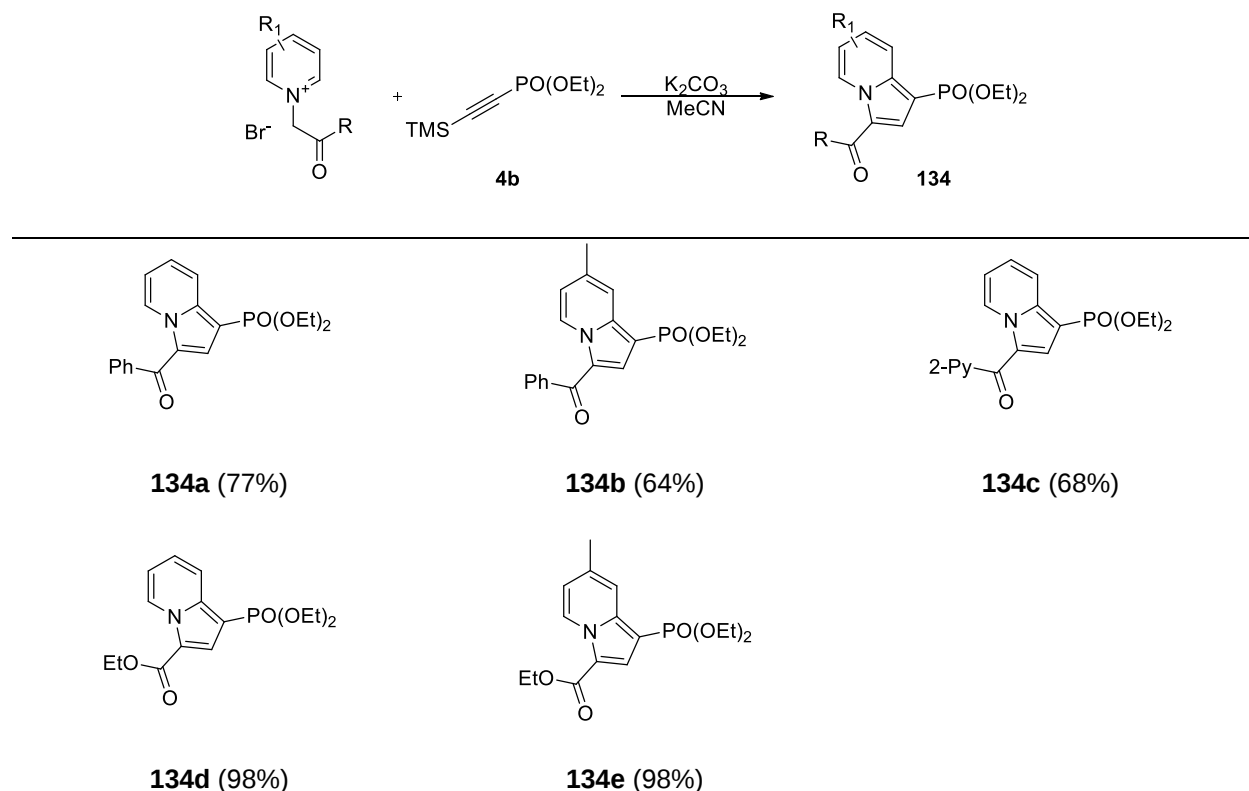


В качестве модельных субстратов были выбраны ацетилен **4b** и соль **133a**. В обычных условиях: растворитель – ацетонитрил, основание – K_2CO_3 – конверсия исходного ацетилена по данным ^{31}P ЯМР через 24 часа составила 100%, и после колоночной

хроматографии выход индолизинил-1-фосфоната **134a** составил 77%. Замена растворителя на более полярные ДМСО и ДМФА или менее полярный ТГФ, а также использование других оснований – гетерогенных КОН и Cs₂CO₃ или гомогенный триэтиламин – не привели к увеличению выхода, поэтому изначально опробованная система использовалась далее для получения ряда индолизинил-1-фосфонатов.

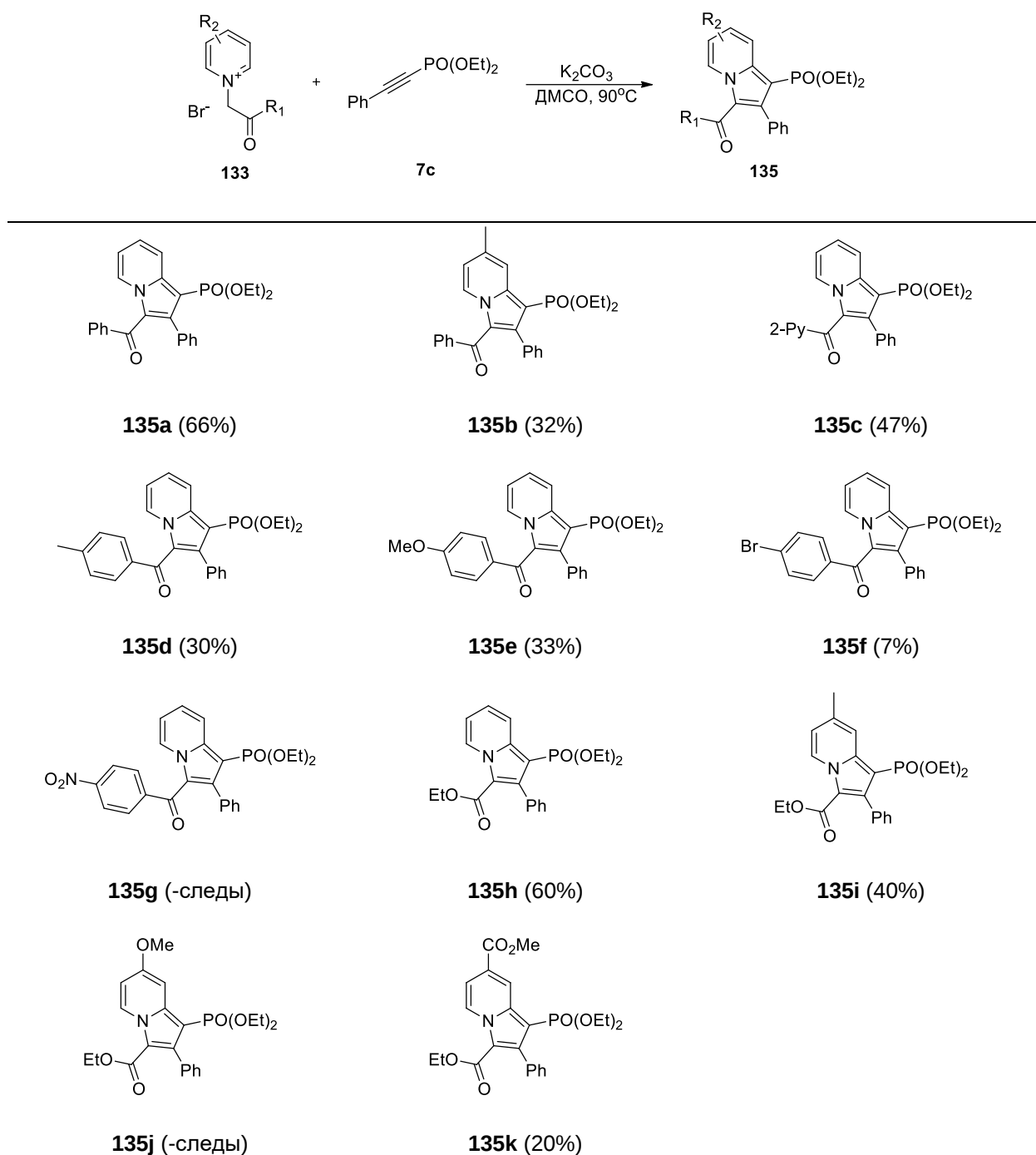
Было замечено, что замена группы CH₂COPh на группу CH₂CO₂Et в пиридиниевом метилиде приводит к значительному повышению выхода реакции. Заместители в пиридиновом цикле также могут существенно влиять на протекание реакции. Так, нам не удалось получить индолизины из 4-NMe₂- и 4-CN-замещенных пиридиниевых солей. Анализ реакционных смесей методами ГХ-МС и ЯМР показал в этих случаях нулевую конверсию этинилфосфоната, а также разрушение солей до исходных замещенных пиридинов. В первом случае это, возможно, связано с пониженной кислотностью группы CH₂, так что основности K₂CO₃ не хватает для депротонирования. Однако более сильные основания также оказались неэффективными. В случае заместителя 4-CN отсутствие реакции связано, по-видимому, с малой устойчивостью метилица, который не успевает вступить в реакцию с фосфонатом (Схема 111).

Схема 111



Далее мы сосредоточились на синтезе диэтил 2-фенил-1-фосфонилиндолизинов из соответствующих солей и фенилэтинилфосфоната **7c**. В оптимизированных ранее условиях

(K₂CO₃–MeCN) по данным спектроскопии ЯМР ³¹P была обнаружена нулевая конверсия исходного фосфоната **7с**. Замена основания на Na₂CO₃ или Cs₂CO₃, а также на гомогенный NEt₃ не дала положительных результатов, в то время как заменой MeCN на ДМФА и ТГФ удалось повысить конверсию примерно до 20% за 24 ч, а в случае ДМСО – до 30%. Следующим шагом стало поэтапное повышение температуры проведения реакции: так при увеличении температуры реакции до 50°C конверсия за аналогичное время составила 60%, а при нагревании до 90°C по данным спектроскопии ЯМР ³¹P наблюдалась полная конверсия ацетилена **7с**. После очистки 1-фосфонилиндолизин **135a** был получен с выходом 66%. Далее эти условия были использованы для синтеза 2-фенил-1-фосфонилиндолизинов с различными заместителями как в остове индолизина (R₁), так и при карбонильной группе (R₂). Варьирование заместителя R₂ в солях показало, что замена фенильного заместителя на *n*-Me, *n*-Ome, *n*-Br или *n*-NO₂C₆H₄ наблюдается значительное снижение выходов соответствующих индолизинов. Причем в случае R₂ = *n*-NO₂C₆H₄ продукт **135g** не удалось выделить из смеси в чистом виде, он был идентифицирован в смеси с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ³¹P и ГХ-МС. Наряду с индолизином **135g** в реакционной смеси присутствуют этил-*p*-нитробензоат и продукты распада фосфоната **7с**. При замене фенила на 2-пиридил также наблюдается небольшое снижение выхода продукта **135с**. Исходя из обнаруженной в нашем предшествующем исследовании высокой реакционной способности этинилбифосфоната, мы исследовали взаимодействие последнего с солями Крёнке в присутствии карбоната калия в различных условиях, однако, по спектрам ЯМР ³¹P наблюдали нулевую конверсию. Также мы пробовали провести реакцию с гексинилфосфонатом, в результате чего получили сложную смесь веществ, содержащую помимо неидентифицированных компонентов, следовые количества целевого продукта и исходный ацетилен, конверсия которого была на уровне 40% по данным ЯМР ³¹P (Схема 112).



Строение полученных соединений подтверждалось с помощью методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . Для всех индолизинов наблюдался синглетный сигнал в спектре ЯМР ^{31}P в диапазоне 15–16 м. д. Это свидетельствует в пользу того, что фосфонатная группа во всех соединениях находится в одном и том же положении цикла. Был сделан рентгеноструктурный анализ индолизина **135a** (Рисунок 3), по результатам которого показана региоселективность циклоприсоединения.

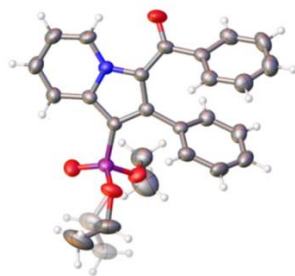
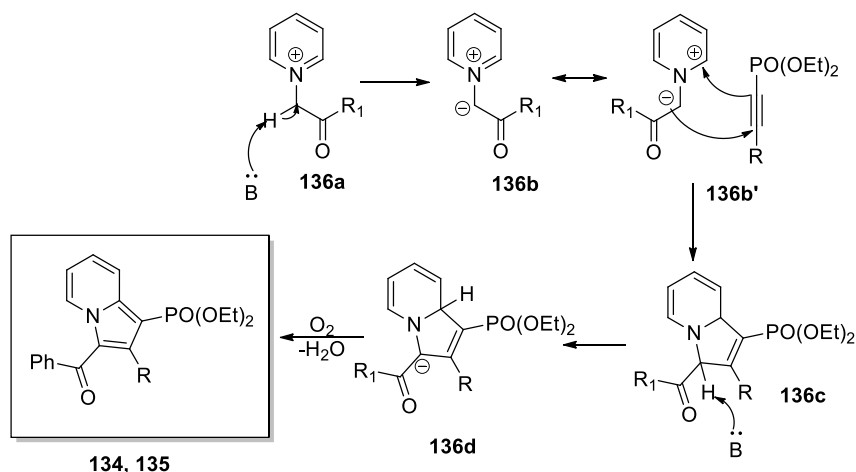


Рисунок 3. РСА для 135а

В спектре ^1H соединений **134a,c,d** и **135a,c-h** присутствует характерная спиновая система AMPX пиридинового фрагмента, замещенного по положению 2, а для соединений **134b,e**, **135b,i,k** – система ABX пиридинового фрагмента, замещенного по положениям 2 и 4. В спектрах соединений **134a-e** имеется синглетный сигнал протона Н-2 индолизинового остова при 9.90–10.20 м. д. и $\text{KCCB } ^2J_{\text{H-P}} = 7$ Гц. В спектрах ЯМР ^1H соединений **134a,b** и **135c-i,k** присутствуют сигналы одной фенильной группы, а в спектрах соединений **135a,b** – сигналы двух фенильных групп. В спектрах ЯМР ^1H соединений **135d-g** имеются сигналы системы AA'BB' 1,4-дизамещенного фрагмента бензола, а в спектрах соединений **134d,e** и **135h,i,k** – характерные сигналы этильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C всех полученных соединений для атома углерода, непосредственно связанного с атомом фосфора фосфонатной группы, наблюдался дублет в области 95–103 м. д. с характерными $\text{KCCB } ^1J_{\text{C-P}} = 215\text{--}223$ Гц, а для соседнего атома углерода – дублет с химическим сдвигом 140–143 м. д. и $\text{KCCB } ^2J_{\text{C-P}} = 21\text{--}25$ Гц. Также сигнал в области 180–190 м. д. соответствует карбонильному атому углерода в спектрах соединений **134a-c**, **135a-f** и атому углерода сложноэфирной группы в спектрах соединений **134d,e**, **135h,i,k**.

Предполагаемый механизм типичен для подобных процессов и представлен на схеме ниже [169]. Из соли **136a** действием основания генерируется илид **136b**, который взаимодействует с ацетиленом либо синхронно, либо последовательно идут присоединение по Михаэлю к тройной связи и замыкание цикла с образованием промежуточного продукта **136c**. Депротонирование последнего приводит к формированию **136d**, который окисляется кислородом воздуха в конечный индолизинил-1-фосфонат (Схема 113).

Схема 113



Так, было продемонстрировано, что индолизинил-1-фосфонаты со свободным положением 2 могут быть получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ацетонитриле в присутствии карбоната калия между диэтил TMS-этинилфосфонатом и бромидом арилацилпиридиния и этил карбоксиметилпиридиния, причем последние давали продукты с более высокими выходами. Взаимодействие упомянутых солей Крёнке с диэтил фенилэтинилфосфонатом происходит в ДМСО при температуре 90°C. Результаты данной работы опубликованы в журнале Химия гетероциклических соединений [170].

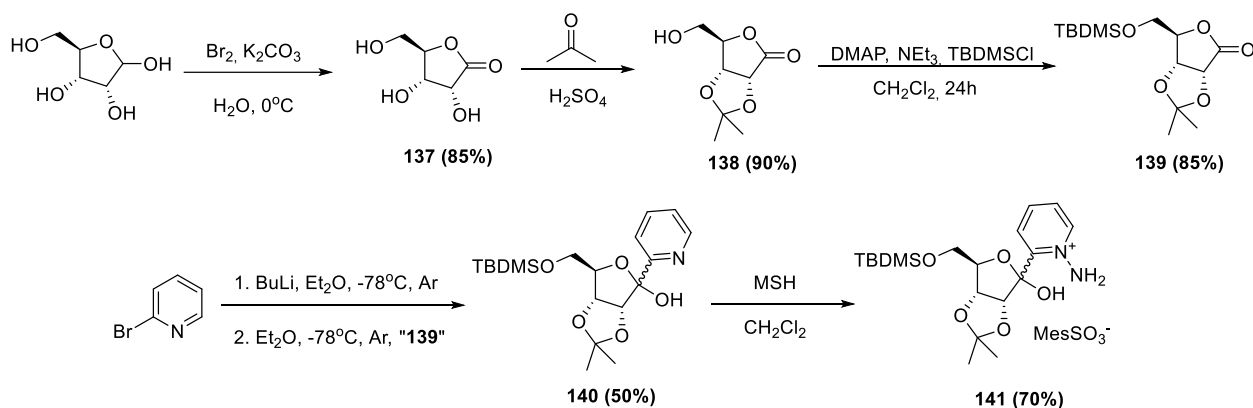
Изучение подходов к синтезу нуклеозидных аналогов, содержащих фосфонатную группу

Разработка новых противовирусных препаратов всегда была актуальной задачей для органической химии, а в период пандемии COVID-19 вышла на первый план. Одним из направлений в данной области является синтез нуклеозидных аналогов, механизм действия которых заключается в нарушении процесса репликации. Попадая в клетку, нуклеозидные аналоги фосфорилируются под действием фосфотрансфераз, превращаясь в нуклеотидфосфоаты, которые уже и проявляют свои противовирусные свойства. Мы полагали, что введение фосфонатной группы в структуру гетероциклической части нуклеозида может изменить эффективность процессов фосфорилирования и последующего связывания с фрагментами нуклеиновых кислот.

Общая схема синтеза состояла во введении в молекулу *D*-рибозы защитных групп, модификации пиридиновым фрагментом и построении пирозоло[1,5-*a*]пиридинового остова через реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. На первом этапе исходная *D*-рибоза была окислена в рибоналактон **137** бромом в щелочной среде с выходом 85% [171]. Далее последовательно были установлены защитные группы на гидроксильные группы. Гидроксильные группы в положениях 2 и 3 были превращены в диоксолановый фрагмент

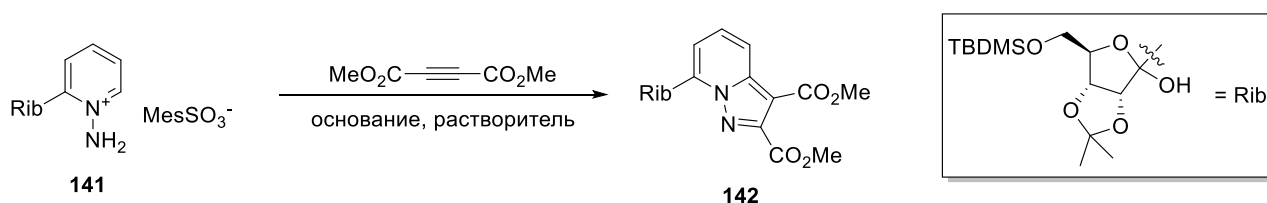
по реакции с ацетоном с каталитическим количеством серной кислоты [172]. Выход соединения **138** составил 90%. На 5-гидроксо группу была установлена силильная защитная группа по реакции с TBDMSCl и DMAP в присутствии триэтиламина в хлористом метиле, выход продукта **139** - 85% [172]. Дальнейшую модификацию рибоналактона осуществляли 2-пиридил литием, полученным *in situ* из 2-бромпиридина обработкой BuLi в диэтиловом эфире при температуре -78°C. Выход 2-замещенного пиридина **140** составил 50%. Далее во взаимодействии с MSH была получена соль *N*-аминопиридиния **141** с выходом 70% (Схема 114). Стоит отметить, что очистка предшественника **140** не требовалась, поскольку соль **141** не растворима в хлористом метиле и легко выделяется из реакционной смеси в чистом виде фильтрованием.

Схема 114



Далее мы провели реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными ацетиленами. В качестве модельного субстрата был выбран DMAD, и было проведено варьирование условий: рассматривались различные основания и растворители, а смеси продуктов исследовались методом ГХ-МС (Схема 115).

Схема 115

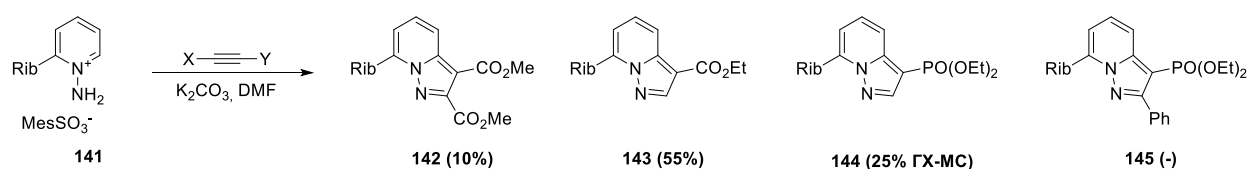


№	Основание	Растворитель	Содержание продукта по ГХ-МС, %
1	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	ДМФА	80
2	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	ДМСО	55
3	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	MeCN	35
4	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	EtOH	-
5	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	ТГФ	следовые количества
6	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	диметилацетамид	10

7	K ₂ CO ₃ (5 экв.)	N-метилпирролидон	-
8	K ₃ PO ₄ (5 экв.)	ДМФА	-
9	KOH (2 экв.)	ДМФА	-
10	Cs ₂ CO ₃ (5 экв.)	ДМФА	-
11	Ag ₂ CO ₃ (5 экв.)	ДМФА	35

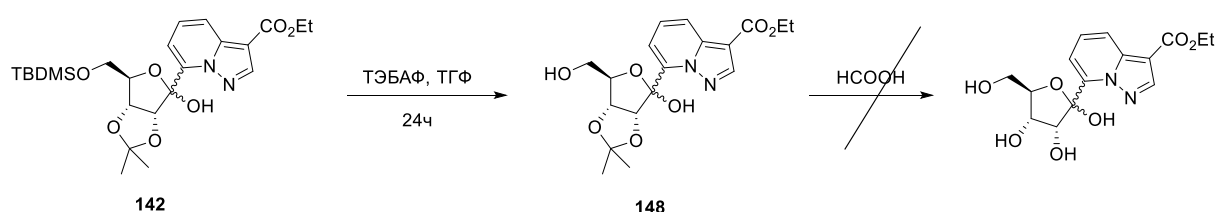
Наибольшее содержание продукта (80%) в реакционной смеси было обнаружено в системе ДМФА/K₂CO₃. Также в данной системе было наименьшее число побочных продуктов: рибоналактона с защитными группами и диметил пиразоло[1,5-*a*]пиридндиил-2,3-дикарбоксилата. В других условиях были обнаружены сложные смеси продуктов. При проведении реакции с этинилфосфонатами **4b** и **7c** содержание в смеси целевого продукта оказалось значительно ниже и в индивидуальном виде продукты не выделялись (Схема 116).

Схема 116



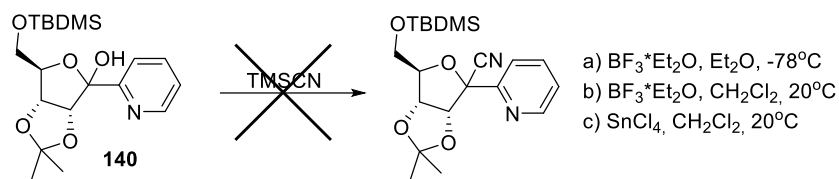
Из реакционной смеси было выделено соединение **143** с выходом 55%. Дальнейшая работа заключалась в удалении защитных групп, и если в стандартных условиях силильная защитная группа была успешно удалена, то диоксолановую защиту удалить не удалось. В результате была получена сложная смесь продуктов, причем целевого продукта обнаружено не было (Схема 117).

Схема 117



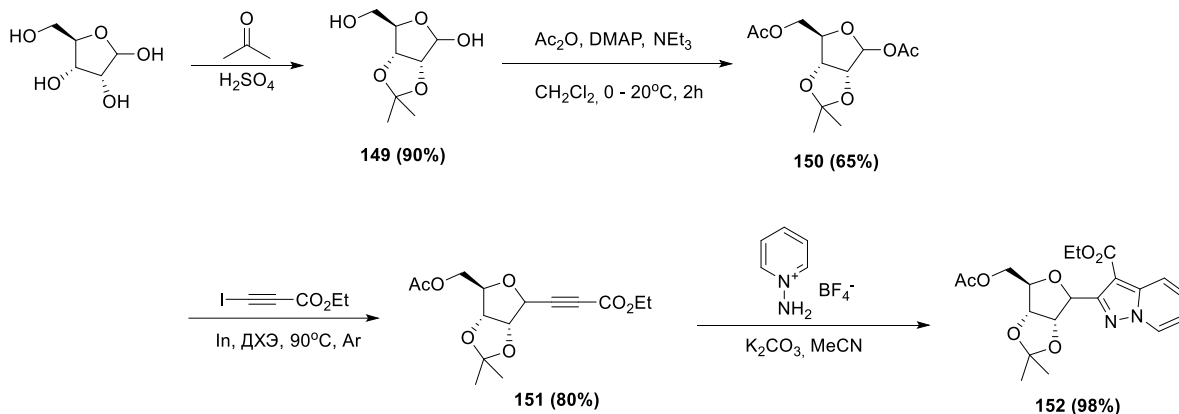
Такую реакционную способность мы связываем с присутствием в молекуле гидроксильной группы, которая может способствовать элиминированию гетероциклического фрагмента. В связи с этим, мы предпринимали попытки заменить ее на циано-группу в 2-замещенном пиридине по реакции с TMSCN (Схема 118).

Схема 118



Однако, ни в одних из приведенных условиях данная реакция не происходит. В качестве альтернативного подхода к синтезу аналогичного соединения, не содержащего при этом гидроксильной группы у аномерного атома, мы использовали реакцию присоединения ацетилена к модифицированной 1-OAc-D-рибозе **150**, катализируемую металлическим индием (Схема 119).

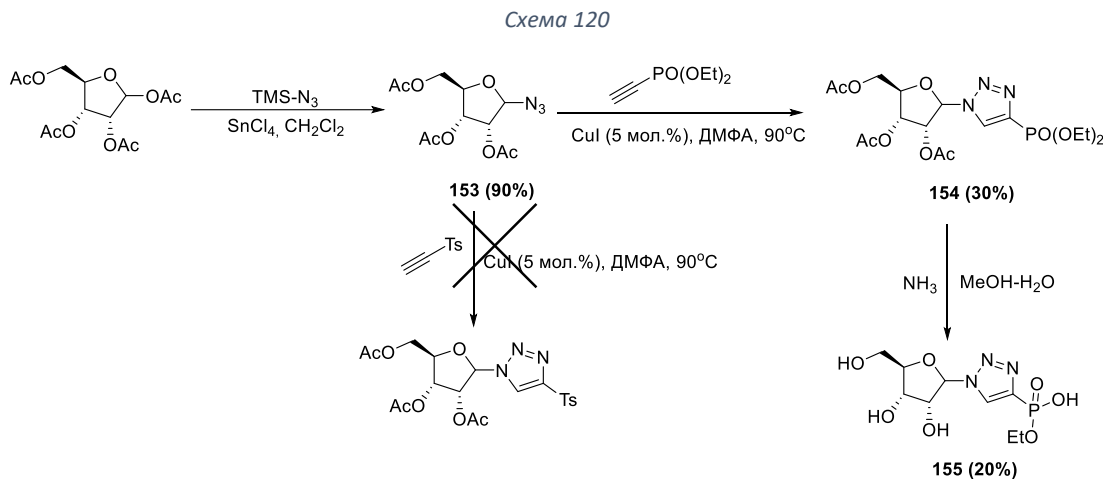
Схема 119



Аналогично подходу, описанному ранее, мы начали работу с установки защитных групп на гидроксильные фрагменты. С выходом 90% была получена рибоза с диоксолановой защитой **149**. Ацильные защитные группы устанавливались по реакции с уксусным ангидридом в присутствии DMAP и триэтиламина, а выход соединения **150** составил 65%. Далее была проведена уже упомянутая реакция с иодацетиленом в присутствии металлического индия в дихлорэтано, выход целевого ацетилена **151** составил 80%. В результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с тетрафторборатом *N*-аминопиридиния был получен продукт **152** с практически количественным выходом. Эффективное удаление защитных групп также провести не удалось, а аналогичное превращение с иодэтинилфосфонатом не происходит вовсе.

Мы предложили еще один подход к синтезу нуклеозидных аналогов, содержащих фосфонатную группу, который заключался в модификации тетра-ацетилрибозы TMS- N_3 в присутствии четыреххлористого олова в хлористом метиле. Целевой азид **153** был получен с выходом 90%. Далее мы проводили клик-реакции азид-алкинового циклоприсоединения с диэтил этинилфосфонатом **1b** и тозилацетиленом. И если с

последним реакция не происходит, то триазилилфосфонат **154** был выделен с выходом 30%. Удаление защитных групп осуществляли по литературной методике водно-метанольным раствором аммиака. В результате взаимодействия были успешно ацильные защитные группы, а также была частично гидролизована фосфонатная группа (Схема 120).

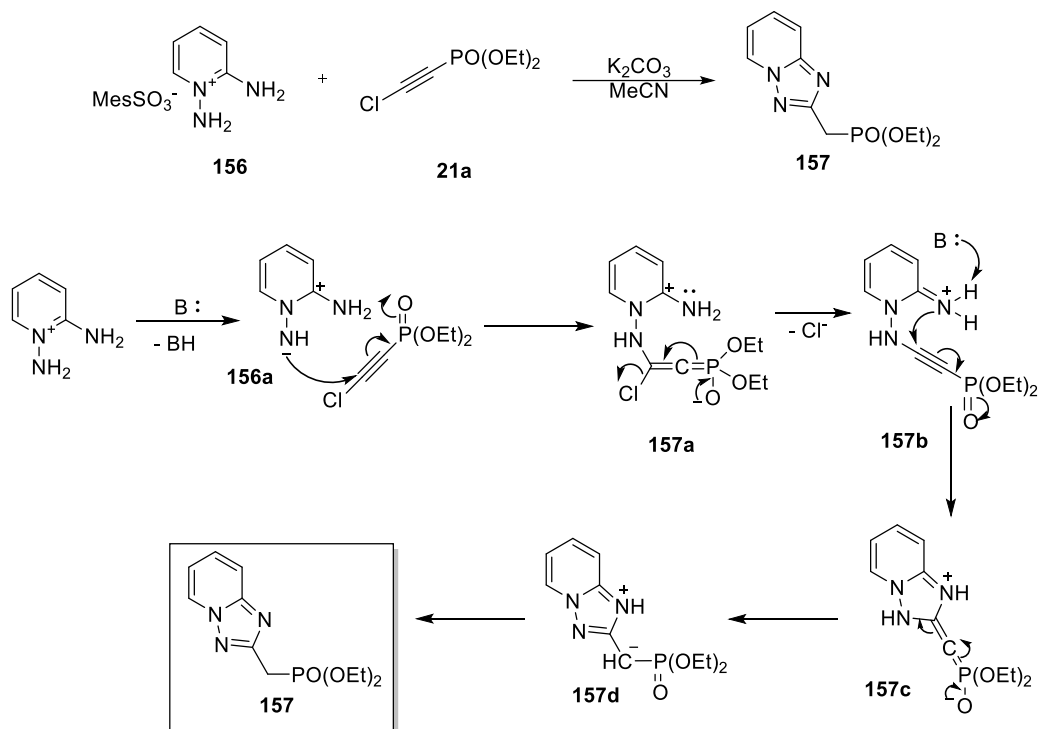


В результате этой части работы был получен один целевой продукт **155**.

Синтез алкенов из диэтил [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метилфосфоната по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса

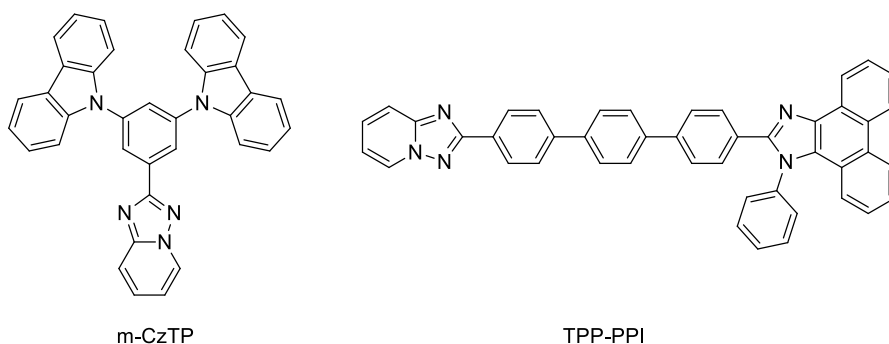
В ходе исследований было выяснено, что при взаимодействии соли 1,2-диаминопиридиния **156** и хлорацетилена **21a** в присутствии карбоната калия в ацетонитриле вместо ожидаемого продукта циклоприсоединения, образуется диэтил ([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метил)фосфонат **157** с выходом 80%. При этом другие замещенные соли 1,2-диаминопиридиния в данном превращении дают сложную смесь неидентифицируемых продуктов. Строение последнего было установлено методом ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H данного соединения присутствует характерная спиновая система АМРХ пиридинового фрагмента, замещенного по положению 2. Метиленовой группе соответствует дублетный сигнал с химическим сдвигом 3.50 мд и КССВ $^2J_{\text{HP}} = 21.3$ Гц. Фосфонатной группе соответствуют сигналы этильных фрагментов: триплет с КССВ $^2J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц и интегральной интенсивностью 6 и мультиплет с интегральной интенсивностью 4 (Схема 121). Мы предполагаем, что образующийся в результате депротонирования аминогруппы анион **156a** нуклеофильно присоединяется по тройной связи ацетилена, давая интермедиат **157a**. Последний при удалении аниона Cl^- под действием основания замыкается в циклический аддукт **157c**, который в результате миграции протона превращается в триазолопиридин **157**.

Схема 121



Такие соединения могут быть использованы в синтезе алкенов по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса [173], поэтому далее мы изучили реакционную способность вещества **157** с различными карбонильными соединениями. Реакция Хоренра-Уодсворта-Эммонса представляет собой модификацию широко известной реакции Виттига. Но в данном превращении принимает участие не ирид фосфора, а стабилизированный фосфонатной группой карбанион, который является более нуклеофильным и основным. К тому же, в большинстве случаев с высокой селективностью образуется (*E*)-алкен. Мы обратили внимание на исследование этой реакции ввиду того, что остов [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина в последние годы зарекомендовал себя, как акцепторный строительный блок в дизайне органической электроники. Например, данный каркас используется как акцепторная часть в синтезе таких биполярных материалов-хозяев, m-CzTP и TPP-PPI [14; 15] (Схема 122).

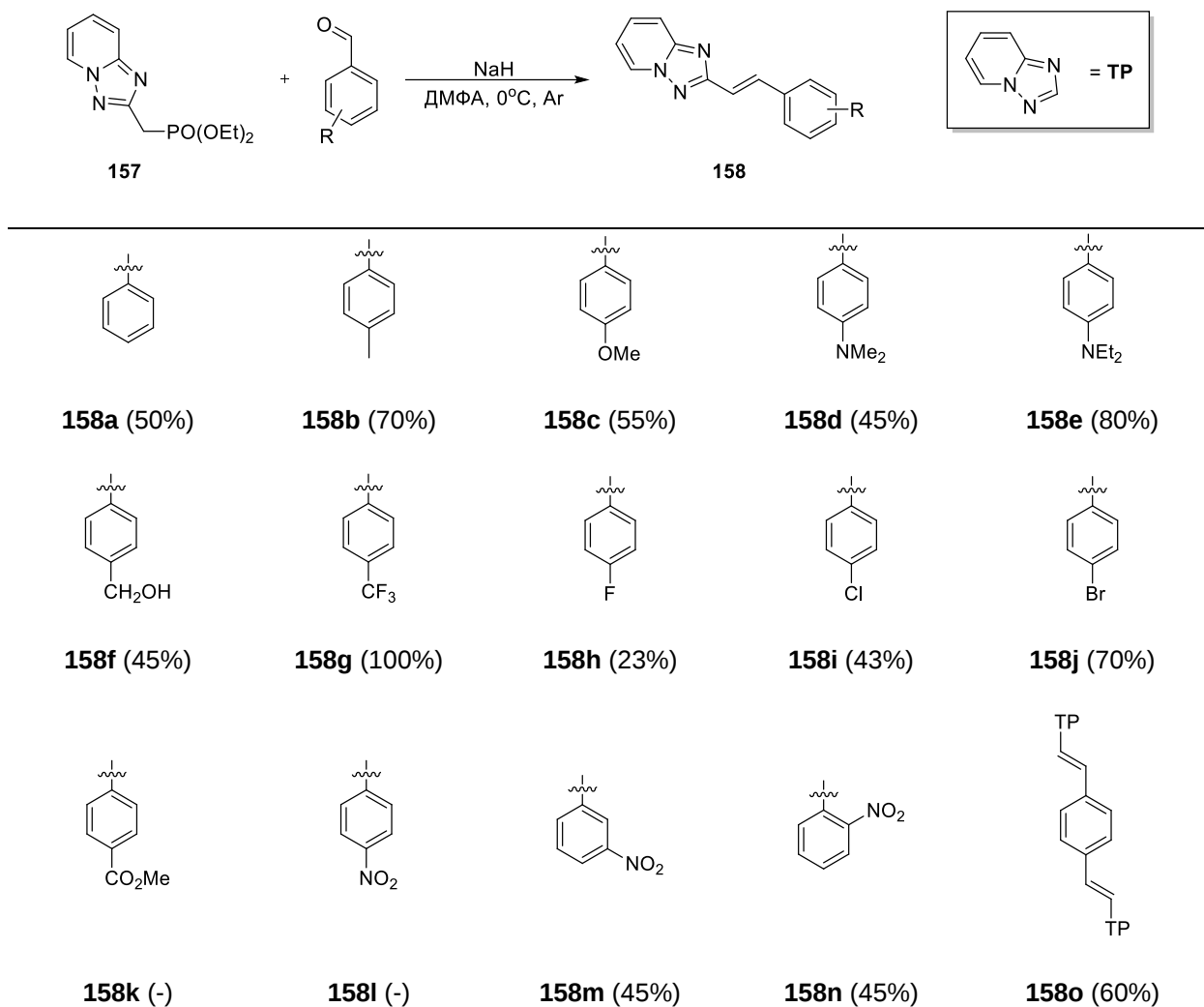
Схема 122



Эти два материала-хозяина на основе [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (TP) обладают высокой энергией триплета ($> 2,9$ эВ) и функцией биполярного переноса, что позволяет применять их в качестве универсальных материалов-носителей в многоцветных фосфоресцирующих органические светоизлучающие устройства (PhOLEDs) [174]. Также данный остов используется в создании излучателя темно-синего света ($\lambda_{\text{фл}} = 450\text{нм}$), а соответствующее устройство демонстрирует отличную внешнюю квантовую эффективность (6,05%) при яркости 1000 кд/м^2 [175].

Прежде всего, мы сосредоточились на рассмотрении ряда бензальдегидов с различным замещением (Схема 123). Фосфонатный карбанион генерировался *in situ* действием гидрида натрия на триазолопиридин **157** в охлажденном до 0°C растворе в ДМФА в атмосфере аргона, затем прибавлялось карбонильное соединение в небольшом количестве ДМФА и далее смесь выдерживалась 24 часа при комнатной температуре. После разбавления водой продукт реакции выпадал в осадок и обычно не требовал дальнейшей очистки. В ходе исследований, мы пробовали и другие подходы к проведению и выделению продукта. Например, выбор основания – гидрида натрия – обусловлен его силой (по сравнению с более слабыми карбонатом калия и *трет*-бутоксидом калия, которые не обеспечивают образования аниона), а также способностью реагировать с остаточной водой в ДМФА. Экстракция как метод выделения продукта оказалась менее удобной, поскольку вместе с целевым соединением в органической фазе оказывались содержащие фосфор вещества и остатки карбонильных соединений, и, соответственно, требовалась дополнительная очистка.

Схема 123



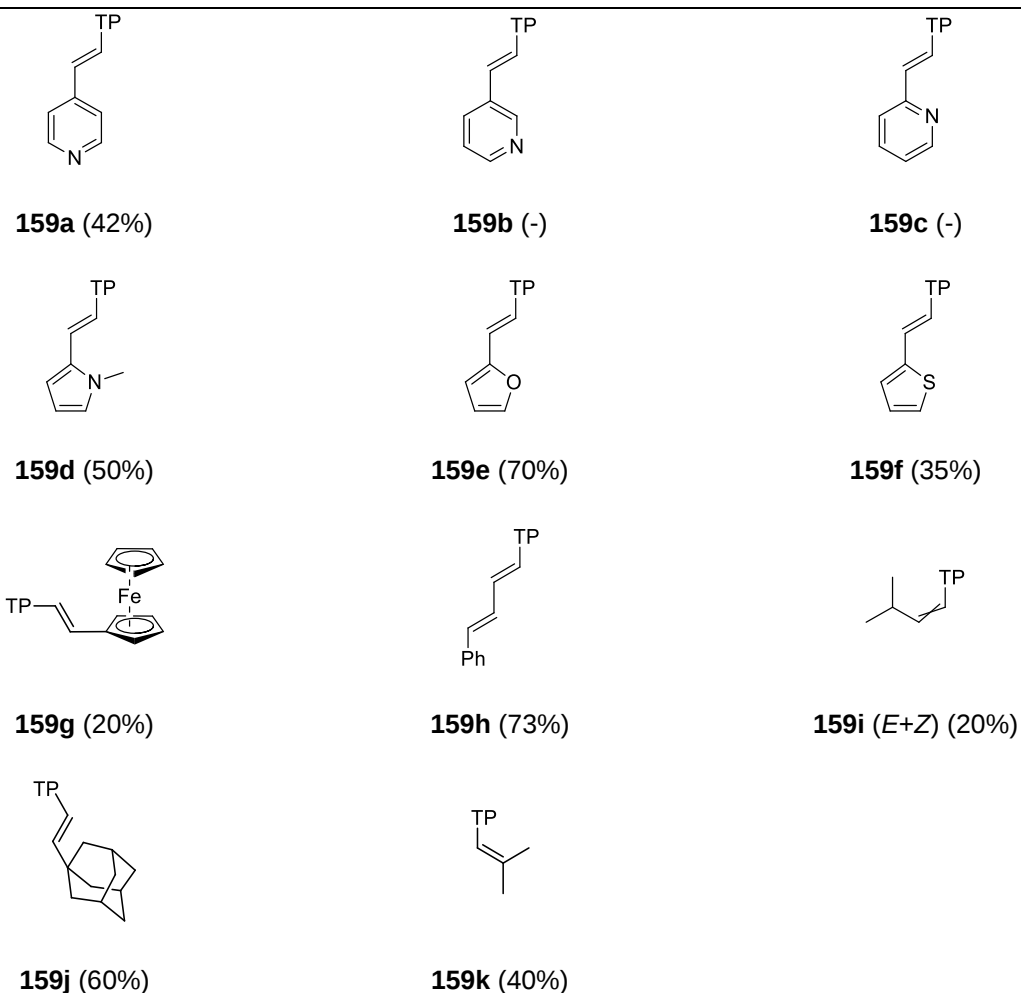
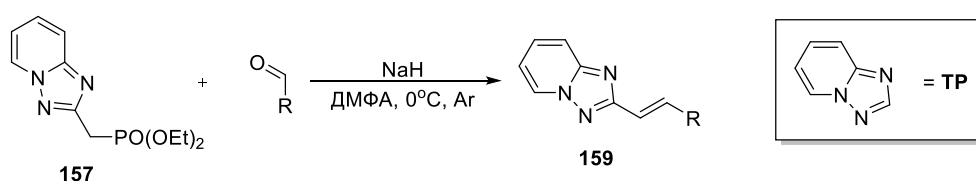
Строение полученных соединений было установлено методом ЯМР ^1H . Так, в спектрах ПМР для каждого соединения были обнаружены характерные дублеты атомов водорода алкена в областях 7.1 и 7.8 мд., соответственно, с КССВ $^3J_{\text{HH}} = 16$ Гц, что указывает на (*E*)-конфигурацию двойной связи. По отсутствию сигналов, характерных для (*Z*)-алкенов, а также методом ГХ-МС (по времени выхода и массе молекулярного иона) было установлено отсутствие другого изомера. Сдвиг сигналов алкеновой системы в слабое поле, по нашему мнению, обусловлен замещением двойной связи: циклическими ароматическими системами с обеих сторон.

Выход продукта реакции, по-видимому, зависит от типа замещения. Так при переходе от атома водорода в качестве заместителя к донорным заместителям (Me, OMe, NEt₂) наблюдается увеличение выхода на величину от 5 до 30%. Небольшое снижение выхода при R = NMe₂ мы связываем с растворимостью соответствующего бензальдегида. В ряду галогенов наблюдается резкое увеличение выхода продуктов при переходе от F к Br, что также может быть объяснено более донорным характером последнего. Соединения **158l,o**

продемонстрировали крайне слабую растворимость в CDCl_3 и даже полярном DMCO-d_6 , поэтому они были охарактеризованы лишь методом ЯМР ^1H . Тем не менее, в спектре ЯМР были обнаружены сигналы 1,4-дизамещенного бензола и сигналы алкеновой системы и триазолопиридинового фрагмента.

Далее мы рассмотрели различные карбонильные соединения: алифатические, α,β -ненасыщенные, гетероциклические и стерически затрудненные альдегиды, а также алифатический кетон (ацетон) (Схема 124).

Схема 124



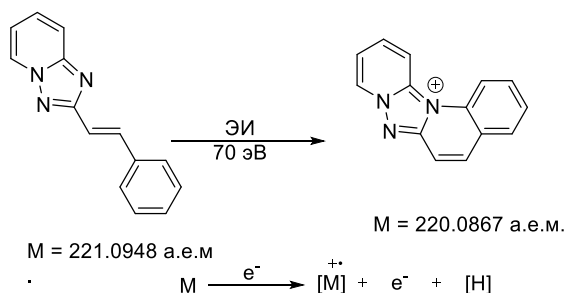
В ряду формилпиридинов продукт реакции в данных условиях был получен только для 4-формилпиридина, в остальных случаях наблюдалось осмоление реакционной смеси. Из 2-формил производных пятичленных гетероциклов также были получены соответствующие

продукты, причем 2-формилфурфурол давал соответствующий продукт с наибольшим выходом 70%. Применение 2-формилпиррола потребовало проведения метилирования по атому азота MeI в присутствии гидрида натрия в ДМФА, ввиду высокой N-H кислотности и, как следствие, невозможности генерирования фосфорного илида. Продукт **159h** был получен из коричневого альдегида с высоким выходом в виде единственного – (*E, E*) – изомера, на что указывают характерные для диеновой системы сигналы в спектре ЯМР ^1H . Дублеты с химическими сдвигами 6.76 и 6.81 м.д. и КССВ $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц соответствуют «крайним» атомам водорода диеновой системы, а величина константы указывает на их *транс*-ориентацию. Атомам водорода, расположенным «внутри» диеновой системы, соответствуют дублеты дублетов дублетов с химическими сдвигами 7.01 и 7.61 и большей КССВ $^3J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, что также определяет их конфигурацию, как *транс*.

С другой стороны, продукт взаимодействия фосфонатного карбаниона с изомасляным альдегидом **159i** был получен с выходом 20% в виде двух изомеров. Также на примерах **159j-l** мы продемонстрировали возможность синтеза алкенов из стерически затрудненных (адамантил-1-карбальдегид) альдегидов и алифатических (ацетон). В то же время, реакция с камфорой не происходит, что, в целом, ожидаемо, поскольку реализация четырехчленного переходного состояния с участием жестко закрепленного каркаса бициклического кетона представляется затрудненной ввиду стерических факторов.

Анализ масс-спектров высокого разрешения выявил интересную особенность полученных соединений: для большинства веществ был зафиксирован молекулярный ион с массой на 1 а.е.м. меньше, чем расчетный (Схема 125). Такое явление – потеря атома водорода при ионизации и, как следствие, замыкание цикла – характерно для гетероциклических стильбенов и описано в литературе [176]. При этом, ЯМР ^1H и элементный анализ подтверждают брутто-формулу.

Схема 125



Для соединения **158e** были записаны спектры поглощения и флуоресценции (Рисунок 4).

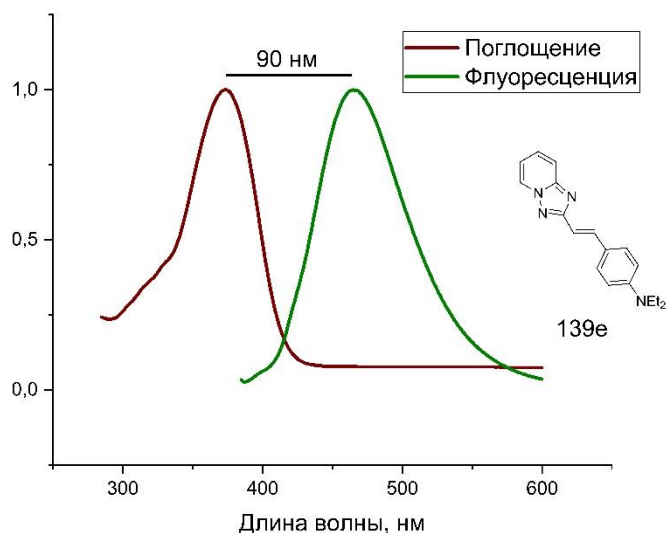


Рисунок 4. Спектры поглощения и флуоресценции соединения 139e

Максимумы поглощения и испускания полученного стирильного производного триазолопиридина составляют 375 и 465 нм, соответственно, что указывает на значительную величину Стоксова сдвига порядка 90 нм. Это свойство может быть интересно с точки зрения разработки новых материалов – органических диодов и транзисторов.

В результате этой части работы было продемонстрировано, что фосфонатное производное триазолопиридина **157** активно реагирует с различными карбонильными соединениями и, таким образом, является хорошим строительным блоком в синтезе алкенов самого разного замещения: ароматического, алифатического, стерически затрудненного.

Синтез гетероциклических соединений из этинилсульфонов

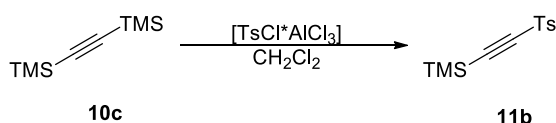
Алкинилсульфоны являются легкодоступным классом электронодефицитных алкинов [177], которые могут быть вовлечены в широкий спектр синтетически важных превращений [178]. Подобно другим алкинам, замещенным электроноакцепторными группами, такие сульфоны активны в отношении сопряженного присоединения по Михаэлю различных типов нуклеофилов [179]. Также сульфоновая группа активирует тройные связи к взаимодействию в реакциях Дильса-Альдера и 1,3-дипольного циклоприсоединения с различными типами диполей [180].

Учитывая, что электронодефицитные алкины легко вступают в реакцию с солями *N*-аминопиридиния и солями Крэнке, образуя пиразоло[1,5-*a*]пиридины и индолизины,

соответственно, мы решили изучить реакционную способность сульфониацетиленов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Работа в данном направлении была начата с синтеза исходного триметилсилилтозилацетилена – синтетического эквивалента тозилацетилена ввиду легкости удаления защитной группы. По литературной методике [65] бис-триметилсилилацетилен вводили во взаимодействие со свежеприготовленным комплексом тозилхлорида с хлористым алюминием в хлористом метиле. После перекристаллизации выход ацетилена **11b** составил 60% (Схема 126).

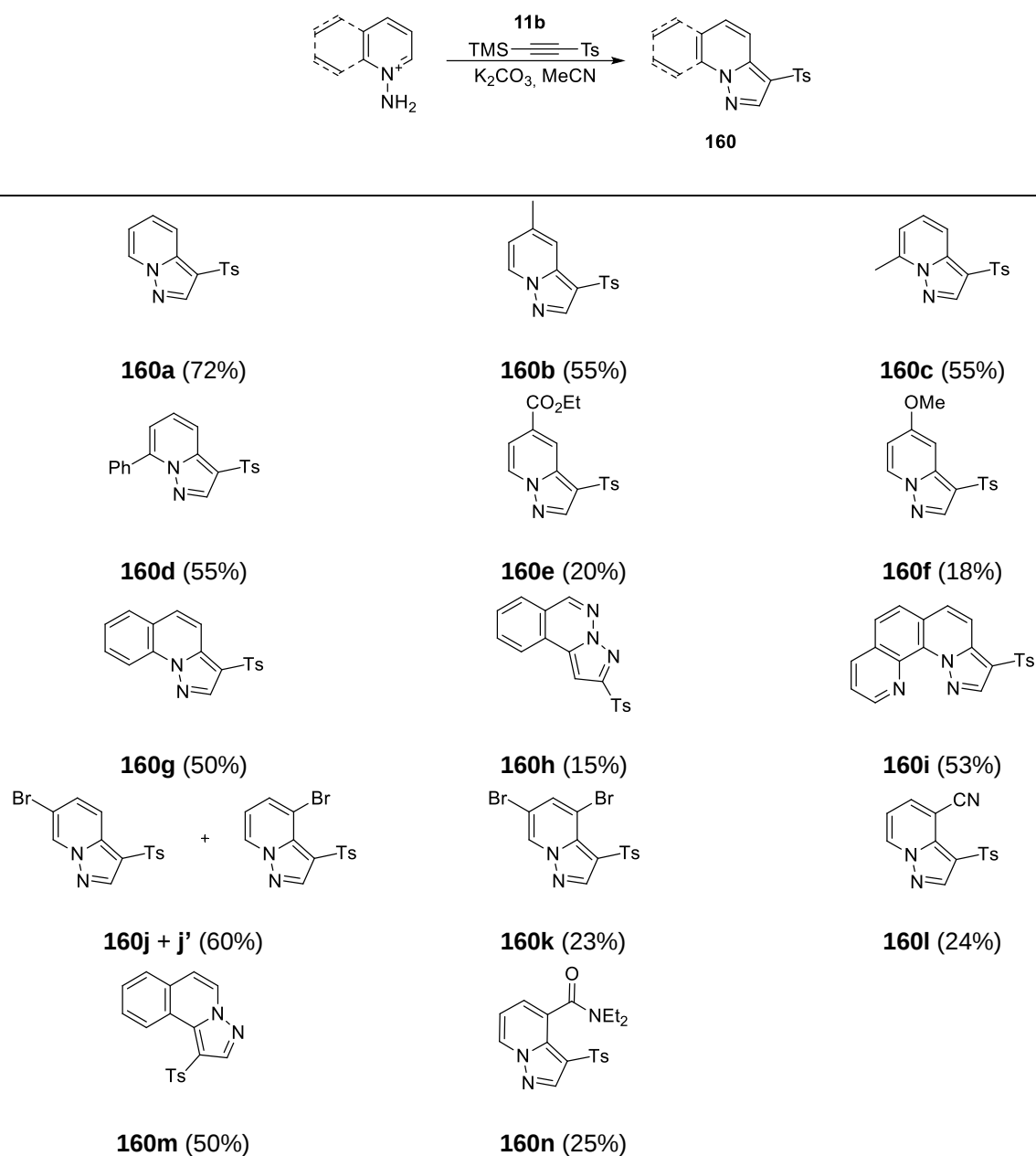
Схема 126



На роль второго модельного субстрата мы выбрали тетрафторборат *N*-аминопиридиния. Оказалось, что обычно используемая система $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeCN}$ дает высокий выход соответствующего пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилата **160a**. Интересно, что TMS-группа в ходе реакции элиминируется, также как и в случае с фосфонатом **4b**. Варьирование условий не привело к заметным изменениям. Так, при замене MeCN на более полярные ДМФА или ДМСО выход целевого продукта не менялся. В то же время как менее полярные ТГФ, так и полярные протонные EtOH и MeOH, давали значительно меньший выход. На роль основания мы рассмотрели ряд карбонатов щелочных металлов: карбонат калия и цезия показали аналогичные результаты, а карбонаты натрия и лития оказались значительно менее эффективны. Также мы рассмотрели гомогенные основания – триэтиламин и DBU, но в таких условиях продукт не образовывался вовсе, вероятно, из-за взаимодействия оснований с ацетиленом. Изменение температурного режима также приводило к снижению выхода. Исследовав широкий спектр условий реакции, мы вернулись к изначальным – основание карбонат калия в ацетонитриле.

Далее мы исследовали реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения замещенных солей *N*-аминопиридиния к TMS-тозилацетилену (Схема 127).

Схема 127

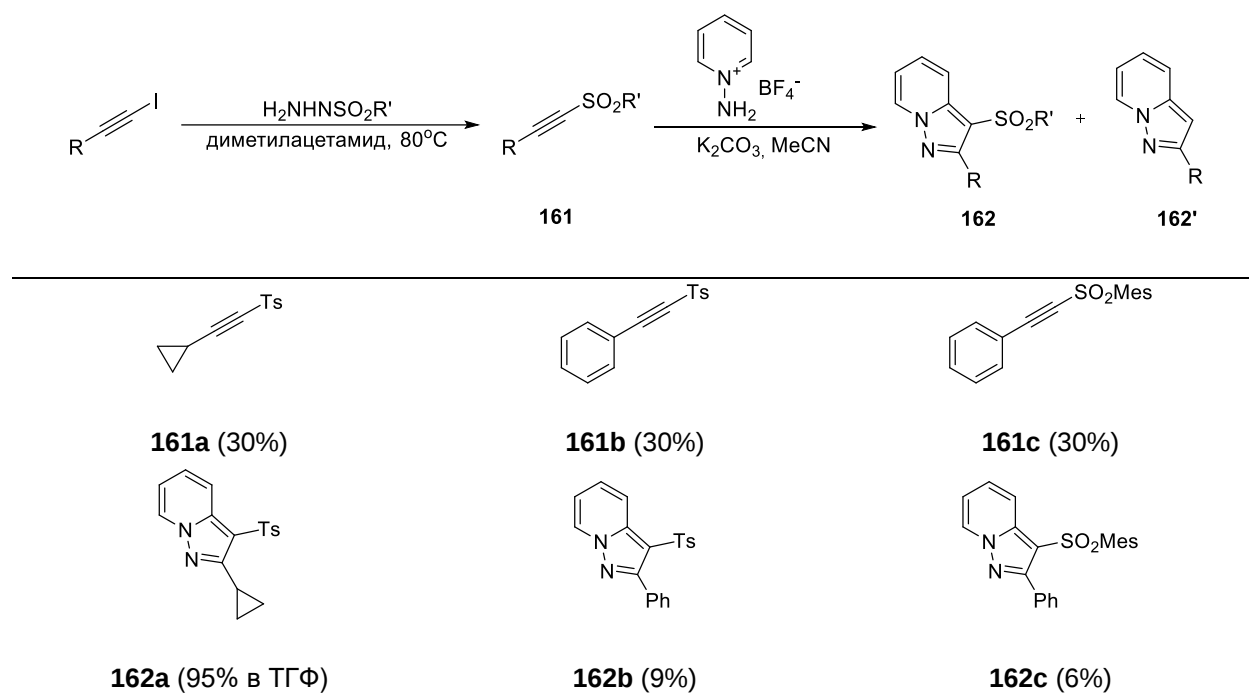


В ходе исследований было выявлено, что *N*-илиды пиридиния, замещенные донорными группами и атомами брома, дают продукты с более высокими выходами. Ход реакции отслеживался методом тонкослойной хроматографии – донорно-замещенные илиды показали полную конверсию исходного ацетилена уже через 30 минут. В случае акцепторно-замещенных илидов для достижения полной конверсии потребовалось 24 часа. Несмотря на сильный донорный характер метокси-группы, выход пиразолопиридина **160f** составил всего 18%, вероятно, по причине, как уже отмечалось ранее, снижения кислотности аминогруппы и невозможности депротонирования карбонатом калия. Более сильные основания также оказались неэффективны, давая более низкие выходы продукта. Также в данном случае мы наблюдали разложение исходной соли до γ -метоксипиридина. Схожие закономерности были обнаружены и в случаях **160j,j'**, так из исходной соли *N*-

амино-3-бромпиридиния были получены два изомерных продукта в соотношении 1:1 и общим выходом 60%, а соль *N*-амино-3,5-дибромпиридиния дала выход целевого продукта всего 23%. Выходы продуктов **160e,l** оказались ниже, по-видимому, из-за более низкой реакционной способности акцепторно-замещенных солей. Пиразолопиридин **160l** был выделен в виде единственного – 4-циано – изомера. Из литературы известно [181], что такое направление реакции (замыкание цикла по α -углеродному атому пиридина) является основным, а соотношение изомеров, главным образом, зависит от стерического объема заместителя в β -положении. Также были получены соединения из аннелированных аналогов пиридина – хинолина, изохинолина и фенантролина, а также фталазина. И если относительно донорный характер первых трех повышает реакционную способность, что положительным образом сказывается на выходах продуктов **160g,i,m** (50, 50 и 53%, соответственно), то пиразолофталазин **160h** был выделен с выходом всего 15%. Для упомянутых пяти солей характерен процесс димеризации, что мы и выявили при анализе реакционных смесей. Это также сказывается на выходе целевого продукта.

Исследовав реакционную способность ряда солей пиридиния, далее мы посмотрели, как влияют заместители при тройной связи. Для этого по литературной методике [182] из этинилиодидов и сульфонилгидразонов в реакции с диоксидом марганца как катализатора были получены три этинилсульфона (Схема 128).

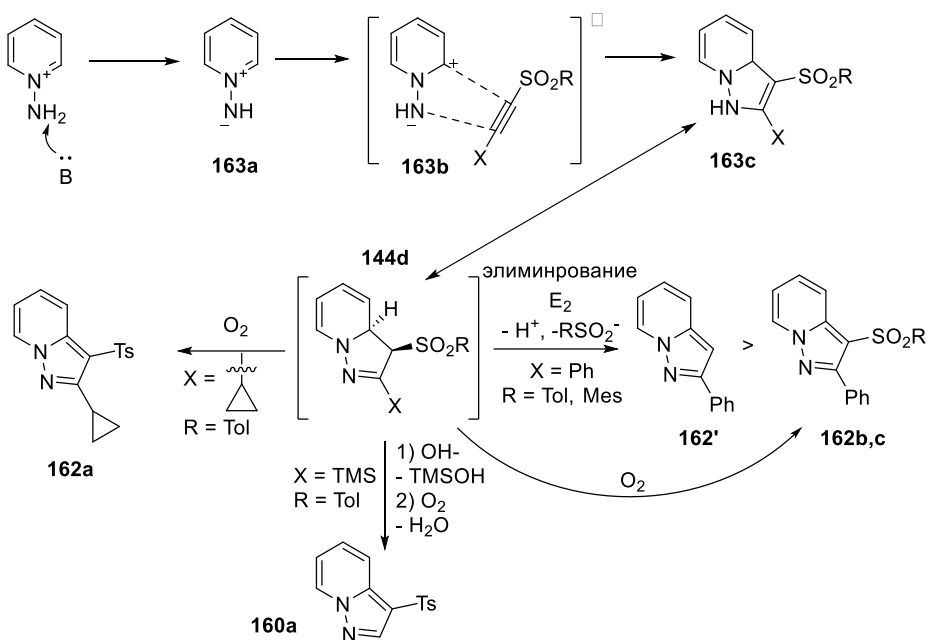
Схема 128



В условиях, описанных выше, мы наблюдали образование целевых продуктов с очень низкими выходами, а основным компонентом смеси оказались пиразолопиридины без

сульфоновой группы. Полагая, что образование незамещенных продуктов есть результат элиминирования по механизму E_2 , мы заменили ацетонитрил на менее полярный ТГФ. Таким образом удалось повысить выход продукта **162a** до 95%, причем в таких условиях продукта элиминирования не фиксировалось. Для фенилэтинилсульфонов замена растворителя ничего не дала — основным продуктом, по-прежнему, был 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридин. Предполагаемый механизм реакции представлен ниже (Схема 129). В результате депротонирования исходной соли образуется диполь **163a**, который взаимодействует с ацетиленом дает промежуточный циклоаддукт **163c**, который, в свою очередь претерпевает перегруппировку в более стабильный **163d**. Далее, в зависимости от замещения ацетилена, могут реализоваться три возможных сценария. Мы полагаем, что электронодонорный характер циклопропильного заместителя значительно ускоряет процесс окисления и, соответственно, пиразолопиридин **162a** образуется практически с количественным выходом.

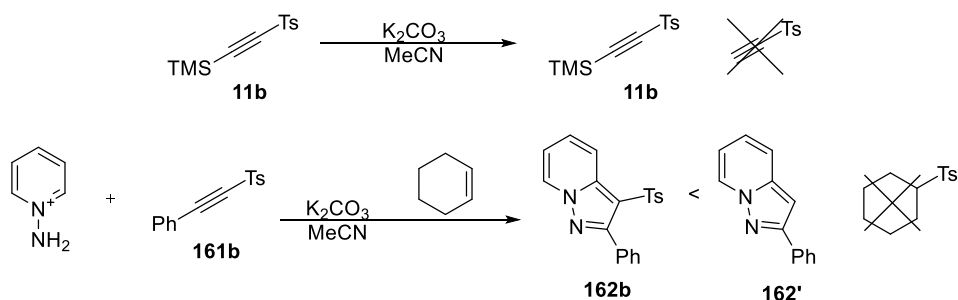
Схема 129



Фенильная группа, напротив, замедляет процесс окисления, что может приводить к конкуренции с процессом элиминирования по типу E_2 в присутствии карбоната калия. Последний процесс, как было выяснено, оказывается основным и приводит к образованию **162'** как основного и целевых **162b,c**. Элиминирование TMS-группы, по-видимому, происходит из циклоаддукта под действием основания, поскольку контрольный эксперимент показал, что удаления триметилсилильного фрагмента из молекулы ацетилена в присутствии карбоната калия в ацетонитриле не происходит (Схема 130). Также нами был рассмотрена возможность потери сульфоновой группы по радикальному пути. Для этого в

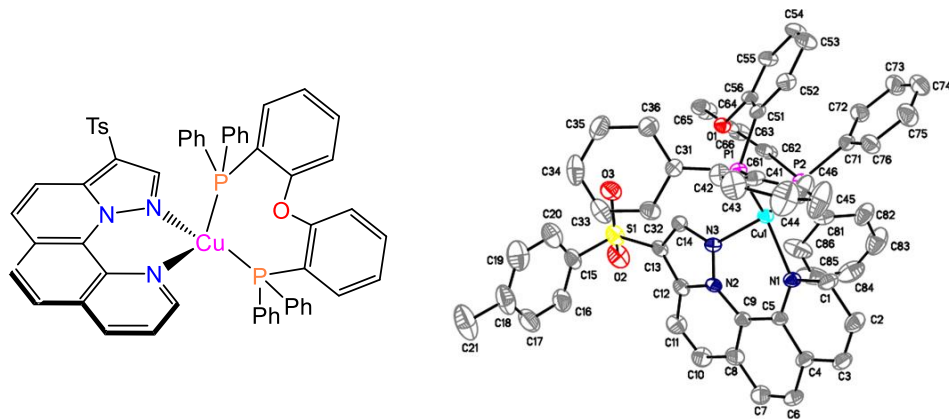
реакционную смесь добавляли 5 мольных эквивалентов циклогексена в качестве ловушки на радикал, однако продукта присоединения зафиксировано не было (Схема 130).

Схема 130



Нашими коллегами из Института неорганической химии (ИНХ СО РАН) был получен катионный комплекс, содержащий фрагмент пиразоло[1,5-*a*][1,10]фенантролинил-3-тозилата – потенциального TADF-эммитера. Гетеролептический комплекс $[CuL^3(POP)]BF_4$ был получен по реакции между тетрафторборатом меди (I), пиразоло[1,5-*a*][1,10]фенантролинил-3-тозилатом и POP (оксибис(2,1-фенилен))бис(дифенилфосфан)) в ацетонитриле, а кристаллы были получены осаждением из минимального количества растворителя в атмосфере малополярного диэтилового эфира (Схема 131) [183].

Схема 131



Также для данного соединения были исследованы его фотофизические свойства, а строение было подтверждено методами РСА и РФА. Было обнаружено, что при возбуждении 380 нм наблюдается полоса эмиссии при 480 нм, а при возбуждении 315 нм – две полосы эмиссии при 390 и 450 нм. По-видимому, при возбуждении 315 нм вещество люминесцирует, и часть этого излучения перепоглощается и приводит снова к возбуждению части молекул, что приводит к ФЛ с максимумом при 480 нм. В твёрдом состоянии вещество также демонстрирует двухполосную эмиссию с такими же максимумами $\lambda_{\text{макс}} = 400$ и 480 нм.

Время жизни возбуждённых состояний как в растворе, так и в твёрдом состоянии – наносекунды.

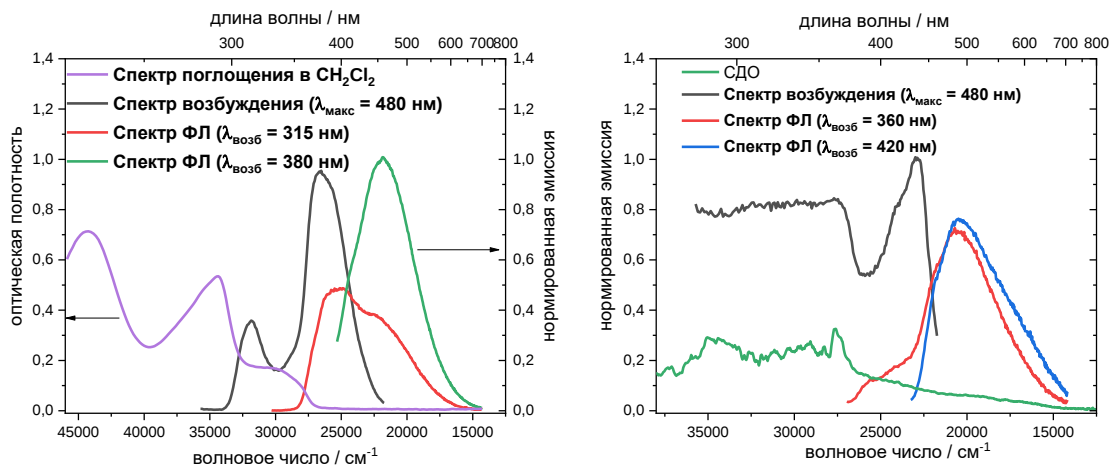
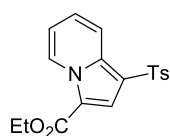
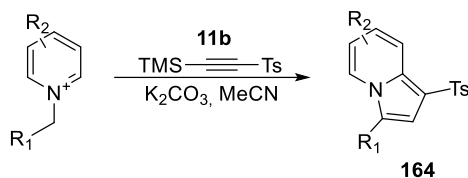


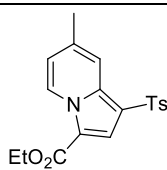
Рисунок 5. Спектры поглощения и флуоресценции комплекса меди

Обнаружив высокую реакционную способность солей Крёнке в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к этинилфосфонатам, мы решили исследовать взаимодействие этих солей с ацетиленом **11b** (Схема 132).

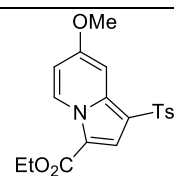
Схема 132



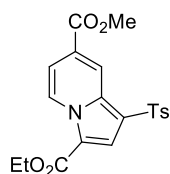
164a (98%)



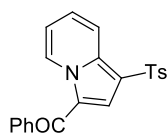
164b (74%)



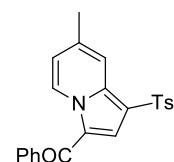
164c (20%)



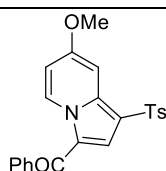
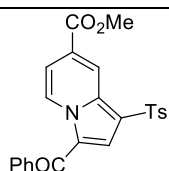
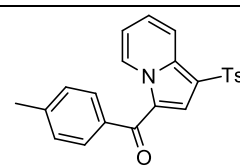
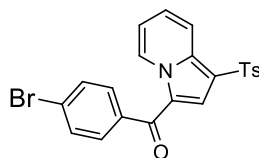
164d (69%)



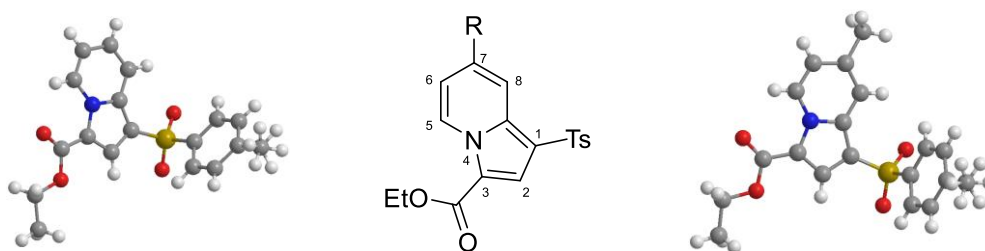
164e (81%)



164f (42%)

**164g** (30%)**164h** (25%)**164i** (26%)**164j** (28%)

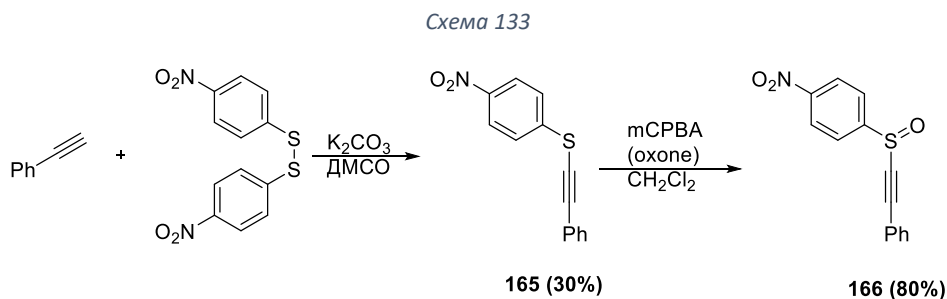
Соответствующие 1-тозилиндолизины были получены с выходами 30 – 98% в зависимости от замещения. При анализе влияния заместителей в пиридиновом фрагменте мы выявили закономерности, аналогичные описанным ранее для солей *N*-аминопиридиния: соли незамещенного пиридина и γ -пиколин – замещенного умеренно донорной метильной группой – дали продукты **164a,b** с отличным и хорошим выходом, соответственно. Сильные донорные (OMe) и акцепторные (CO₂Me) приводили к сильному снижению выхода. С другой стороны, соли, замещенные группой CH₂CO₂Et по атому азота, оказались активнее своих аналогов, замещенных C(Ph)-группой, что, возможно, связано со снижением кислотности CH₂-группы. Механизм превращения, предположительно, аналогичен описанному выше для пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Региоселективность реакции циклоприсоединения была подтверждена методом PCA на примере соединений **164a,b**.

Рисунок 6. PCA соединений **164a,b**

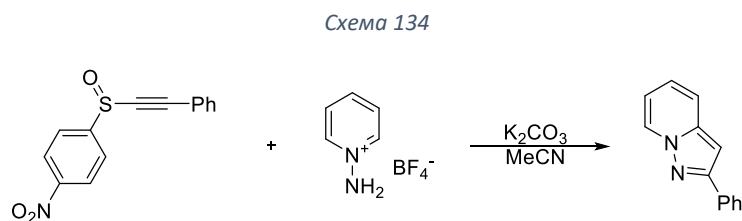
В спектрах ЯМР на ядрах водорода для данных соединений были обнаружены характерные наборы сигналов для пиридиновой AMPX-системы для незамещенных продуктов и AMX – для индолизинов, замещенных по положению 7. Синглетный сигнал с интегральной интенсивностью 3 в области 2.30 – 2.35 м.д. соответствует метильной группе тозильного заместителя, а дублеты интенсивности 2 в областях 7.20 – 7.35 и 7.80 – 7.95 отвечают тозильным атомам водорода. Для соединений **164a-d** наблюдается характерный набор

сигналов этильной группы: триплет + квартет, а для продуктов **164e-j** присутствуют сигналы фенильного заместителя или *пара*-замещенного фенильного фрагмента.

В работе также исследовались и другие подходы к синтезу этинилсульфонов. Например, получение этинилсульфидов с последующим их окислением (Схема 133).



По реакции между диарилдисульфидом и фенилацетиленом в присутствии карбоната калия в ДМСО мы получили сульфид **165** с выходом около 30%. Значительную долю смеси продуктов составляет продукт димеризации исходного ацетилена. Далее мы в различных условиях пробовали провести окисление соединения **165** в соответствующий сульфон, однако, при окислении мета-хлорнадбензойной кислотой или оксоном был получен только сульфоксид **166** с высоким выходом. Увеличение времени выдерживания или количества окислителя не привели к получению целевого сульфона. Несмотря на это, мы исследовали поведение полученного сульфоксида **166** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с тетрафторборатом *N*-аминопиридиния в стандартных условиях (Схема 134).



В данном случае мы наблюдали закономерности полностью аналогичные наблюдаемым в синтезе соединений **162b** – наблюдалось элиминирование сульфоксидного фрагмента, а основным продуктом реакции был 2-фенилпиразолопиридин.

Заключение

1. Продemonстрировано, что диэтил 2-*R*-этинилфосфонаты ($R = \text{Alk, Ph}$) вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к пиридиный-*N*-иминам в системе ДМСО/ K_2CO_3 в присутствии $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$, образуя соответствующие диэтил 2-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонаты.
2. Показано, что диэтил триметилсилилэтинилфосфонат и тетраэтил этинилбифосфонат более активны при взаимодействии с пиридиный-*N*-иминами и в системе ДМСО/ K_2CO_3 образуют соответствующие диэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонаты и тетраэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-2,3-бифосфонаты с высокими выходами.
3. Продemonстрировано, что в реакциях с солями Крэнке диэтил 2-*R*-этинилфосфонаты дают соответствующие диэтил индолизинил-1-фосфонаты ($R = \text{TMS}$) в системе $\text{MeCN}/\text{K}_2\text{CO}_3$, и диэтил 2-фенилиндолизинил-1-фосфонаты ($R = \text{Ph}$) в системе ДМСО/ K_2CO_3 при температуре 90°C.
4. Обнаружено, что диэтил 2-*Hal*-этинилфосфонаты ($\text{Hal} = \text{Cl, Br}$) при взаимодействии с солью 1,2-диаминопиридиния в присутствии K_2CO_3 образуют диэтил [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфонат, который с широким кругом карбонильных соединений по реакции Хорнера-Уотсворда-Эммонса дает соответствующие алкены в системе NaN/DMFA .
5. Выявлено, что взаимодействие пиридиный-*N*-иминов с 2-*R*-этинилсульфонами ($R = \text{TMS, Ph, циклопропил; SO}_2\text{X}$, где $X = \text{Mes, Tol}$) в системе $\text{MeCN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ дают 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилаты и -мезителенсульфонаты ($R = \text{Ph, X} = \text{Tol}$), а также 2-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилат ($R = \text{циклопропил, X} = \text{Tol}$) в системе ТГФ/ K_2CO_3 с выходом 95%. Соли Крэнке в аналогичной реакции с триметилсилилтозилацетиленом образуют индолизинил-1-тозилаты.

Глава 3. Экспериментальная часть

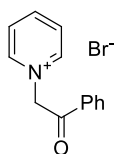
Все вещества были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. За ходом реакций следили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле Silica gel 60 F254 закрепленного на алюминиевой подложке. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker Avance-300 (300.13 МГц для ^1H , 75 МГц для ^{13}C) и Avance-400 (400.13 МГц для ^1H , 100.62 МГц для ^{13}C); химические сдвиги ^1H и ^{13}C {1H} даны в м.д., сигналы растворителя служат в качестве внутреннего стандарта (^1H = 7.24 м.д. и ^{13}C = 77.16 м.д. для Хлороформ-d). Для записи спектров ^{19}F и ^{31}P использовались внешние стандарты – гексафторбензол и 80% фосфорная кислота, соответственно. Массы молекулярных ионов определяли масспектрометрией высокого разрешения (HRMS) с помощью прибора DFS Thermo Scientific (EI, 70 эВ).

Методика синтеза тетрафторбората N-аминопиридиния [184]. Получен согласно литературной методике за исключением замены иодоводородной на тетрафторборную кислоту.

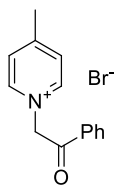
Общая методика синтеза мезитилсульфонатов N-аминопиридиния. К раствору соответствующего гетероциклического соединения (N моль) в хлористом метиле прибавляли MSH ($1.5 \times N$ моль) и перемешивали сутки при комнатной температуре. Растворитель частично – примерно наполовину – удаляли при пониженном давлении, к остатку приливали петролейный эфир и наблюдали выпадение осадка продукта, который отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и высушивали.

Все полученные соли описаны в литературе.

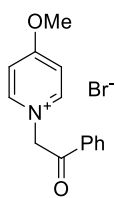
Общая методика синтеза солей Крёнке. К раствору соответствующего бромпроизводного (N моль) в этилацетате прибавляли пиридин или его замещенные аналоги (N моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, а выпавший осадок отфильтровывали и промывали петролейным эфиром.



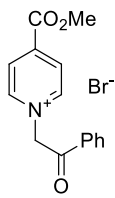
Бромид N-(2-оксо-2-фенилэтил)пиридиния (133a). Белый порошок, 3.38 г (61%). ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 6.59 (2H, с, CH_2), 7.67 (3H, т, J = 7.6, Ph $\underline{\text{H}}$), 7.80 (1H, т, J = 7.4, Py $\gamma\text{-H}$), 8.08 (2H, д, J = 8.4, Ph $\underline{\text{H}}$), 8.30 (2H, т, J = 7.0, Py $\beta\text{-H}$), 8.75 (т, J = 7.8, 1H), 9.07 (2H, д, J = 5.4, Py $\alpha\text{-H}$).



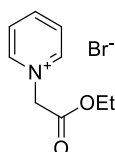
Бромид N-(2-оксо-2-фенилэтил)-4-метилпиридиния (133b). Белый порошок, 1.2 г (76%). ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (3H, с, CH_3), 6.46 (2H, с, CH_2), 7.66 (2H, т, J = 7.6, Py $\underline{\text{H}}$), 7.79 (1H, т, J = 7.4, Ph $\underline{\text{H}}$), 8.02 – 8.14 (4H, м, Ph $\underline{\text{H}}$), 8.86 (2H, д, J = 6.1, Py $\underline{\text{H}}$).



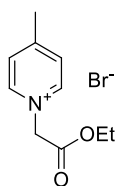
Бромид N-(2-оксо-2-фенилэтил)-4-метоксипиридиния (133с). Белый порошок, 1.2 г (84%). ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 4.15 (3H, с, OCH_3), 6.38 (2H, с, CH_2), 7.65 (2H, т, $J = 7.6$, Ph H), 7.73 – 7.84 (3H, м, Ph H), 8.01 – 8.10 (2H, м, Py H), 8.80 – 8.89 (2H, м, Py H).



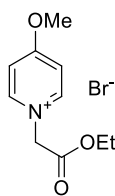
Бромид N-(2-оксо-2-фенилэтил)-4-(метоксикарбонил)пиридиния (133d). Белый порошок, 130 мг (10%). ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 3.98 (3H, с, OCH_3), 6.54 (2H, с, CH_2), 7.64 (3H, т, $J = 7.6$, Ph H), 7.99 – 8.08 (2H, м, Ph H), 8.63 (2H, д, $J = 6.6$, Py H), 9.15 (2H, д, $J = 6.3$, Py H).



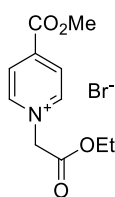
Бромид N-(2-этоксикарбонил-2-оксоэтил)пиридиния (133е). Белый порошок, 10.1 г (82%). ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.24 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 5.73 (2H, с, CH_2), 8.22 – 8.29 (2H, м, Py H), 8.73 (1H, тт, $J = 7.8$, $J = 1.4$, Py H), 9.07 – 9.13 (2H, м, Py H).



Бромид N-(2-этоксикарбонил-2-оксоэтил)-4-метилпиридиния (133f). Белый порошок, 1.75 г (67%). ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 2.65 (3H, с, CH_3), 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 5.64 (2H, с, CH_2), 8.08 (2H, д, $J = 6.2$, Py H), 8.92 (2H, д, $J = 6.8$, Py H).



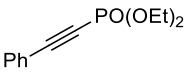
Бромид N-(2-этоксикарбонил-2-оксоэтил)-4-метоксипиридиния (133g). Белый порошок, 940 мг (74%). ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.12 (3H, с, OCH_3), 4.22 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 5.47 (2H, с, CH_2), 7.72 (2H, д, $J = 7.0$, Py H), 8.83 (2H, д, $J = 6.9$, Py H).

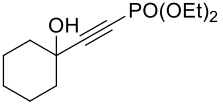


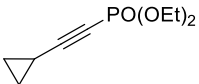
Бромид N-(2-этоксикарбонил-2-оксоэтил)-4-(метоксикарбонил)пиридиния (133h). Белый порошок, 430 мг (39%). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.01 (3H, с, OCH_3), 4.26 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 5.79 (2H, с, CH_2), 8.61 – 8.68 (2H, м, Py H), 9.23 – 9.29 (2H, м, Py H).

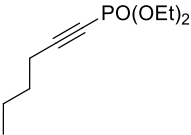
Общая методика синтеза диэтил 2-*R*-этинилфосфонатов. Вещества были получены согласно литературной методике [185]. Терминальный алкин ($1.2 \times N$ моль), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 мол. %), диэтил Н-фосфонат (N моль) и триэтиламин (30 мол. %) добавляли к ДМСО в круглодонной колбе большого объема в атмосфере сухого воздуха. Смесь выдерживали при температуре 55°C (если не оговорено особо) в течение суток – при этом образовывавшаяся ранее желтая суспензия полностью растворялась, а раствор приобретал зеленый окрас – и охлаждали до комнатной температуры. Далее к смеси прибавляли воду и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу тщательно промывали насыщенным раствором хлорида

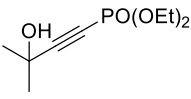
натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении на ротационном испарителе. Целевой продукт выделяли и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – гексан + этилацетат.

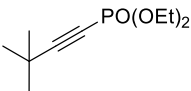
 **Диэтил фенилэтинилфосфонат (7c).** Желтое масло, 1.03 г (60%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 4.21 (4H, п, $J = 7.4$, POCH_2CH_3), 7.38 (3H, дт, $J = 14.8$, $J = 7.2$, Ph H), 7.54 (2H, д, $J = 7.5$, Ph H). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -5.8 (с).

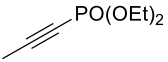
 **Диэтил (1-гидроксициклогексил)этинилфосфонат (126f).** Желтое масло, 460 мг (42%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (6H, тд, $J = 7.1$, $J = 0.7$, POCH_2CH_3), 1.40 – 1.73 (8H, м, циклогексил), 1.83 – 1.97 (2H, м, циклогексил), 3.22 – 3.55 (1H, уширенный, OH), 4.10 (4H, дкд, $J = 8.7$, $J = 7.1$, $J = 0.7$, POCH_2CH_3). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -6.2 (с).

 **Диэтил циклопропилэтинилфосфонат (126d).** Желтое масло, 100 мг (14%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.49 – 0.66 (2H, м, циклопропил, H-1), 0.66 – 0.82 (4H, м, циклопропил, H-2, H-3), 1.17 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.94 (4H, дк, $J = 8.7$, $J = 7.1$, POCH_2CH_3). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -6.0 (с).

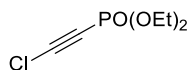
 **Диэтил гексилилфосфонат (7b).** Желтое масло, 270 мг (54%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.61 (3H, т, $J = 7.2$, гексилил, CH_3), 1.05 (6H, тд, $J = 7.1$, $J = 0.7$, POCH_2CH_3), 1.11 – 1.19 (2H, м, гексилил, CH_2), 1.20 – 1.32 (2H, м, гексилил, CH_2), 2.05 (2H, тд, $J = 7.0$, $J = 4.4$, гексилил, CH_2), 3.97 (4H, кт, $J = 7.1$, $J = 4.3$, POCH_2CH_3). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -6.4 (с).

 **Диэтил (3-гидрокси-3-метилбутинил)фосфонат (126g).** Желтое масло, 1.35 г (31%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (6H, тд, $J = 7.1$, $J = 0.8$, POCH_2CH_3), 2.49 (6H, с, CH_3), 3.99 (4H, дкд, $J = 8.8$, $J = 7.1$, $J = 0.6$, POCH_2CH_3), 4.75 (1H, с, уширенный, OH). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -6.3 (с).

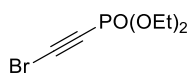
 **Диэтил *трет*-бутилэтинилфосфонат (126c).** Желтое масло, 246 мг (18%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (9H, с, *трет*-бутил, CH_3), 1.32 (6H, т, $J = 7.3$, POCH_2CH_3), 4.03 – 4.16 (4H, м, POCH_2CH_3). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -5.4 (с).

 **Диэтил пропинил-1-фосфонат (7a).** Желтое масло, 2 г (23%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, тд, $J = 7.1$, $J = 0.7$, POCH_2CH_3), 1.95 (3H,

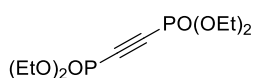
д, $J = 4.7$, CH_3), 4.01 – 4.15 (4H, м, POCH_2CH_3). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): -6.1 (с).



Методика синтеза диэтил хлорэтинилфосфоната (21a). Исходный дихлорацетилен был получен взаимодействием трихлорэтилена с 50% раствором гидроксида натрия в двухфазной системе вода-диэтиловый эфир в присутствии ТЭБАБ. Далее дихлорацетилен отгоняли вместе с диэтиловым эфиром в виде азеотропа при температуре 30°C. К полученной смеси (содержащей N моль дихлорацетилена) прибавляли триэтилфосфит (N моль) и перемешивали сутки при комнатной температуре. Целевой продукт был выделен перегонкой при температуре 142-144°C. Желтоватая жидкость, выход 50%.



Методика синтеза диэтил бромэтинилфосфоната (21b). К раствору TMS-ацетилена (N моль) в этилацетате добавляли AgNO_3 (10 мол.%) и наблюдали образование бледно серой суспензии, затем прибавляли NBS ($1.5 \times N$ моль) и перемешивали в течение 24 часов. Осадок отфильтровывали, фильтрат промывали в делительной воронке раствором тиосульфата натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении на ротационном испарителе. Дополнительной очистки не требовалось. Полученный бромацетилен смешивали с триэтилфосфитом и перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Целевой продукт был выделен перегонкой в вакууме (1-2 мм рт.ст.) при температуре 105°C. Желтая жидкость, выход 50%. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 4.21 (4H, п, $J = 7.4$, POCH_2CH_3).

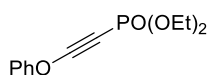


Методика синтеза тетраэтил этинилбифосфоната (3b) №1. Стадию бромирования повторяли согласно описанной выше методике, затем полученный диэтил бромэтинилфосфонат смешивали с триэтилфосфитом и выдерживали смесь при 100°C без растворителя в течение 24 часов. Целевой продукт выделяли перегонкой в вакууме (1-2 мм рт.ст.) при температуре 105°C. Бесцветная жидкость, выход 50%.

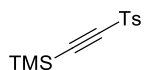
Методика синтеза тетраэтил этинилбифосфоната (3b) №2. Ацетилен **2b** смешивали с триэтилфосфитом и нагревали без растворителя в течении 24 часов. Целевой продукт выделяли перегонкой в вакууме (1-2 мм рт.ст.) при температуре 105°C. Бесцветная жидкость, выход 50%.

Методика синтеза диэтил иодэтинилфосфоната (162h). Методика полностью аналогична процессу бромирования, за исключением замены NBS на NIS. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ ,

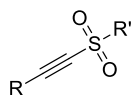
м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.94 (4H, дк, $J = 8.7$, $J = 7.1$, POCH_2CH_3). Желтое масло, выход 50%.



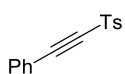
Методика синтеза диэтил феноксиэтинилфосфоната (162h). К раствору хлорацетилену 21h (N моль) в диэтиловом эфире порционно прибавляли (N моль) фенолята калия. Перемешивали полчаса, декантировали и упаривали растворитель. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.99 – 4.13 (4H, м, POCH_2CH_3), 7.00 – 7.10 (1H, м, Ph-H), 7.11 – 7.22 (1H, м, Ph-H), 7.35 (2H, т, $J = 7.8$, Ph-H). Желтое масло, выход 30%.



Методика синтеза триметилсилилтозилацетилену (11b). Синтезирован согласно литературной методике [65]. К раствору бис-триметилсилилацетилену (N моль) в хлористом метиле, охлажденному до 0°C , по каплям прибавляли раствор заранее приготовленного комплекса TsCl ($1.1 \times \text{N}$ моль) с AlCl_3 ($1.1 \times \text{N}$ моль) в хлористом метиле, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в 20% соляную кислоту, органическую фазу отделяли и промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении на ротационном испарителе. Продукт очищали перекристаллизацией из петролейного эфира. Бежевый порошок, выход 60%.



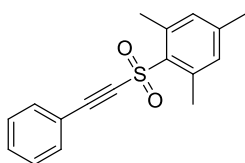
Общая методика синтеза этинилсульфонов. Синтезированы согласно литературной методике [182]. Полученные из доступных реагентов соответствующие сульфонилгидразоны ($1.5 \times \text{N}$ моль) и иодацетилены (N моль) смешивали в диметилацетамиде. Реакционную смесь дегазировали путем последовательного замораживания в бане с жидким азотом и вакуумированием; реактор заполняли аргоном. К реакционной смеси прибавляли диоксид марганца ($4 \times \text{N}$ моль) и выдерживали при температуре 80°C в течение 24 часов. Полученную смесь остужали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении на ротационном испарителе. Целевой продукт выделяли и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – гексан + этилацетат.



Фенилэтинилтозилат (161b). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (3H, с, Ts-CH_3), 7.36 (4H, дт, $J = 8.6$, 7.0, Ph-H + Ts-H), 7.42 – 7.48 (1H, м, Ph-H), 7.48 – 7.53 (2H, м, Ph-H), 7.90 – 7.98 (2H, м, Ts-H). Выход 30%.

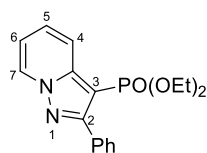


Циклопропилэтинилтозилат (161a). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.82 – 1.00 (4H, м, циклопропил- CH_2), 1.37 (1H, тт, $J = 8.1, 5.3$, циклопропил- CH), 2.44 (3H, с, Ts-CH_3), 7.30 – 7.37 (2H, м, Ts-H), 7.79 – 7.88 (2H, м, Ts-H). Выход 30%.



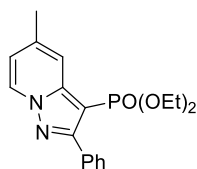
Мезитил-2-фенилэтинилсульфон (161c). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, Ts-CH_3), 2.76 (6H, с, Ts-CH_3), 6.98 (2H, с, Mes-H), 7.23 – 7.55 (5H, м, Ph-H). Выход 30%.

Общая методика синтеза диэтил 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфоната. К раствору соли *N*-аминопиридиния (N моль) в 5 мл ДМСО добавляли K_2CO_3 ($5 \times N$ моль), перемешивали 5 минут и прибавляли этинилфосфонат (1 моль), затем $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ (10 мольных %). Полученную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, после чего выливали в 50 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой и сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли в вакууме, и полученную желтую маслообразную жидкость очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент: хлороформ + метанол (50:1).



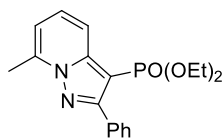
Диэтил 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (127a).

Желтоватое масло, 281 мг (85%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.89 (2H, дп, $J = 10.1, 7.3$, POCH_2CH_3), 4.03 (2H, дп, $J = 10.1, 7.1$, POCH_2CH_3), 6.89 (1H, тд, $J = 6.9, 1.4$, H-6), 7.30 (1H, дд, $J = 9.2, 6.8, 1.2$, H-5), 7.41 (3H, м, 2-Ph), 7.85 (2H, м, 2-Ph), 8.20 (1H, д, $J = 9.0$, H-4), 8.50 (1H, дд, $J = 6.9, 1.1$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 7.1$), 61.9 (д, $J = 4.8$), 93.59 (д, $J = 221.0$), 113.89, 119.7, 126.6, 128.2, 128.8, 129.1, 129.6, 132.6, 145.9 (д, $J = 26.3$), 157.6 (д, $J = 12.9$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (с). Найдено, m/z : 330.1131 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 330.1133.



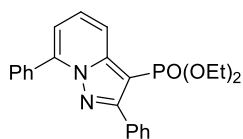
Диэтил 5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (127b).

Желтоватое масло, 179 мг (52%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (6H, т, $J = 6.8$, POCH_2CH_3); 2.39 (3H, с, Ar-CH_3); 3.83–3.92 (2H, м, POCH_2CH_3); 3.98–4.06 (2H, м, POCH_2CH_3); 6.70 (1H, дд, $J = 7.0, 2.0$, H-6); 7.34–7.41 (3H, м, 2-Ph); 7.81–7.85 (2H, м, 2-Ph); 7.98 (1H, м, H-4); 8.36 (1H, дд, $J = 7.0, 2.2$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.2$), 21.2; 61.4 (д, $J = 4.8$), 91.9 (д, $J = 221.2$), 115.9, 117.7, 127.6, 127.8, 128.7, 129.2, 132.5, 137.5, 145.9 (д, $J = 26.4$), 157.3 (д, $J = 12.9$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.8 (с). Найдено, m/z : 344.1277 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 344.1284.



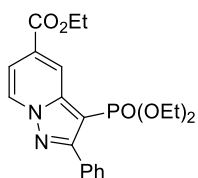
Диэтил 7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридирил-3-фосфонат (127c).

Желтоватое масло, 261 мг (76%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 2.75 (3H, с, Ar-CH_3), 3.81–3.94 (2H, м, POCH_2CH_3), 3.96–4.04 (2H, м, POCH_2CH_3), 6.74 (1H, дд, $J = 7.0$, 1.1, H-6), 7.24 (1H, дд, $J = 9.1$, 7.0, H-5), 7.33–7.44 (3H, м, 2-Ph), 7.85–7.91 (2H, м, 2-Ph), 8.11 (1H, дм, $J = 9.1$, H-4). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.2$), 17.8, 61.4 (д, $J = 4.8$), 93.1 (д, $J = 220.4$), 112.8, 116.7, 126.3, 127.8, 128.6, 129.4, 132.7, 138.5, 145.8 (д, $J = 26.5$), 156.6 (д, $J = 12.7$ Гц). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.8 (с). Найдено, m/z : 344.1286 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 344.1300.



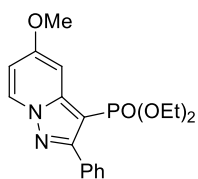
Диэтил 2,7-дифенилпиразоло[1,5-а]пиридирил-3-фосфонат (127d).

Желтоватый порошок, 324 мг (80%). $T_{\text{пл}}$ 122–124 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.87–4.00 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.01–4.16 (2H, м, POCH_2CH_3), 7.00 (1H, дд, $J = 7.1$, 1.3, H-6), 7.36–7.52 (7H, м, 2-Ph, 7-Ph, H-5), 7.87–7.96 (4H, м, 2-Ph, 7-Ph), 8.28 (1H, ддд, $J = 9.0$, 1.4, 0.6, H-4). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 7.2$), 61.8 (д, $J = 4.9$), 93.4 (д, $J = 220.0$), 114.5, 118.3, 126.8, 128.0, 128.4, 128.9, 129.5, 129.7, 129.8, 132.8, 133.1 (д, $J = 1$), 140.9, 147.0 (д, $J = 27.1$), 156.8 (д, $J = 12.4$ Гц). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.7 (с). Найдено, m/z : 406.1442 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2\text{P}$. Вычислено, m/z : 406.1441.



Диэтил 5-карбоксиэтил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридирил-3-фосфонат (127e).

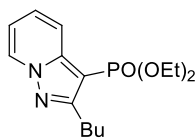
Желтоватое масло, 301 мг (75%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.89–4.02 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.03–4.15 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.42 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.41–7.49 (3H, м, 2-Ph), 7.52 (1H, дд, $J = 7.1$, 1.8, H-6), 7.86–7.94 (2H, м, 2-Ph), 8.55 (1H, ддд, $J = 7.1$, 2.1, 1.0, H-4), 8.90 (1H, м, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.2, 15.9 (д, $J = 7.1$), 61.8, 61.9 (д, $J = 5.3$), 96.7 (д, $J = 219.8$), 112.8, 121.7, 128.1, 128.2, 128.4, 129.2, 129.4, 131.9, 144.5 (д, $J = 25.5$), 158.3 (д, $J = 12.6$), 164.6. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 13.2 (с). Найдено, m/z : 402.1336 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, m/z : 402.1339.



Диэтил 5-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридирил-3-фосфонат (127f).

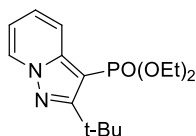
Желтоватое масло, 118 мг (33%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.82–3.95 (2H, м, POCH_2CH_3), 3.90 (3H, с, OCH_3), 3.97–4.10 (2H, м, POCH_2CH_3), 6.58 (1H, дд, $J = 7.5$, 2.8, H-6), 7.36–7.45 (3H, м, 2-Ph), 7.51 (1H, д, $J = 2.8$, H-4), 7.80–7.86 (2H, м, 2-Ph), 8.31 (1H, дд, $J = 7.5$, 2.0, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.9 (д, $J = 7.2$), 55.7, 61.5 (д, $J = 5.0$), 91.8 (д, J

= 222.4), 96.5, 108.1, 127.9, 128.8, 129.20, 129.22, 132.6, 147.6 (д, $J = 26.1$), 157.8 (д, $J = 12.8$), 158.6. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.2 (с). Найдено, m/z : 360.1235 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, m/z : 360.1234.



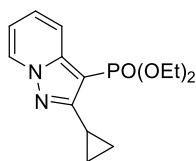
Диэтил 2-бутилпиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфонат (128a). Желтая

жидкость, 124 мг (40%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.3$, бутил- CH_3), 1.28 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.41 (2H, м, бутил- CH_2), 1.74 (2H, м, бутил- CH_2), 2.93 (2H, м, бутил- CH_2), 3.91–4.02 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.03–4.19 (2H, м, POCH_2CH_3), 6.82 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, H-6), 7.24 (1H, ддд, $J = 8.9$, 6.8, 1.2, H-5), 7.95 (1H, дт, $J = 8.9$, 1.3, H-4), 8.40 (1H, дм, $J = 6.8$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 13.8, 16.2 (д, $J = 6.9$), 22.6, 27.6, 31.5, 61.4 (д, $J = 5.0$), 93.4 (д, $J = 223.3$), 112.7, 118.4, 126.0, 128.4, 144.5 (д, $J = 26.8$), 160.3 (д, $J = 14.7$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.3 (с). Найдено, m/z : 310.1441 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 310.1445.



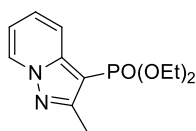
Диэтил 2-*трет*-бутилпиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфонат (128b). Желтоватое

масло, 105 мг (34%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 1.47 (9H, с, *трет*-бутил- CH_3), 3.91–4.17 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.79 (1H, тд, $J = 7.0$, 1.2, H-6), 7.19 (1H, ддд, $J = 9.1$, 6.8, 1.2, H-5), 8.01 (1H, дт, $J = 9.1$, 1.2, H-4), 8.38 (1H, ддт, $J = 6.9$, 2.1, 1.1, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.1$), 30.2, 34.4, 61.6 (д, $J = 5.0$), 91.9 (д, $J = 221.7$), 112.7, 118.9, 126.2, 128.7, 145.7 (д, $J = 25.4$), 167.5 (д, $J = 15.4$), 173.9. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (с). Найдено, m/z : 310.1442 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 310.1445.



Диэтил 2-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфонат (128c). Желтоватая

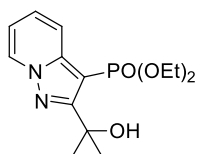
жидкость, 118 мг (40%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.98–1.09 (4H, м, циклопропил- CH_2), 1.28 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 2.35–2.45 (1H, с, циклопропил- CH), 3.95–4.06 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.08–4.19 (2H, м, POCH_2CH_3), 6.79 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, H-6), 7.23 (1H, ддд, $J = 8.9$, 6.9, 1.2, H-5), 7.92 (1H, дт, $J = 8.9$, 1.2, H-4), 8.35 (1H, дм, $J = 6.9$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.3, 9.4, 16.1 (д, $J = 6.9$), 61.4 (д, $J = 4.7$), 93.7 (д, $J = 222.2$), 112.6, 117.9, 125.9, 128.3, 144.6 (д, $J = 26.3$), 161.3 (д, $J = 14.1$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.5 (с). Найдено, m/z : 294.1126 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 294.1128.



Диэтил 2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфонат (128d). Оранжевое

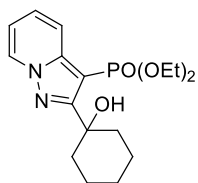
масло, 76 мг (25 %). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, т, $J = 7.2$, POCH_2CH_3), 2.23 (3H, с, Ar- CH_3), 3.90–4.04 (2H, м,

POCH₂CH₃), 4.04–4.17 (2H, м, POCH₂CH₃), 6.80 (1H, т, $J = 6.7$, Н-6), 7.24 (1H, т, $J = 7.8$, Н-5), 7.92 (1H, д, $J = 9.1$, Н-4), 8.37 (1H, д, $J = 6.8$, Н-7). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 13.7, 16.4 (д, $J = 7$), 61.6 (д, $J = 5$), 94.2 (д, $J = 223$), 112.9, 118.4, 126.4, 128.5, 144.8 (д, $J = 26.6$), 156.2 (д, $J = 14.0$). ЯМР ³¹P (121.5 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 15.2 (с). Найдено, m/z : 268.0968 [M]⁺ C₁₂H₁₇O₃N₂P. Вычислено, m/z : 268.0971.



Диэтил 2-(2-гидроксипропил-2)пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонат

(128e). Перекристаллизован из этанола. Желтоватый порошок, 100 мг (32%). Т_{пл} 82–84 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, т, $J = 7.1$, POCH₂CH₃), 1.72 (6H, с, изопропил-CH₃), 3.95–4.09 (2H, м, POCH₂CH₃), 4.11–4.24 (2H, м, POCH₂CH₃), 6.45 (1H, с, изопропил-ОН), 6.89 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, Н-6), 7.31 (1H, ддд, $J = 8.9$, 6.9, 1.2, Н-5), 7.71 (1H, дт, $J = 8.9$, 1.2, Н-4), 8.46 (1H, дм, $J = 6.9$, Н-7). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 6.9$), 29.9, 62.1 (д, $J = 4.9$), 69.8, 90.9 (д, $J = 218.7$), 113.1, 117.8, 126.6, 129.0, 143.9 (д, $J = 22.2$), 167.9 (д, $J = 16.1$). ЯМР ³¹P (121.5 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 18.3 (с). Найдено, m/z : 312.1241 [M]⁺ C₁₄H₂₁N₂O₄P. Вычислено, m/z : 312.1243.



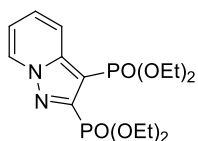
Диэтил 2-(1-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонат (128f)

Перекристаллизован из этанола. Оранжевый порошок, 158 мг (45%). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 1.25 (6H, т, $J = 7.0$, POCH₂CH₃), 1.62 (4H, м, циклогексил-CH₂), 1.90 (6H, м, циклогексил-CH₂), 2.11 (д, $J = 11.0$ Гц, 3H), 3.98 (2H, м, POCH₂CH₃), 4.13 (2H, $J = 10.1$, 7.2, дп, POCH₂CH₃), 6.08 (1H, с, циклогексил-ОН), 6.86 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, Н-6), 7.27 (1H, м, Н-5), 7.68 (1H, д, $J = 8.9$, Н-4), 8.43 (1H, д, $J = 6.9$, Н-7). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 16.0 (д, $J = 7.0$), 21.6, 25.6, 37.3, 62.0 (д, $J = 4.8$), 70.7, 90.9 (д, $J = 218.2$), 113.0, 117.8, 126.5, 128.9, 143.8 (д, $J = 22.1$), 168.7 (д, $J = 16.1$). ЯМР ³¹P (121.5 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J , Гц): 18.6 (с). Найдено, m/z : 352.1545 [M]⁺ C₁₇H₂₅N₂O₄P. Вычислено, m/z : 352.1547.

Общая методика синтеза тетраэтил пиразоло[1,5-а]пиридинил-2,3-бисфосфоната и диэтил пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфоната.

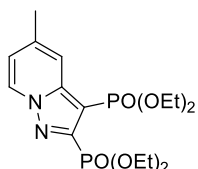
К раствору соли *N*-аминопиридиния (*N* моль) в 5 мл ДМСО добавляли K₂CO₃ (5×*N* моль), перемешивали 5 минут и прибавляли соответствующий этилфосфонат (1 моль). Полученную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, после чего выливали в 50 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой и сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме, и полученную

желтую маслообразную жидкость очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент: хлороформ + метанол (50:1).



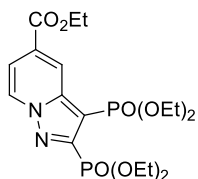
Тетраэтил пиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бисфосфонат (129a).

Желтое масло, 370 мг (95%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, т, $J = 7.0$ Гц, POCH_2CH_3), 1.22 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 3.86–4.20 (8H, м, POCH_2CH_3), 6.86 (1H, тдд, $J = 6.9, 1.4, 0.7$, H-6), 7.22 (1H, ддд, 9.1, 6.8, 1.2, H-5), 8.13 (1H, дм, $J = 9.1$, H-4), 8.42 (1H, дм, $J = 6.8$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.6 (д, $J = 7.0$), 15.7 (д, $J = 7.0$), 61.5 (д, $J = 5.1$), 62.4 (д, $J = 5.8$), 99.95 (дд, $J = 221.9, 24.2$), 114.34, 119.58, 126.41, 128.42, 144.30 (дд, $J = 25.6, 9.9$), 146.84 (дд, $J = 227.7, 14.1$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 7.8 (с), 11.3 (с). Найдено, m/z : 390.1106 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 390.1106.



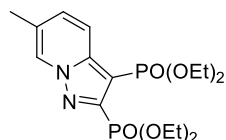
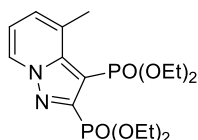
Тетраэтил 5-метилпиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бисфосфонат (129b).

Оранжевое масло, 194 мг (48%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.32 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 2.38 (3H, с, Ar- CH_3), 3.98–4.14 (4H, м, POCH_2CH_3), 4.15–4.30 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.77 (1H, дд, $J = 7.0, 2.0$, H-6), 8.02 (1H, с, H-4), 8.39 (1H, дд, $J = 7.0, 2.1$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.0 (д, $J = 7.1$), 16.1 (д, $J = 7.1$), 21.2, 61.9 (д, $J = 5.1$), 62.9 (д, $J = 5.9$), 98.8 (дд, $J = 222.5, 24.4$), 117.3, 118.3, 127.9, 138.2, 145.1 (дд, $J = 25.9, 9.8$), 147.3 (дд, $J = 228.1, 14.1$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.2 (с), 12.0 (с). Найдено, m/z : 404.1261 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 404.1264.



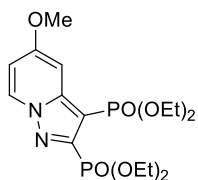
Тетраэтил 5-карбоксиэтилпиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бисфосфонат (129c).

Оранжевое масло, 286 мг (62%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.38 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.40 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.10–4.36 (8H, м, POCH_2CH_3), 4.41 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.57 (1H, ддд, $J = 7.3, 1.9, 0.8$, H-6), 8.58 (1H, ддд, $J = 7.3, 2.1, 1.0$, H-7), 8.96 (1H, с, H-4). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.1, 16.1 (д, $J = 6.9$), 16.2 (д, $J = 6.9$), 61.9, 62.4 (д, $J = 5.4$), 63.3 (д, $J = 5.9$), 103.9 (дд, $J = 220.8, 23.8$), 114.0, 122.6, 128.8, 143.8 (дд, $J = 24.9, 10.1$), 148.5 (дд, $J = 227.8, 14.0$), 164.2. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 7.2 (с), 10.4 (с). Найдено, m/z : 462.1312 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 462.1315.



Тетраэтил 6-метилпиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бисфосфонат и тетраэтил 4-метилпиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бисфосфонат (129d+d').

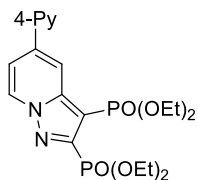
Неразделимая смесь изомеров. Оранжевое масло, 194 мг (48%). Для тетраэтил 6-метилпиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бифосфоната ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с), 7.19 (1H, дд, $J = 9.2, 1.2$), 8.16 (1H, д, $J = 9.2$), 8.33 (1H, с). Для тетраэтил 4-метилпиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бифосфоната ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.80 (3H, с).



Тетраэтил 5-метоксипиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-бисфосфонат

(129e). Желтая жидкость, 202 мг. Смесь **129e** и 4-метоксипиридина. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.83 (3H, с, OCH_3), 3.96–4.28 (8H, м, POCH_2CH_3),

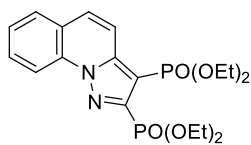
6.59 (1H, дд, $J = 7.6, 2.8, 1.0$, H-4), 7.50 (1H, д, $J = 2.8$, H-4), 8.29 (1H, дд, $J = 7.6, 2.0$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.1 (с), 12.3 (с). Найдено, m/z : 420.1210 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 420.1215.



Тетраэтил 5-(пиридинил-4)пиразоло[1,5-а]пиридиндиил-2,3-

бисфосфонат (129f). Коричневое масло, 411 мг (88 %). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.35 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 4.04–4.33 (8H, м, POCH_2CH_3), 7.25 (1H, д, $J = 7.2, 2.0$, H-6),

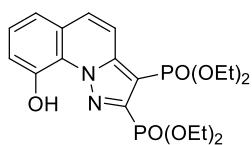
7.56 (2H, м, H-7, Py), 8.59–8.68 (4H, м, H-4, Py). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.0 (д, $J = 6.0$), 16.1 (д, $J = 6.0$), 62.1 (д, $J = 5.1$), 62.9 (д, $J = 5.9$), 101.5 (дд, $J = 221.4, 24.0$), 113.5, 117.8, 121.1, 129.2, 136.7, 144.7, 144.8 (дд, $J = 25.6, 10.1$), 148.1 (дд, $J = 227.6, 13.9$), 150.3. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 5.7 (с), 9.5 (с). Найдено, m/z : 467.1366 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 467.1370.



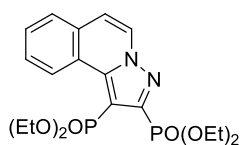
Тетраэтил пиразоло[1,5-а]хинолиндиил-2,3-бисфосфонат (129g).

Желтое масло, 290 мг (66 %). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 1.41 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 4.10–

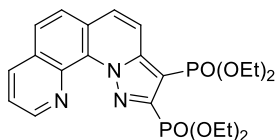
4.22 (4H, м, POCH_2CH_3), 4.27–4.38 (4H, м, POCH_2CH_3), 7.52 (ддд, $J = 8.3, 7.2, 1.2$, 1H), 7.64 (д, $J = 9.4$, 1H), 7.70 (ддд, $J = 8.4, 7.2, 1.4$, 1H), 7.80 (дд, $J = 7.8, 1.4$, 1H), 8.18 (д, $J = 9.4$, 1H), 8.64 (дм, $J = 8.4$, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.0 (д, $J = 6.9$), 16.2 (д, $J = 6.6$), 62.3 (д, $J = 5.2$), 63.2 (д, $J = 6.0$), 102.9 (дд, $J = 220.5, 24.7$), 116.2 (д, $J = 1.3$), 117.1, 123.7, 126.3, 128.1, 128.3, 129.9, 133.87, 143.21 (дд, $J = 25.5, 9.4$), 146.10 (дд, $J = 230.8, 14.1$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.6 (с), 12.1 (с). Найдено, m/z : 440.1258 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 440.1261.

**Тетраэтил****9-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хинолиндиил-2,3-****бисфосфонат (129h).**

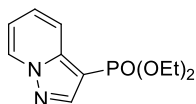
Очищен методом колоночной хроматографии на окиси алюминия, элюент – хлороформ. Желтое масло, 410 мг (90%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.40 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 4.07–4.38 (8H, м, POCH_2CH_3), 7.23 (дд, $J = 7.9$, 1.2, 1H), 7.29 (дд, $J = 7.9$, 1.2, 1H), 7.41 (т, $J = 7.9$, 1H), 7.65 (д, $J = 9.6$, 1H), 8.12 (д, $J = 9.6$, 1H), 11.36 (1H, с, Ar-OH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 6.8$), 16.2 (д, $J = 6.5$), 62.4 (д, $J = 5.2$), 63.3 (д, $J = 6.0$), 102.8 (дд, $J = 219.5$, 23.1), 116.6, 116.7, 118.6, 121.6, 125.5, 127.4, 129.4, 142.9 (дд, $J = 25.2$, 9.8), 144.1 (дд, $J = 228.3$, 14.8), 148.4. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 6.1 (с), 10.7 (с). Найдено, m/z : 456.1205 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 456.1210.

**Тетраэтил пиразоло[1,5-*a*]изохинолиндиил-2,3-бисфосфонат (129i).**

Желтое масло, 418 мг (95 %). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.40 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 4.15–4.38 (8H, м, POCH_2CH_3), 7.21–7.30 (м, 1H), 7.68 (тд, $J = 7.3$, 2.0, 2H), 7.77 (дд, $J = 7.3$, 2.1, 1H), 8.34 (дд, $J = 7.3$, 2.0, 1H), 9.33 (дм, $J = 7.3$, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.3 (д, $J = 6.9$), 16.4 (д, $J = 6.9$), 62.7 (д, $J = 5.6$), 63.3 (д, $J = 6.0$), 103.9 (дд, $J = 218.5$, 24.5), 116.2, 124.1, 126.2, 127.5, 127.8, 128.6, 129.7, 130.4, 141.9 (дд, $J = 24.9$, 9.1), 148.3 (дд, $J = 229.7$, 13.9). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.6 (с), 12.7 (с). Найдено, m/z : 440.1261 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 440.1265.

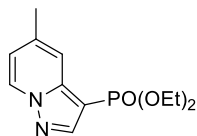
**Тетраэтил****пиразоло[1,5-*a*][1,10]фенантролиндиил-2,3-****бисфосфонат (129j).**

Очищен методом колоночной хроматографии на окиси алюминия, элюент – хлороформ. Желтое масло, 422 мг (86 %). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 1.43 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 4.05–4.22 (4H, м, POCH_2CH_3), 4.31–4.55 (4H, м, POCH_2CH_3), 7.49 (дд, $J = 8.1$, 4.1, 1H), 7.68 (д, $J = 9.3$, 1H), 7.71 (с, 2H), 8.16 (дд, $J = 8.2$, 1.9, 1H), 8.47 (д, $J = 9.3$, 1H), 9.10 (дд, $J = 4.2$, 1.9, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 15.9 (д, $J = 6.9$), 16.1 (д, $J = 6.9$), 61.9 (д, $J = 5.0$), 63.3 (д, $J = 6.0$), 101.1 (дд, $J = 218.4$, 24.3), 119.0, 121.9, 125.0, 126.1, 126.3, 127.8, 128.7, 129.9, 135.8, 139.3, 145.6 (дд, $J = 27.3$, 9.1), 147.3 (дд, $J = 232.1$, 12.8), 149.8. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.0 (с), 11.7 (с). Найдено, m/z : 491.1366 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, m/z : 491.1370.

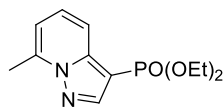
**Диэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (130a).**

Без очистки. Желтое масло, 110 мг (98%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (6H, т, $J = 7.2$, POCH_2CH_3), 4.02–4.25 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.97 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.2, H-6), 7.38 (1H, ддд, $J = 8.9$, 6.9, 1.0, H-5), 7.98 (1H, дт, $J = 8.9$, 1.0, H-4), 8.23 (1H, д,

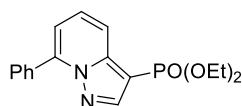
$J = 1.9$, H-2), 8.57 (1H, ддт, $J = 7.0, 2.1, 1.0$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.4 (д, $J = 7.0$), 62.0 (д, $J = 5.0$), 96.4 (д, $J = 224.0$), 113.7, 118.6, 126.7, 129.3, 142.8 (д, $J = 25.0$), 146.4 (д, $J = 14.0$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (с). Найдено, m/z : 254.0822 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 254.0820.



Диэтил 5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (130b). Без очистки. Коричневое масло, 75 мг (65%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 2.41 (3H, с, Ar-CH_3), 3.96–4.20 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.74 (1H, дд, $J = 7.1, 1.5$, H-6), 7.69 (1H, с, H-4), 8.11 (1H, д, $J = 1.6$, H-2), 8.39 (1H, дд, $J = 7.15, 1.4$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.0$), 21.2, 61.8 (д, $J = 5.0$), 94.8 (д, $J = 224.0$), 116.1, 116.8, 128.2, 137.9, 142.9 (д, $J = 25.0$), 146.2 (д, $J = 14.0$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.8 (с). Найдено, m/z : 268.0975 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 268.0971.

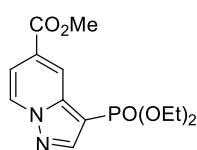


Диэтил 7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (130c). Без очистки. Коричневое масло, 125 мг (98%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 2.77 (3H, с, Ar-CH_3), 3.96–4.21 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.79 (1H, д, $J = 7.0$, H-6), 7.25–7.32 (1H, м, H-5), 7.82 (1H, д, $J = 8.8$, H-4), 8.24 (1H, д, $J = 1.6$, H-2). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.0$), 17.9, 61.7 (д, $J = 5.0$), 96.3 (д, $J = 224.0$), 112.8, 115.9, 126.5, 138.9, 145.6 (д, $J = 14.0$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.7 (с). Найдено, m/z : 268.0974 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 268.0971.



Диэтил 7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (130d).

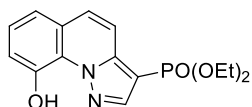
Очищен методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент – этилацетат:гексан (1:1). Желтый порошок, 74 мг (36 %). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.99–4.24 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.99 (1H, д, $J = 6.9$, H-6), 7.39–7.47 (1H, м, H-5), 7.48–7.57 (3H, м, 7-Ph), 7.79–7.85 (2H, м, 7-Ph), 7.95 (1H, д, $J = 8.9$, H-4), 8.22 (1H, с, H-2). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.2$), 61.8 (д, $J = 5.2$), 96.4 (дд, $J = 227.0$), 114.2, 117.2, 126.7, 128.4, 129.1, 129.7, 132.8, 141.4, 143.4, 143.8, 145.7, 145.9. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.5 (с). Найдено, m/z : 330.1125 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 330.1133.



Диэтил 5-карбоксиметилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (130e).

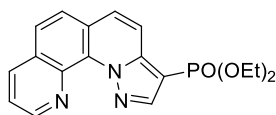
Без очистки. Коричневое масло, 110 мг (80%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.96 (3H, с, CO_2CH_3), 4.01–4.24 (4H, м, POCH_2CH_3), 7.51 (1H, дд, $J = 7.0, 1.0$, H-6), 8.27 (1H, д, $J = 1.7$, H-2), 8.56 (1H, дм, J

= 6.5, H-7), 8.64 (1H, с, H-4). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.0$), 52.7, 62.1 (д, $J = 5.0$), 99.9 (д, $J = 222.0$), 112.7, 120.9, 128.1, 128.9, 141.6 (д, $J = 25.0$), 147.0 (д, $J = 12.0$), 164.9. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 12.8 (с). Найдено, m/z : 312.0864 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, m/z : 312.0871.



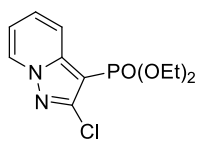
Диэтил 9-гидроксипиразоло[1,5-а]хинолинил-3-фосфонат (130f).

Без очистки. Бесцветные кристаллы, 130 мг (95%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (6H, т, $J = 7.2$, POCH_2CH_3), 4.00–4.28 (4H, м, POCH_2CH_3), 7.26 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.31 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.41 (т, $J = 7.9$, 1H), 7.66 (д, $J = 9.4$, 1H), 7.81 (д, $J = 9.4$, 1H), 8.21 (д, $J = 1.6$, 1H), 11.68 (1H, с, Ar-OH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.0$), 62.0 (д, $J = 5.0$), 98.8 (д, $J = 222.0$), 115.7, 116.4, 118.4, 122.3, 125.2, 126.8, 129.0, 140.5 (д, $J = 25.0$), 142.5 (д, $J = 14.0$), 148.5. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.1 (с). Найдено, m/z : 320.0922 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, m/z : 320.0921.



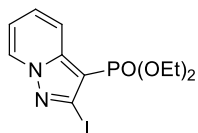
Диэтил пиразоло[1,5-а][1,10]фенантролинил-3-фосфонат (130g).

Без очистки. Коричневое масло, 115 мг (75%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3), 3.98–4.22 (4H, м, POCH_2CH_3), 7.61 (дд, $J = 8.2$, 4.3, 1H), 7.75–7.86 (м, 3H), 8.24 (д, $J = 9.1$, 1H), 8.29 (дд, $J = 8.2$, 1.3, 1H), 9.38 (дд, $J = 4.3$, 1.4). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.2 (д, $J = 7.5$), 62.0 (д, $J = 5.0$), 97.9 (д, $J = 222.0$), 118.2, 122.1, 124.9, 126, 126.7, 127.7, 129.2, 130.6, 136.3, 139.8, 143.6, 143.8, 146.4, 146.5, 150.5. ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 14.8 (с). Найдено, m/z : 355.1078 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, m/z : 355.1080.



Диэтил 2-хлоропиразоло[1,5-а]пиридилил-3-фосфонат (132a).

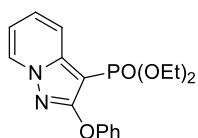
Очищен методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент – хлороформ:метанол (50:1). Желтое масло, 92 мг (32%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.99–4.24 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.95 (1H, т, $J = 6.7$, H-6), 7.37 (1H, т, $J = 7.5$, H-5), 8.09 (1H, д, $J = 8.7$, H-4), 8.41 (1H, д, $J = 6.7$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 6.9$), 62.1 (д, $J = 6.0$), 94.1 (д, $J = 225.0$), 113.9, 118.7, 127.3, 128.4, 145.2 (д, $J = 24.0$), 145.2 (д, $J = 25.0$), 146.7 (д, $J = 9.0$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 10.4 (с). Найдено, m/z : 288.0422 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClP}$. Вычислено, m/z : 288.0425.



Диэтил 2-иодопиразоло[1,5-а]пиридилил-3-фосфонат (132c).

Очищен методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент – хлороформ:метанол (50:1). Желтое масло, 57 мг (15%). ЯМР ^1H (300 МГц,

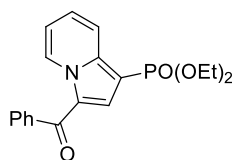
CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.97–4.10 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.11–4.24 (2H, м, POCH_2CH_3), 6.88 (1H, тд, $J = 6.8$, 1.0, H-6), 7.32 (1H, т, $J = 8.5$, H-5), 8.15 (1H, д, $J = 8.9$, H-4), 8.46 (1H, д, $J = 6.9$, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 6.9$), 62.1 (д, $J = 6.0$), 101.8 (д, $J = 227.0$), 106.4 (д, $J = 12.0$), 113.6, 118.4, 127.0, 128.1, 145.2 (д, $J = 25.0$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 11.1 (с). Найдено, m/z : 379.9783 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{IP}$. Вычислено, m/z : 379.9781.



Диэтил 2-феноксипиразола[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат (132d).

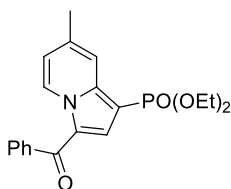
Очищен методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент – хлористый метилен:триэтиламин (100:1). Желтые кристаллы, 260 мг (75%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 4.02–4.25 (4H, м, POCH_2CH_3), 6.83 (1H, тд, $J = 7.1$, 1.4, H-6), 7.12–7.30 (4H, м, OPh), 7.30–7.42 (2H, м, OPh, H-5), 8.01 (1H, д, $J = 9$, H-4), 8.27 (1H, дт, $J = 6.9$, 1.0, H-7). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (д, $J = 6.9$), 62.1 (д, $J = 6.0$), 82.3 (д, $J = 227.0$), 112.7, 118.0, 119.5, 124.6, 126.9, 128.8, 129.4, 145.0 (д, $J = 24.0$), 155.2, 164.4 (д, $J = 7.0$). ЯМР ^{31}P (121.5 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 11.9 (с). Найдено, m/z : 346.1086 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{P}$. Вычислено, m/z : 346.1082.

Общая методика синтеза диэтил 3-*R*-индолизинил-1-фосфонатов. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 1.86 ммоль соответствующей пиридиниевой соли **1a–e** и 9.3 ммоль K_2CO_3 в 5 мл MeCN, перемешивали в течение 10–15 мин до изменения окраски раствора, затем добавляли 0.62 ммоль этилфосфоната **2a** и оставляли перемешиваться на 24 ч. Растворитель упаривали, а сухой остаток разбавляли H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали на ротационном испарителе. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент: $\text{CHCl}_3 + \text{EtOH}$ (200:1).



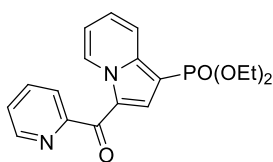
Диэтил 3-бензоилиндолизинил-1-фосфонат (134a). Коричневое масло,

170 мг (77%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3); 3.96–4.23 (4H, м, POCH_2CH_3); 7.08 (1H, т. д, $J = 7.0$, 1.4, H-7); 7.39 (1H, д. д. д, $J = 8.7$, 6.9, 1.1, H-6); 7.43–7.59 (3H, м, H Ph); 7.70 (1H, д, $J = 6.8$, H-8); 7.74–7.83 (2H, м, H Ph); 8.02 (1H, д, $J = 9.1$, H-5); 9.94–9.97 (1H, м, H-2). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 16.3 (д, $J = 6.7$); 61.9 (д, $J = 5.1$); 100.1 (д, $J = 221.2$); 115.1; 118.9; 126.8; 128.3; 128.8; 129.2; 131.4; 131.8; 131.9; 139.8; 141.1 (д, $J = 24.2$); 185.2. ЯМР ^{31}P (122 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 15.45. Найдено, m/z : 357.1120 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, m/z : 357.1125.



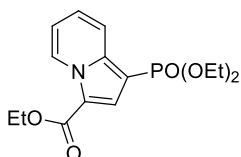
Диэтил 3-бензоил-7-метилиндолизинил-1-фосфонат (134b).

Коричневое масло, 147 мг (64%). ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3); 2.46 (3H, с, Ar-CH_3); 3.94–4.24 (4H, м, POCH_2CH_3); 6.92 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 1.8$, H-6); 7.39–7.58 (3H, м, H Ph); 7.64 (1H, д, $J = 6.7$, H-8); 7.73–7.82 (3H, м, H Ph); 9.84 (1H, д, $J = 7.0$, H-2). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 16.3 (д, $J = 6.6$); 21.4; 61.8 (д, $J = 5.0$); 98.7 (д, $J = 221.4$); 117.5 (д, $J = 3.9$); 128.3; 128.6; 128.8; 130.0; 131.2; 132.1 (д, $J = 11.9$); 133.2; 138.5; 139.9; 141.6 (д, $J = 24.6$); 184.8. ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.93. Найдено, m/z : 371.1227 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, m/z : 371.1230.



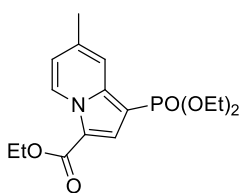
Диэтил 3-(пиридинил-2-карбонил)индолизинил-1-фосфонат (134c).

Выход 151 мг (68%), желтый порошок, $T_{\text{пл}}$ 99–100°C. ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3); 3.95–4.25 (4H, м, POCH_2CH_3); 7.09 (1H, тд, $J = 7.0$, 1.4, H-7); 7.34–7.50 (2H, м, H Py); 7.87 (1H, тд, $J = 7.7$, 1.7, H-6); 7.98–8.10 (2H, м, H Py); 8.53 (1H, д, $J = 7.0$, H-8); 8.68–8.76 (1H, м, H-5); 10.08 (1H, ддт, $J = 7.1$, 2.2, 1.2, H-2). ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 16.3 (д, $J = 6.9$); 61.8 (д, $J = 4.9$); 100.8 (д, $J = 219.9$); 115.2; 118.9; 122.8 (д, $J = 15.0$); 123.7; 125.6; 127.1; 129.5; 134.1; 134.2; 136.9; 141.2 (д, $J = 24.6$); 148.5; 156.3; 181.1 (д, $J = 1.6$). ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.58. Найдено, m/z : 358.1080 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, m/z : 358.1077.



Диэтил 3-этилкарбоксииндолизинил-1-фосфонат (134d).

Желтое масло, 197 мг (98%). ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3); 1.38 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.94–4.23 (4H, м, POCH_2CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.95 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, H-7); 7.23 (1H, ддд, $J = 9.1$, 6.8, 1.2, H-6); 7.84 (1H, д, $J = 6.4$, H-8); 8.01 (1H, дд, $J = 9.0$, 1.5, H-5); 9.49 (1H, ддт, $J = 7.1$, 2.2, 1.1, H-2). ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.5; 16.4 (д, $J = 6.9$); 60.3; 61.9 (д, $J = 5.1$); 98.7 (д, $J = 220.8$); 114.2; 119.2; 124.8; 126.9 (д, $J = 11.5$); 127.9; 140.5 (д, $J = 25.3$); 161.0 (д, $J = 1.6$). ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.83. Найдено, m/z : 325.1072 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, m/z : 325.1074.

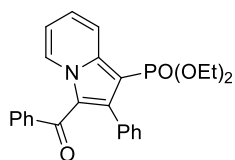


Диэтил 7-метил-3-этилкарбоксииндолизинил-1-фосфонат (134e).

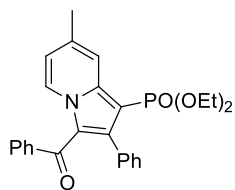
Желтое масло, 206 мг (98%). ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3); 1.37 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.40 (3H, с, Ar-CH_3); 3.93–4.22 (4H, м, POCH_2CH_3); 4.34 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.79 (1H, дд, $J = 7.2$, 1.9, H-6); 7.73–7.82 (1H, м, H-8); 9.35 (1H, дд, $J = 7.2$, 2.0, H-2). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.3; 16.2 (д, $J = 6.9$); 21.2; 60.0; 61.7 (д, $J = 5.0$); 96.8 (д, $J = 221.1$); 114.9 (д, $J = 14.6$); 116.7; 117.6; 126.7; 126.8; 127.1; 136.0; 140.9 (д, $J = 25.3$); 160.9. ЯМР ^{31}P

(122 МГц), δ , м. д.: 17.09. Найдено, m/z : 339.1227 $[M]^{++}$ $C_{16}H_{22}NO_5P$. Вычислено, m/z : 339.1230.

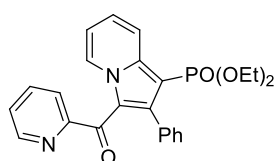
Общая методика синтеза диэтил 3-R-2-фенилиндолизинил-1-фосфонатов. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 1.86 ммоль соответствующей пиридиновой соли **1a–e** и 9.3 ммоль K_2CO_3 в 5 мл MeCN, перемешивали в течение 10–15 мин до изменения окраски раствора, затем добавляли 0.62 ммоль этинилфосфоната **2a**, поднимали температуру до 90°C нагреванием на масляной бане и оставляли перемешиваться на 24 ч. Растворитель упаривали, а сухой остаток разбавляли H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали на ротационном испарителе. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент: $CHCl_3 + EtOH$ (200:1).



Диэтил 3-бензоил-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135a). Зеленые игольчатые кристаллы, 120 мг (66%), $T_{пл}$ 143–145°C. ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, т, $J = 7.1$, $POCH_2CH_3$); 3.68–4.03 (4H, м, $POCH_2CH_3$); 6.90–7.06 (6H, м, H Ph, H Ar); 7.13 (3H, ддт, $J = 7.3, 5.1, 1.7$, H Ph); 7.34 (3H, тд, $J = 7.9, 1.2$, H Ph); 8.46 (1H, дд, $J = 9.1, 1.5$, H Ph); 9.57 (1H, ддт, $J = 7.1, 2.1, 1.2$, H-6). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.4$); 61.3 (д, $J = 5.2$); 98.9 (д, $J = 218.1$); 114.6; 119.8; 122.6 (д, $J = 13.5$); 126.3; 126.8; 127.3 (2C); 127.8; 129.2; 131.0; 131.1; 133.6; 139.1; 141.6 (д, $J = 26.1$); 141.9 (д, $J = 11.2$); 187.9. ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.14. Найдено, m/z : 433.1435 $[M]^{++}$ $C_{25}H_{24}NO_4P$. Вычислено, m/z : 433.1438.

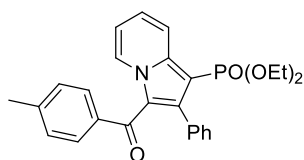


Диэтил 3-бензоил-7-метил-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135b). Зеленые игольчатые кристаллы, 89 мг (32%), $T_{пл}$ 170–172°C. ЯМР 1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (6H, т, $J = 7.1$, $POCH_2CH_3$); 2.45 (3H, с, Ar- $\underline{CH}_3$); 3.66–4.02 (4H, м, $POCH_2CH_3$); 6.84 (1H, дд, $J = 7.3, 1.9$, H-6); 6.92–7.02 (5H, м, H Ph); 7.12 (3H, дт, $J = 9.6, 4.3$, H Ph); 7.33 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph); 8.25 (1H, с, H-8); 9.51 (1H, д, $J = 7.3$, H-5). ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.4$); 21.4; 61.2 (д, $J = 5.1$); 97.7 (д, $J = 218.1$); 117.2; 118.3; 122.3 (д, $J = 13.4$); 126.7; 127.2; 127.3; 127.4; 129.1; 130.7; 131.1; 133.8; 137.9; 139.4; 142.0; 142.3; 142.4; 187.6. ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.56. Найдено, m/z : 447.1590 $[M]^{++}$ $C_{26}H_{26}NO_4P$. Вычислено, m/z : 447.1594.



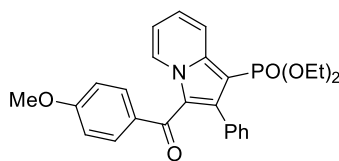
Диэтил 3-(пиридинил-2-карбонил)-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135c). Желтый порошок, 127 мг (47%), $T_{пл}$ 149°C. ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (6H, тд, $J = 7.0, 0.6$, $POCH_2CH_3$); 3.81 (2H, дп, $J = 10.0, 7.2$, $POCH_2CH_3$); 3.96 (2H, дп, $J = 10.0, 7.1$,

POCH₂CH₃); 6.95–7.06 (4H, м, Н Р_y); 7.10 (1H, тд, $J = 7.0, 1.5$, Н-7); 7.12–7.21 (2H, м, Н Ph); 7.33–7.52 (3H, м, Н Ph); 8.14 (1H, дт, $J = 4.8, 1.4$, Н-6); 8.48–8.56 (1H, м, Н-8); 9.81 (1H, ддт, $J = 7.1, 2.1, 1.1$, Н-5). ЯМР ¹³C (101 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 15.6 (д, $J = 7.4$); 29.3; 61.0 (д, $J = 5.1$); 100.0 (д, $J = 217.7$); 114.7; 119.5; 123.1; 124.1; 126.3; 126.7; 126.8; 128.0; 130.5; 133.8 (д, $J = 1.8$); 135.4; 141.7 (д, $J = 26.5$); 143.4 (д, $J = 11.0$); 148.2; 156.2; 185.5. ЯМР ³¹P (122 МГц), δ, м. д.: 14.66. Найдено, m/z : 434.1386 [M]⁺ C₂₄H₂₃N₂O₄P. Вычислено, m/z : 434.1390.



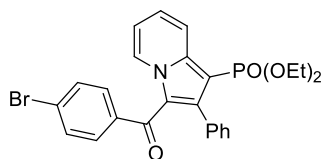
Диэтил 3-[(4-метилфенил)карбонил]-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135d). Бежевый порошок, 83 мг (30%), Т_{пл.} 197–199°C.

ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, т, $J = 7.1$, РОСН₂СН₃); 2.17 (3H, с, Ar-СН₃); 3.77 (2H, дп, $J = 9.9, 7.2$, РОСН₂СН₃); 3.93 (2H, дп, $J = 10.0, 7.1$, РОСН₂СН₃); 6.78 (2H, д, $J = 7.8$, Н-3,5 Ph); 6.91–7.04 (4H, м, Н Ph); 7.12–7.18 (2H, м, Н-2,6 Ph); 7.27 (2H, д, $J = 7.9$, Н Ph, Н-7); 7.31 (1H, ддд, $J = 9.2, 6.7, 1.2$, Н-6); 8.44 (1H, д, $J = 9.0$, Н-8); 9.47 (1H, дд, $J = 7.0, 1.8$, Н-5). ЯМР ¹³C (126 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.4$); 21.3; 61.3 (д, $J = 5.3$); 98.5 (д, $J = 218.2$); 114.3; 119.8; 126.0; 126.8; 127.0; 127.7; 128.0; 129.4; 131.0; 133.7 (д, $J = 1.8$); 136.3; 141.6; 187.7. ЯМР ³¹P (122 МГц), δ, м. д.: 16.08. Найдено, m/z : 447.1589 [M]⁺ C₂₆H₂₆NO₄P. Вычислено, m/z : 447.1594.



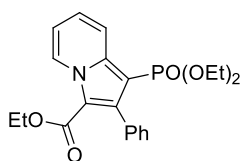
Диэтил-3-[(4-метоксифенил)карбонил]-2-

фенилиндолизинил-1-фосфонат (135e). Зеленые кристаллы, 95 мг (33%), Т_{пл.} 177–179°C. ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, т, $J = 7.1$, РОСН₂СН₃); 3.69 (3H, с, ОСН₃); 3.68–4.03 (4H, м, РОСН₂СН₃); 6.49 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3,5 Ph); 6.95 (1H, т, $J = 7.0$, Н-7); 6.99–7.08 (3H, м, Н Ph); 7.14–7.23 (2H, м, Н Ph); 7.23–7.34 (1H, м, Н-6); 7.39 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2,6 Ph); 8.43 (1H, д, $J = 9.1$, Н-8); 9.37 (1H, д, $J = 7.1$, Н-5). ЯМР ¹³C (126 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.4$); 55.1; 61.3 (д, $J = 5.1$); 98.4 (д, $J = 218.0$); 112.7; 114.1; 119.8; 122.8 (д, $J = 13.4$); 125.7; 126.9; 127.2; 127.5; 131.1; 131.6; 133.8; 140.6 (д, $J = 11.2$); 141.3 (д, $J = 26.2$); 162.0; 186.7. ЯМР ³¹P (122 МГц), δ, м. д.: 15.47. Найдено, m/z : 463.1547 [M]⁺ C₂₆H₂₆NO₅P. Вычислено, m/z : 463.1543.



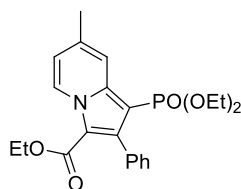
Диэтил-3-[(4-бромфенил)карбонил]-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135f). Коричневый порошок, 22 мг (7%), Т_{пл.} 172–173°C. ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 1.04 (6H, т, $J = 7.1$, РОСН₂СН₃); 3.69–3.84 (2H, м, РОСН₂СН₃); 3.85–4.00 (2H, м, РОСН₂СН₃); 6.97–7.05 (3H, м, Н Ph); 7.05–7.14 (5H, м, Н Ph); 7.18 (2H, д, $J = 8.4$, Н Ph, Н Ar); 7.36 (1H, т, $J = 7.9$, Н-6); 8.46 (1H, д, $J = 9$, Н-8); 9.60 (1H, д, $J = 7.1$, Н-5). ЯМР ¹³C (126 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 15.8 (д, $J = 7.2$); 61.4 (д, $J = 5.2$); 99.5 (д, $J = 218.6$); 114.8; 119.9; 122.4 (д, $J = 13.2$); 125.5; 126.6; 127.0;

127.4; 128.0; 130.5; 131.1; 133.5; 138.1; 141.7 (д, $J = 26.0$); 142.2 (д, $J = 11.0$); 186.5. ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.59. Найдено, m/z : 511.0537 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4\text{P}$. Вычислено, m/z : 511.0543.



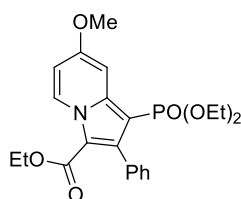
Диэтил 3-карбоксиэтил-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135h).

Темно-зеленые игольчатые кристаллы, 150 мг (60%), $T_{\text{пл.}}$ 78–80°C. ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.08 (6H, т. д, $J = 7.1$, $J = 0.7$, POCH_2CH_3); 3.69–4.17 (6H, м, POCH_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.95 (1H, тд, $J = 7.0$, 1.4, H-7); 7.24–7.28 (1H, м, H-6); 7.28–7.35 (5H, м, H Ph); 8.40 (1H, дд, $J = 9.2$, 1.5, H-8); 9.55 (1H, ддт, $J = 7.2$, 2.2, 1.1, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 13.3; 15.9 (д, $J = 7.4$); 59.7; 61.2 (д, $J = 5.2$); 99.2 (д, $J = 219.0$); 114.1; 119.6; 124.9; 126.7; 127.1; 127.7; 129.6; 135.2; 140.9 (д, $J = 26.6$); 141.2 (д, $J = 11.1$); 161.5. ЯМР ^{31}P (122 МГц), δ , м. д.: 15.02. Найдено, m/z : 401.1385 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, m/z : 401.1387.



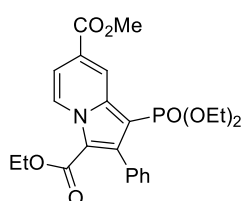
Диэтил 3-карбоксиэтил-7-метил-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135i).

Желтый порошок, 103 мг (40%), $T_{\text{пл.}}$ 145–147°C. ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.82 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.08 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3); 2.41 (3H, с, Ar- CH_3); 3.72–3.83 (2H, м, POCH_2CH_3); 3.91 (2H, ддд, $J = 14.1$, 8.5, 4.9, POCH_2CH_3); 4.00 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.78 (1H, д, $J = 7.3$, H-6); 7.30 (5H, м, H Ph); 8.17 (1H, с, H-8); 9.43 (1H, д, $J = 7.2$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 13.3; 15.9 (д, $J = 7.4$); 21.3; 59.6; 61.1 (д, $J = 5.1$); 97.6 (д, $J = 219.6$); 116.6; 118.0; 126.7; 127.0; 127.1; 129.6; 135.3; 136.2; 141.3 (д, $J = 3.0$); 141.5 (д, $J = 12.5$); 161.6. ЯМР ^{31}P (162 МГц), δ , м. д.: 15.32. Найдено, m/z : 415.1546 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, m/z : 415.1543.



Диэтил 3-карбоксиэтил-7-метокси-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135j).

Присутствие целевого соединения в смеси продуктов было установлено методом спектроскопии ЯМР ^1H . ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.32 (6H, т. д, $J = 7.1$, $J = 1.0$, POCH_2CH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 3.96–4.03 (2H, м, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.15–4.30 (4H, м, POCH_2CH_3); 6.63 (1H, дд, $J = 7.8$, 2.8, H-6); 7.74 (1H, д, $J = 2.8$, H-8); 9.35–9.45 (1H, м, H-5). ЯМР ^{31}P (162 МГц), δ , м. д.: 15.92.

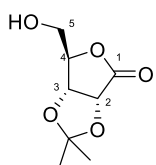


Диэтил 3-карбоксиэтил-7-карбоксиметил-2-фенилиндолизинил-1-фосфонат (135k).

Красный порошок, 57 мг (20%), $T_{\text{пл.}}$ 84–86°C. ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.10 (6H, т, $J = 7.0$, POCH_2CH_3); 3.81 (2H, к, $J = 7.2$, POCH_2CH_3); 3.94 (3H, с,

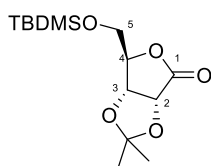
CO₂CH₃); 4.03 (2H, к, $J = 7.1$, POCH₂CH₃); 7.27–7.39 (5H, м, H Ph); 7.51 (1H, д, $J = 7.4$, H-6); 9.07 (1H, с, H-8); 9.55 (1H, д, $J = 7.4$, H-5). ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 13.2; 15.9 (д, $J = 7.2$); 52.4; 60.1; 61.5 (д, $J = 5.3$); 103.3 (д, $J = 217.8$); 113.0; 115.6 (д, $J = 14.3$); 122.1; 125.7; 126.8; 127.2; 127.4; 129.5; 134.5; 139.0 (д, $J = 26.1$); 141.8 (д, $J = 11.0$); 161.2; 165.5. ЯМР ³¹P (162 МГц), δ , м. д.: 13.40. Найдено, m/z : 459.1439 [M]⁺⁺ C₂₃H₂₆NO₇P. Вычислено, m/z : 459.1441.

Синтез соединения 138. В 20 мл ацетона растворили 5 г рибоналактона **137** и прибавили 250 мкл концентрированной серной кислоты. Перемешивали при комнатной температуре 1,5 часа. Прибавили раствор карбоната калия, затем довели pH раствора до нейтрального добавлением твердого K₂CO₃. Неорганические соединения отделили фильтрованием, а растворитель удалили на ротационном испарителе и тщательно высушили. Получили 4.9 г белого порошка.



ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, с, CH₃), 1.44 (3H, с, CH₃), 3.06 (1H, с, OH), 3.77 (1H, дд, $J = 12.3, 1.7$, H-5), 3.96 (1H, дд, $J = 12.3, 2.3$, H-5), 4.61 (1H, т, $J = 1.9$, H-4), 4.76 (1H, д, $J = 5.5$, H-3), 4.81 (1H, д, $J = 5.6$, H-2).

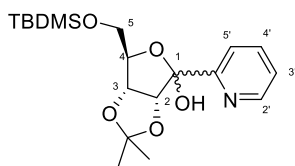
Синтез соединения 139. В 40 мл ДМФА растворили 4 г вещества **138**. Добавили DMAP (520 мг) и триэтиламин (6.5 мл), через 15 минут TBDMSCl (6.9 г) и перемешивали сутки. Добавили 50 мл хлористого метилена и 50 мл воды, отделили органическую фазу, промыли органический слой раствором хлорида аммония и несколько раз водой. Высушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удалили на ротационном испарителе. Получили 4.75 г бесцветной вязкой жидкости.



ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (9H, с, *трет*-бутил-CH₃), 0.88 (6H, с, Si-CH₃), 1.36 (3H, с, CH₃), 1.45 (3H, с, CH₃), 3.77 (1H, дд, $J = 11.4, 1.4$, H-5), 3.86 (1H, дд, $J = 11.3, 2.1$, H-5), 4.58 (1H, т, $J = 1.9$, H-4), 4.65 – 4.73 (2H, м, H-2,3).

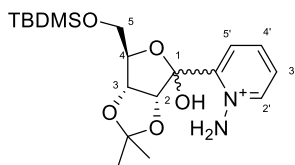
Синтез соединения 140. 2-бромпиридин (4 г) растворили в 80 мл диэтилового эфира, колбу заполнили аргоном и охладили до -78°C. Прибавили BuLi (1.95 г) и перемешивали 30 минут, поддерживая температурный режим. Через капельную воронку прибавили раствор 6.8 г лактона **139** в 40 мл диэтилового эфира и перемешивали еще 30 минут при той же температуре, затем убрали охлаждение и перемешивали 3 часа. В реакционную смесь добавили раствор хлорида аммония, экстрагировали эфиром, сушили над безводным сульфатом натрия, а растворитель удаляли на ротационном испарителе. Продукт выделяли

методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент этилацетат+гексан = 1:5). Получили 3.92 г желтой вязкой жидкости, выход 50%.



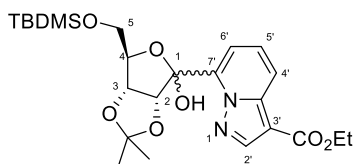
ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.11 (6H, с, Si-CH₃), 0.91 (9H, с, *трет*-бутил-CH₃), 1.25 (3H, с, CH₃), 1.40 (3H, с, CH₃), 3.77 – 3.92 (3H, м, H-5), 4.38 – 4.45 (1H, м, H-4), 4.73 (1H, д, J = 5.7, H-3), 4.91 – 4.95 (1H, м, H-2), 6.03 (1H, с, OH), 7.65 – 7.74 (1H, м, Py-H), 8.57 – 8.61 (1H, м, Py-H-2'). ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 18.33, 24.82, 25.12, 25.76, 25.89, 26.33, 26.41, 63.21, 64.69, 81.33, 82.75, 83.00, 84.17, 86.87, 88.00, 102.47, 105.66, 112.62, 115.25, 120.28, 123.05, 123.13, 123.39, 136.22, 136.68, 147.60, 148.37, 156.45, 159.76.

Синтез соединения 141. Соединение **140** (3.35 г) растворили в 50 мл хлористого метилена и добавили 2.84 г MSH. Перемешивали сутки, затем растворитель удалили на ротационном испарителе. Остаток залили смесью гексан-этилацетат состава 5:1 и наблюдали выпадение светло-бежевого осадка, который отфильтровали. Получили 3.58 г продукта, выход 70%.



ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.12 (6H, с, Si-CH₃), 0.92 (9H, с, *трет*-бутил-CH₃), 1.05 (3H, с, CH₃), 1.22 (3H, с, CH₃), 2.18 (с, 3H), 2.51 (9H, с, Mes-CH₃ + ДМСО), 3.54 (1H, уширенный с, OH), 3.79 (2H, д, J = 7.2, H-5), 4.35 (1H, т, J = 7.1, H-4), 4.95 (1H, д, J = 5.9, H-3), 5.18 (1H, д, J = 5.8, H-2), 6.75 (2H, с, NH₂), 8.03 (1H, т, J = 6.7, Py-H-3'), 8.15 – 8.35 (2H, м, Py-H-4,5), 8.39 (2H, с, Mes-H), 8.87 (1H, д, J = 6.3, Py-H-2'). ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 18.05, 20.28, 22.74, 24.62, 25.81, 63.47, 82.14, 85.28, 85.97, 104.83, 112.22, 126.67, 127.97, 129.82, 135.85, 136.18, 139.21, 139.76, 142.78, 147.89.

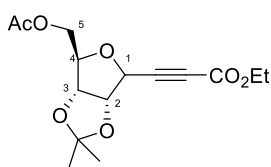
Синтез соединения 142. Модифицированную соль N-аминопиридиния **141** (596 мг) растворяли в 20 мл ДМФА и добавляли 675 мг карбоната калия. Через 15 минут добавили 98 мг этилового эфира пропаргиловой кислоты. Перемешивали сутки, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), несколько раз промывали водой органическую фазу. Сушили над безводным сульфатом натрия, а растворитель удаляли на ротационном испарителе. Вещество выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент этилацетат+гексан = 1:1). Получили 270 мг желтой вязкой жидкости, выход 50%.



ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.11 (6H, д, J = 1.7, Si-CH₃), 0.92 (9H, с, *трет*-бутил-CH₃), 1.14 (3H, с, CH₃), 1.18 (3H, с, CH₃), 1.39 (3H, т, J = 7.1, OCH₂CH₃), 3.84 – 3.92 (2H, м, 2H-5), 4.37 (2H, к, J = 7.1, OCH₂CH₃), 4.41 – 4.49 (1H, м, H-4), 4.95 (1H,

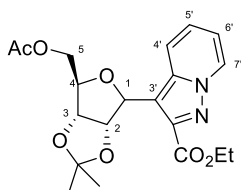
дд, $J = 5.8$, 1.1, H-2), 5.21 (1H, д, $J = 5.8$, H-3), 6.22 (1H, с, OH), 7.34 (1H, дд, $J = 7.2$, 1.5, Py-H-6'), 7.44 (1H, дд, $J = 8.8$, 7.2, Py-H-4'), 8.14 (1H, дд, $J = 8.8$, 1.5, Py-H-5'), 8.41 (1H, с, Py-H-2').

Синтез соединения 151. Соединение **150** (367 мг) растворяли в 20 мл дихлорэтана, через раствор в течение 20 минут пропускали аргон. Затем добавляли 600 мг этилового эфира 2-иодпропаргиловой кислоты и 366 мг металлического индия в виде мелкой стружки. Реактор герметично закрыли резиновой септой, оснащенной аргоновым шариком и перемешивали сутки при температуре 90°C. Растворитель декантировали и удаляли из реакционной смеси на ротационном испарителе. Сухой остаток помещали в хроматографическую колонку с силикагелем (элюент этилацетат+гексан = 1:1) и выделяли продукт. Получили 345 мг желтой жидкости, выход 80%.



ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.31 (3H, с, CH_3), 1.49 (3H, с, CH_3), 2.08 (3H, с, OAc-CH_3), 4.16 – 4.23 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_3 + 2\text{H-5}$), 4.32 (1H, тд, $J = 5.3$, 2.1, H-3), 4.70 (1H, дд, $J = 6.2$, 2.1, H-2), 4.73 – 4.82 (1H, м, H-4), 4.87 (1H, дд, $J = 6.1$, 2.5, H-1).

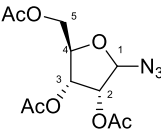
Синтез соединения 152. Тетрафторборат *N*-аминопиридиния (115 мг) растворили в 15 мл ацетонитрила и добавили 405 мг карбоната калия. Через 15 минут добавили раствор алкина **151** (130 мг) в 5 мл ацетонитрила. Перемешивали сутки при комнатной температуре. Ацетонитрил удалили на ротационном испарителе, остаток растворили в этилацетате и несколько раз промыли водой. Растворитель удалили на ротационном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент этилацетат+гексан = 1:1). Получили 180 мг желтой вязкой жидкости, выход 98%.



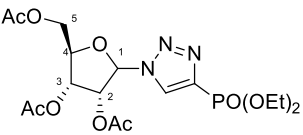
ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, с, CH_3), 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.61 (3H, с, CH_3), 2.04 (3H, с, OAc-CH_3), 4.22 – 4.33 (4H, м, OCH_2CH_3), 4.38 (2H, пд, $J = 6.5$, 3.1, H-5), 4.76 (1H, дд, $J = 6.5$, 4.0, H-4), 5.19 (1H, дд, $J = 6.5$, 3.3, H-3), 5.86 (1H, д, $J = 3.3$, H-1), 6.92 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, H-6'), 7.35 – 7.40 (1H, м, H-4'), 8.11 (1H, дт, $J = 9.0$, 1.3, H-5'), 8.43 (1H, дт, $J = 6.9$, 1.1, H-7'). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.36, 20.81, 25.49, 27.24, 60.04, 64.52, 80.13, 82.54, 83.43, 84.80, 113.85, 114.13, 119.42, 127.33, 128.97, 142.12, 155.07, 163.12, 170.78. Найдено, m/z : 404.1574 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 404.1578.

Синтез соединения 153. Растворили 1 г тетра-ацетилрибозы в 5 мл хлористого метилена, добавили 480 мкл TMS-N_3 , затем 1 – 2 капли SnCl_4 . Перемешивали сутки при комнатной температуре, после чего реакционную смесь выливали в насыщенный раствор соды и

экстрагировали хлористым метиленом, сушили над безводным сульфатом натрия, а растворитель удаляли на ротационном испарителе. Получили 855 мг бесцветной вязкой жидкости, выход 90%.

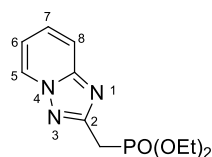
 ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.08 (3H, с, OAc-CH_3), 2.13 (3H, с, OAc-CH_3), 2.14 (3H, с, OAc-CH_3), 4.16 (1H, дд, $J = 12.1, 4.2$, H-5), 4.37 (1H, ддд, $J = 7.2, 4.3, 3.2$, H-4), 4.43 (1H, дд, $J = 12.2, 3.2$, H-5), 5.15 (1H, дд, $J = 4.8, 2.0$, H-2), 5.31 – 5.37 (1H, м, H-3), 5.38 (1H, д, $J = 2.0$, H-1).

Синтез соединения 154. 669 мг соединения **153** и 300 мг алкина **1b** растворили в смеси растворителей (10 мл ДМФА + 500 мкл метанола), добавили 19 мг иодистой меди и перемешивали сутки при температуре 90°C. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, а растворитель удаляли на ротационном испарителе. Получили 383 мг желтой вязкой жидкости, выход 30%.

 ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (6H, тдд, $J = 7.1, 2.8, 0.7$, POCH_2CH_3), 2.12 (3H, с, OAc-CH_3), 2.14 (3H, с, OAc-CH_3), 2.15 (3H, с, OAc-CH_3), 4.09 – 4.16 (1H, м, H-5), 4.18 – 4.30 (5H, м, H-4 + POCH_2CH_3), 4.42 (1H, дд, $J = 12.5, 3.0$, H-5), 5.55 – 5.65 (1H, м, H-2), 5.83 (1H, дд, $J = 5.1, 3.5$, H-3), 6.23 (1H, д, $J = 3.5$, H-1), 8.29 (1H, с, Het-Н). ЯМР ^{31}P (162 МГц), δ , м. д.: 5.81.

Синтез соединения 155. 380 мг соединения **154** обработали метанольным раствором аммиака. Затем высушили от растворителя и аммиака на ротационном испарителе, а сухой остаток поместили в хроматографическую колонку с силикагелем (элюент хлористый метилен+метанол = 20:1) и выделяли продукт.

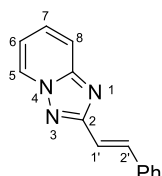
ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.77 (1H, дд, $J = 12.7, 5.1$, H-5), 3.85 – 4.00 (2H, м, POCH_2CH_3), 4.30 (1H, тд, $J = 5.2, 3.2$, H-4), 4.50 (1H, т, $J = 5.3$, H-2), 4.76 (1H, дд, $J = 5.0, 3.8$, H-3), 4.80 (D_2O + OH), 6.25 (1H, д, $J = 3.8$, H-1), 8.45 (1H, с, Het-Н). ЯМР ^{31}P (162 МГц), δ , м. д.: 3.41.



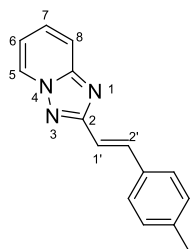
Методика синтеза диэтил ([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метил)фосфоната (157). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 1.54 ммоль тозилата 1,2-диаминопиридиния и 7.7 ммоль K_2CO_3 в 10 мл MeCN, перемешивали в течение 10–15 мин до изменения окраски раствора, затем добавляли 1.4 ммоль галогенэтинилфосфоната **11a** (или **11b**) и оставляли

перемешиваться на 24 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc . Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали на ротационном испарителе. Остаточные следы фосфор-содержащих соединений удаляли вакуумированием при температуре 100°C . Дополнительной очистки целевого продукта не требовалось. Коричневое масло, 300 мг (80%). ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (6H, т, $J = 7.1$, POCH_2CH_3), 3.50 (2H, д, $J = 21.3$, $\text{HetCH}_2\text{POCH}_2\text{CH}_3$), 4.15 (4H, п, $J = 7.5$, POCH_2CH_3), 6.93–6.99 (1H, м, $J = 8.7, 6.9, 1.3$, H-6), 7.45 (1H, ддд, H-7), 7.65 (1H, д, $J = 9.0$, H-8), 8.50 (1H, д, $J = 6.8$, H-5). ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 16.24 (д, $J = 6.0$), 27.46 (д, $J = 139.6$), 62.45 (д, $J = 6.4$), 113.57, 116.09, 128.15, 129.60, 150.99, 158.87 (д, $J = 8.4$). ЯМР ^{31}P (162 МГц), δ , м. д.: 23.44.

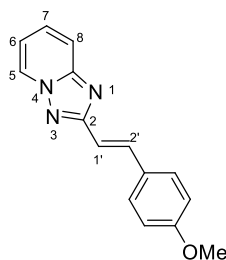
Общая методика синтеза 2-винил-R-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.37 ммоль диэтил ([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метил)фосфоната (100 мг) и 0.56 ммоль NaN в 5 мл сухого ДМФА при температуре 0°C в атмосфере аргона, перемешивали в течение 10–15 мин до изменения окраски раствора, затем добавляли 0.37 ммоль соответствующего карбонильного соединения и оставляли перемешиваться на 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом; выпавший осадок отфильтровывали или центрифугировали, промывали водой и высушивали.



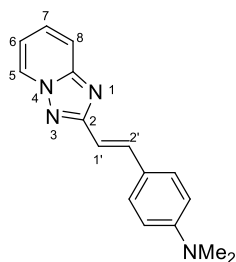
(*E*)-2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158a). Белый порошок, 50 мг (50%), $T_{\text{пл}}$ более 250°C . ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.96 (1H, тд, $J = 6.9, 1.3$, H-6), 7.21 (1H, д, $J = 16.3$, CH , H-2'), 7.27–7.41 (3H, м, H Ph), 7.47 (1H, ддд, $J = 9.0, 7.0, 1.3$, H-7), 7.55–7.63 (2H, м, H Ph), 7.68 (1H, дт, $J = 9.0, 1.2$, H-8), 7.83 (1H, д, $J = 16.3$, CH , H-1'), 8.51 (1H, дт, $J = 6.8, 1.2$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 113.4, 116.0, 117.3, 127.1, 128.0, 128.7, 128.7, 129.7, 135.9, 136.3, 151.2, 163.4. Найдено, m/z : 220.0867 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 221.0948.



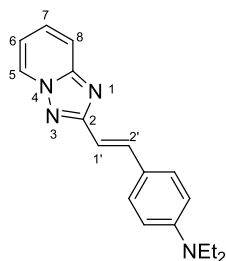
(*E*)-2-(2-(*para*-метилфенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158b). Белый порошок, 50 мг (55%), $T_{\text{пл}}$ более 250°C . ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, Ph-CH_3), 6.94 (1H, тд, $J = 6.9, 1.3$, H-6), 7.09–7.21 (3H, м, CH , H-2' + H Ph), 7.41–7.51 (3H, м, H Ph + H-7), 7.66 (1H, д, $J = 8.9$, H-8), 7.79 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-1'), 8.50 (1H, д, $J = 6.8$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.39, 113.42, 116.05, 116.48, 127.18, 128.15, 129.53, 129.70, 133.38, 136.50, 138.97, 151.33, 163.82. Найдено, m/z : 234.1023 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 235.1104.



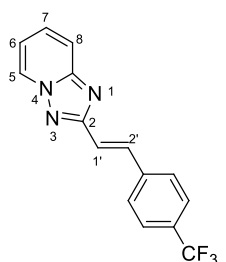
(E)-2-(2-(*para*-метоксифенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158c). Белый порошок, 50 мг (55%), $T_{пл.}$ более 250°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 3.81 (3H, с, OCH_3), 6.86 – 6.96 (3H, м, H Ph + H-6), 7.06 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-2'), 7.45 (1H, м, H Ph), 7.49 – 7.56 (2H, м, H Ph + H-7), 7.65 (1H, д, $J = 8.9$, H-8), 7.77 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-1'), 8.49 (1H, д, $J = 6.8$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 55.21, 113.24, 114.08, 114.99, 115.81, 127.97, 128.48, 128.72, 129.57, 135.95, 151.14, 160.06, 163.76. Найдено, m/z : 250.0972 $[M]^{+*}$ $C_{15}H_{13}ON_3$. Вычислено, m/z : 251.1053.



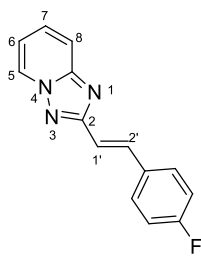
(E)-2-(2-(*para*-диметиламинофенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158d). Желтый порошок, 20 мг (45%), $T_{пл.}$ более 250°C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.98 (6H, с, NCH_3), 6.61 – 6.74 (2H, м, H Ph + H-6), 6.91 (1H, тд, $J = 6.8$, 1.3, H-7), 6.99 (1H, д, $J = 16.1$, CH , H-2'), 7.38 – 7.55 (3H, м, H Ph), 7.64 (1H, д, $J = 8.9$, H-8), 7.75 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-1'), 8.48 (1H, д, $J = 6.9$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 40.19, 111.38, 111.99, 112.33, 112.99, 113.15, 113.93, 115.61, 116.08, 124.07, 127.89 (д, $J = 5.1$), 128.38, 129.00, 129.40, 131.33, 136.63, 136.78. Найдено, m/z : 263.1294 $[M]^{+*}$ $C_{16}H_{16}N_4$. Вычислено, m/z : 264.1370.



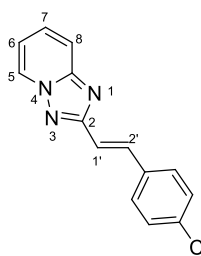
(E)-2-(2-(*para*-диэтиламинофенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158e). Бледно-желтый порошок, 100 мг (93%), $T_{пл.}$ более 250°C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, т, $J = 7.0$, NCH_2CH_3), 3.37 (4H, к, $J = 7.1$, NCH_2CH_3), 6.59 – 6.73 (2H, м, H-6 + H Ph), 6.86 – 7.02 (2H, м, $J = 16.3$, CH , H-2' + H-7), 7.38 – 7.52 (3H, м, H Ph), 7.64 (1H, дт, $J = 8.9$, 1.2, H-8), 7.74 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-1'), 8.48 (1H, дт, $J = 6.8$, 1.1, H-5). ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 12.47, 44.27, 111.24, 111.65, 112.90, 115.59, 123.07, 127.84, 128.68, 129.32, 136.73, 148.07, 151.18, 164.50. Найдено, m/z : 292.1681 $[M]^{+*}$ $C_{18}H_{20}N_4$. Вычислено, m/z : 292.1683.



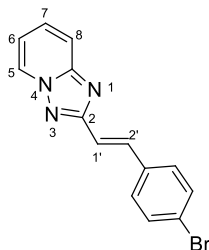
(E)-2-(2-(*para*-трифторметилфенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158g). Белый порошок, 105 мг (98%), $T_{пл.}$ более 250°C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 6.99 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.3, H-6), 7.28 (1H, д, $J = 16.4$, CH , H-2'), 7.50 (1H, ддд, $J = 9.0$, 6.9, 1.3, H-7), 7.59 – 7.74 (4H, м, H Ph), 7.83 (1H, д, $J = 16.3$, CH , H-1'), 8.53 (1H, дт, $J = 6.8$, 1.2, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 113.69, 116.11, 119.86, 125.63 (к, $J = 3.8$), 127.17, 128.11, 129.89, 130.19 (д, $J = 32.4$ Hz), 134.63, 139.34, 151.18, 162.82. ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$) δ 99.13. Найдено, m/z : 288.0740 $[M]^{+*}$ $C_{15}H_9N_3F_3$. Вычислено, m/z : 289.0821.



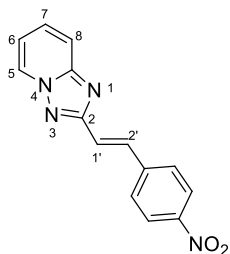
(E)-2-(2-(пара-фторфенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158h). Очищен методом колоночной хроматографии на SiO₂, элюент: гексан + EtOAc (2:1). Белый порошок, 10 мг (11%), Т_{пл.} более 250°C. ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 6.97 (1H, тд, J = 6.9, 1.3, H-6), 7.02 – 7.16 (3H, м, H Ph, CH, H-2'), 7.49 (1H, ддд, J = 9.0, 6.9, 1.3, H-7), 7.53 – 7.60 (2H, м, H Ph), 7.68 (1H, дт, J = 9.0, 1.2, H-8), 7.79 (1H, д, J = 16.3, CH, H-1'), 8.52 (1H, дт, J = 6.9, 1.1, H-5). ЯМР ¹³C (126 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 113.40, 115.64, 115.82, 116.04, 117.21, 117.23, 128.08, 128.76 (д, J = 8.2), 129.65, 132.27, 132.29, 135.14, 151.25, 161.97, 163.42, 163.95. ЯМР ¹⁹F (282 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 49.56 (ддд, J = 14.0, J = 8.6, J = 5.2). Найдено, m/z: 238.0777 [M]⁺⁺ C₁₄H₉N₃F. Вычислено, m/z: 239.0853.



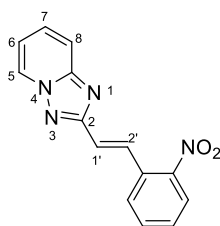
(E)-2-(2-(пара-хлорфенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158i). Белый порошок, 38 мг (40%), Т_{пл.} более 250°C. ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 6.98 (1H, тд, J = 6.8, 1.3, H-6), 7.18 (1H, д, J = 16.2, CH, H-2'), 7.32 – 7.37 (2H, м, H Ph), 7.47 – 7.54 (3H, м, H Ph, H-7), 7.69 (1H, дт, J = 8.9, 1.1, H-8), 7.77 (1H, д, J = 16.2, CH, H-1'), 8.52 (1H, дт, J = 6.8, 1.2, H-5). ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 113.49, 116.07, 118.05, 128.10, 128.26, 128.92, 129.72, 134.42, 134.54, 135.00, 151.25, 163.26.



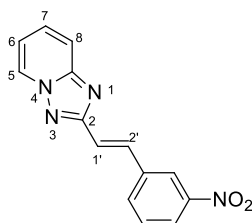
(E)-2-(2-(пара-бромфенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158j). Белый порошок, 78 мг (70%), Т_{пл.} более 250°C. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 6.98 (1H, тд, J = 6.9, J = 1.2, H-6), 7.19 (1H, д, J = 16.3, CH, H-2'), 7.42 – 7.53 (5H, м, H Ph + H-7), 7.69 (1H, д, J = 9.0, H-8), 7.75 (1H, д, J = 16.2, CH, H-1'), 8.52 (1H, д, J = 6.8, H-5). ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 113.52, 116.07, 118.13, 122.66, 128.10, 128.53, 129.75, 131.87, 134.94, 135.04, 151.23, 163.21. Найдено, m/z: 297.9975 [M]⁺⁺ C₁₄H₉N₃Br. Вычислено, m/z: 299.0053.



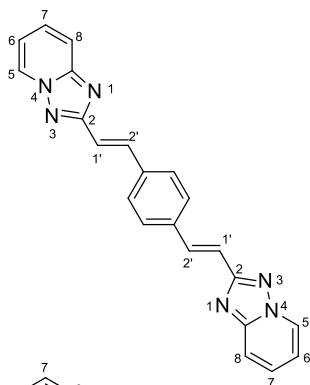
(E)-2-(2-(пара-нитрофенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158l) Бледно-желтый порошок, 59 мг (65%), Т_{пл.} более 250°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.21 (1H, т, J = 6.9, H-6), 7.59 (1H, д, J = 16.3 Hz, CH, H-2'), 7.65 – 7.74 (1H, м, H-7), 7.83 (1H, д, J = 9.0, H-8), 7.89 (1H, д, J = 16.2, CH, H-1'), 8.05 (2H, д, J = 8.6, H Ph), 8.26 (2H, д, J = 8.6, H Ph), 8.95 (1H, д, J = 6.8, H-5).



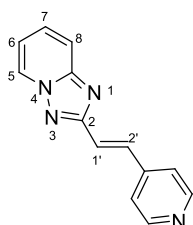
(E)-2-(2-(*орто*-нитрофенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158m). Бледно-желтый порошок, 44 мг (45%), $T_{пл.} = 173.1^{\circ}\text{C}$ с последующим разложением. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.99 (1H, т, $J = 6.9$, H-6), 7.18 (1H, д, $J = 16.0$, CH , H-2'), 7.41 – 7.54 (2H, м, H Ph + H-7), 7.63 (1H, т, $J = 7.6$, H Ph), 7.71 (1H, д, $J = 9.0$, H-8), 7.78 (1H, д, $J = 7.8$, H Ph), 7.98 (1H, д, $J = 8.2$, H Ph), 8.25 (1H, д, $J = 16.0$, CH , H-1'), 8.53 (1H, д, $J = 6.8$, H-5). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 113.70, 116.39, 122.66, 124.68, 128.14, 128.44, 128.90, 129.69, 131.22, 131.83, 133.11, 148.23, 151.29, 162.60. Найдено, m/z : 266.0803 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 266.0798.



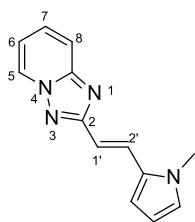
(E)-2-(2-(*мета*-нитрофенил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (158n). Белый порошок, 42 мг (45%), $T_{пл.}$ более 250°C . ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.20 (1H, тд, $J = 6.8, 1.3$, H-6), 7.56 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-2'), 7.65 – 7.75 (2H, м, H Ph), 7.81 (1H, дт, $J = 9.0, 1.2$ Hz, H Ph), 7.89 (1H, д, $J = 16.3$, CH , H-1'), 8.19 (1H, дт, $J = 8.2, 1.6$, H-7), 8.25 (1H, д, $J = 7.0$, H-8), 8.56 (1H, т, $J = 1.9$, H Ph), 8.93 (1H, дт, $J = 6.8, 1.1$, H-5). ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 114.45, 115.80, 121.06, 121.89, 123.27, 129.10, 130.40, 130.85, 133.38, 133.53, 137.75, 148.50, 150.81, 162.25.



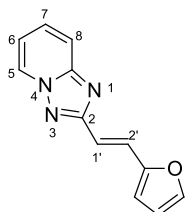
1,4-бис((E)-2-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2)винил)бензол (158o). Бежевый порошок, 60 мг (45%), $T_{пл.}$ более 250°C . ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.20 (2H, т, $J = 6.7$, H-6), 7.53 (2H, д, $J = 16.3$, CH , H-2'), 7.68 (2H, т, $J = 7.7$, H-7), 7.75 – 7.89 (4H, м, CH , H-1' + H Ph), 7.91 – 8.03 (6H, м, H Ph), 8.93 (2H, д, $J = 6.8$, H-5).



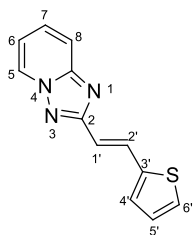
(E)-2-(2-(пиридинил-4')винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (159a). Белый порошок, 35 мг (43%), $T_{пл.}$ более 250°C . ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.98 (1H, тд, $J = 6.9, J = 1.3$, H-6), 7.36 (1H, д, $J = 16.2$, CH , H-2'), 7.38 – 7.40 (1H, м, Py-H), 7.48 (1H, ддд, $J = 8.7, 7.0, 1.3$, H-7), 7.64 – 7.74 (2H, м, CH , H-1', H-8), 8.50 (1H, дт, $J = 6.8, 1.1$, H-5), 8.57 – 8.60 (2H, м, Py-H). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 113.77, 116.20, 121.10, 121.97, 128.12, 129.88, 133.45, 143.15, 150.23, 151.17, 162.39. Найдено, m/z : 221.0818 $[\text{M}]^{+}$ $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 222.0900.



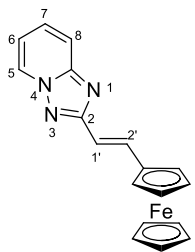
(E)-2-(2-(N-метилпирролил-2)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (159d). Бледно-желтый порошок, 30 мг (48%), $T_{\text{пл.}}$ более 250°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, NCH_3), 6.13 – 6.20 (1H, м, пиррол-Н), 6.61 – 6.71 (2H, м, пиррол-Н + Н-6), 6.89 – 6.97 (2H, м, CH , Н-2' + пиррол-Н), 7.45 (1H, ддд, $J = 9.0, 7.0, 1.3$, Н-7), 7.65 (1H, дт, $J = 9.0, 1.2$, Н-8), 7.69 (1H, д, $J = 16.0$, CH , Н-1'), 8.48 (1H, дт, $J = 6.8, 1.2$, Н-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 34.35, 108.60, 108.90, 113.08, 113.39, 115.62, 124.28, 124.92, 127.91, 129.51, 130.72, 151.17, 164.06. Найдено, m/z : 223.0976 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 224.1057.



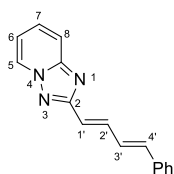
(E)-2-(2-(фуранил-2)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (159e). Красные игольчатые кристаллы, 53 мг (68%), $T_{\text{пл.}}$ более 250°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.40 – 6.52 (2H, м, фуран), 6.92 – 6.99 (1H, м, Н-6), 7.09 (1H, д, $J = 16.1$, CH , Н-2'), 7.44 – 7.51 (2H, м, фуран + Н-7), 7.59 (1H, д, $J = 16.1$, CH , Н-1'), 7.66 (1H, м, Н-8), 8.51 (1H, д, $J = 6.8$, Н-5). ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 111.38, 111.78, 113.28, 115.50, 115.92, 123.64, 128.03, 129.57, 143.25, 151.22, 152.13, 163.41.



(E)-2-(2-(тиофенил-2)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (159f). Желтый порошок, 40 мг (44%), $T_{\text{пл.}}$ более 250°C. ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.88 – 7.05 (3H, м, CH , Н-2' + Н-6 + Н-4'), 7.13 – 7.29 (1H, м, Н-7), 7.26 (1H, д, $J = 5.0$, Н-6'), 7.45 (1H, т, $J = 8.0$, Н-5'), 7.64 (1H, д, $J = 9.0$, Н-8), 7.92 (1H, д, $J = 16.0$, CH , Н-1'), 8.48 (1H, д, $J = 6.8$, Н-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 113.32, 115.86, 116.56, 126.07, 127.67, 127.99, 128.19, 129.18, 129.62, 141.32, 151.14, 163.16. Найдено, m/z : 226.0435 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 227.0512.



(E)-2-(2-(ферроценил)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (159g). Очищен методом колоночной хроматографии на SiO_2 . элюент: CHCl_3 + EtOH (200:1). Оранжевый порошок, 25 мг (20%), $T_{\text{пл.}}$ более 250°C. ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.14 (5H, с, незамещенное кольцо ферроцена), 4.33 (2H, т, $J = 1.8$, замещенное кольцо ферроцена), 4.53 (2H, т, $J = 1.8$, замещенное кольцо ферроцена), 6.80 (1H, д, $J = 16.1$, CH , Н-2'), 6.94 (1H, тд, $J = 6.9, 1.3$, Н-6), 7.46 (1H, ддд, $J = 9.0, 6.9, 1.3$, Н-7), 7.60 – 7.68 (2H, м, CH , Н-1' + Н-8), 8.49 (1H, дт, $J = 6.8, 1.1$, Н-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 67.5, 69.3, 69.7, 81.1, 113.1, 114.4, 115.7, 127.9, 129.5, 136.1, 151.2, 163.9. Найдено, m/z : 329.0603 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Fe}$. Вычислено, m/z : 330.0688.



2-((1E,3E)-4-фенилбута-1,3-диенил-1)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

(159h). Бежевый порошок, 70 мг (73%), $T_{пл}$ более 250°C. ЯМР 1H (300 МГц),

δ , м. д. (J , Гц): 6.76 (1H, д, $J = 15.6$, $\underline{CH}$, H-4'), 6.81 (1H, д, $J = 15.6$, $\underline{CH}$, H-1'),

6.95 (1H, тд, $J = 6.9, 1.3$, H-6), 7.01 (1H, ддд, $J = 15.4, 10.9, 0.8$, $\underline{CH}$, H-3'), 7.22

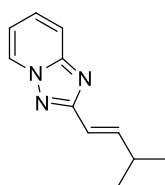
– 7.27 (1H, м, H-7), 7.30 – 7.35 (2H, м, H Ph), 7.43 – 7.49 (3H, м, H Ph), 7.61 (1H, ддд, $J = 15.5,$

10.9, 0.7, $\underline{CH}$, H-2'), 7.66 (1H, дт, $J = 8.9, 1.2$, H-8), 8.49 (1H, дт, $J = 6.8, 1.2$, H-5).

ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 113.34, 115.92, 120.86, 126.68, 127.88, 127.98,

128.09, 128.57, 129.57, 136.22, 136.60, 136.75, 151.18, 163.45. Найдено, m/z : 246.1028 $[M]^+$

$C_{16}H_{13}N_3$. Вычислено, m/z : 247.1104. 3.93 – 3.80 (м, 2H), 2.59 – 2.50 (м, 1H)



(E)-2-(3-метилбут-1-ен-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин +

(Z)-2-(3-метилбут-1-ен-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин^a

(159i). ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (6H, д, $J =$

6.6, изопропил- $\underline{CH}_3$), 1.12 (6H, д, $J = 6.7$, изопропил- $\underline{CH}_3$), 5.88

(dd, $J = 11.7, 9.9$ Hz, $\underline{CH}$, H-2^a), 2.59 – 2.50 (1H, м, изопропил- $\underline{CH}$), 3.93 – 3.80 (1H, м,

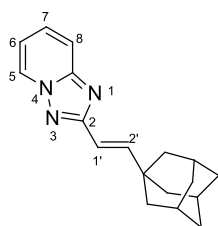
изопропил- $\underline{CH}$), 6.34 (1H, дд, $J = 11.7, 0.9$, $\underline{CH}$, H-1^a), 6.48 (1H, дд, $J = 16.0, 1.5$, $\underline{CH}$, H-2'),

6.93 (2H, тдд, $J = 6.9, 3.8, 1.3$, H-6 + 6'), 6.98 (1H, дд, $J = 16.0, 6.7$, $\underline{CH}$, H-1'), 7.44 (2H, м, H-

7 + 7'), 7.63 (1H, дт, $J = 9.0, 1.2$, H-8'), 7.66 (1H, дт, $J = 8.9, 1.2$, H-8), 8.47 (1H, дт, $J = 6.8,$

1.2, H-5^a), 8.50 (1H, дт, $J = 6.8, 1.2$, H-5). Масс-спектр: $m/z = 187$, время выхода 18,4 минуты;

$m/z = 187$, время выхода 24,3 минуты.



(E)-2-(2-(адамантил-1)винил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (159j).

Белый порошок, 42 мг (45%). ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц):

1.64 – 1.77 (15H, м, адамантан), 6.39 (1H, д, $J = 16.2$, $\underline{CH}$, H-2'), 6.89 (1H,

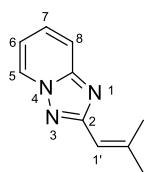
д, $J = 16.2$, $\underline{CH}$, H-1'), 6.93 (1H, тд, $J = 6.9, 1.3$, H-6), 7.45 (1H, ддд, $J = 8.5,$

6.9, 1.3, H-7), 7.63 (1H, дт, $J = 8.9, 1.1$, H-8), 8.47 (1H, дд, $J = 6.8, 1.2$, H-5).

ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 28.03, 36.52, 41.34, 113.02, 114.45, 115.74, 127.87,

129.35, 150.27, 150.98, 163.98. Найдено, m/z : 278.1651 $[M]^+$ $C_{18}H_{21}N_3$. Вычислено, m/z :

279.1730.



(E)-2-(2-метилпроп-1-енил-1)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (159k).

Очищен возгонкой. Бесцветные игольчатые кристаллы, 20 мг (31%). ЯМР 1H

(300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (3H, д, $J = 1.4$, $\underline{CH}_3$ - $\underline{CH}$), 2.31 (3H, д, J

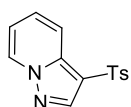
$= 1.4$, $\underline{CH}_3$ - $\underline{CH}$), 6.34 (1H, п, $J = 1.4$, $\underline{CH}$), 6.92 (1H, тд, $J = 6.9, 1.3$, H-6), 7.43

(1H, ддд, $J = 8.6, 6.9, 1.3$, H-7), 7.65 (1H, дт, $J = 9.0, 1.2$, H-8), 8.49 (1H, дт, $J = 6.8, 1.2$, H-5).

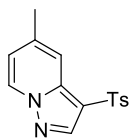
ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 20.37, 27.30, 113.01, 114.79, 115.90, 127.85, 128.99, 145.40, 150.56, 163.68.

Общая методика синтеза 1-тозиллиндолизинов. Метод А. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавили раствор 73 мг соответствующей соли пиридиния (0.4 ммоль) или соли Крёнке (1.2 ммоль) в ацетонитриле и 5 мольных эквивалента K_2CO_3 . После того как смесь приобрела цвет, добавляли 100 мг (0.4 ммоль) триметилсилилтозилацетилена. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и после того, как ТСХ показала полное превращение ацетилена, смесь разбавляли водой и экстрагировали хлористым метилом 3×5 мл, высушивали над Na_2SO_4 , растворитель удаляли на ротационном испарителе. Выделенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент (1:1 гексан+этилацетат).

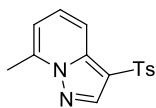
Метод Б. В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавили раствор 73 мг соответствующей соли пиридиния (0.4 ммоль) в ацетонитриле 275 мг (2 ммоль) K_2CO_3 . После того как смесь приобрела цвет, добавляли 100 мг (0.4 ммоль) триметилсилилтозилацетилена. Реакционную смесь перемешивали 30 минут и после того, как ТСХ показала полное превращение ацетилена, смесь разбавляли водой и экстрагировали хлористым метилом 3×5 мл, высушивали над Na_2SO_4 , растворитель удаляли на ротационном испарителе. Выделенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент (1:1 гексан+этилацетат).



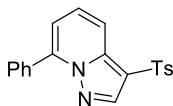
3-Тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160a). Получен по методу Б. Бежевый порошок, 63 мг (55%), Тпл. __. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, Ts- CH_3), 6.98 (td, $J = 6.9, 1.4$, H-6), 7.26 (2H, д, $J = 8.8$, Ts- H), 7.39 – 7.48 (1H, м, H-5), 7.81 – 7.91 (2H, м, Ts- H), 8.04 (1H, дт, $J = 8.9, 1.3$, H-4), 8.29 (1H, с, H-2), 8.49 (1H, дд, $J = 7.2, 1.1$, H-7). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.41, 114.53, 115.89, 123.34, 126.09, 126.43, 128.51, 129.05, 129.73, 130.53, 134.01, 136.96, 140.26, 141.53, 143.70.



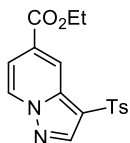
5-Метил-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160b). Получен по методу Б. Бежевый порошок, 63 мг (55%). ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, Ts- CH_3), 2.44 (3H, д, $J = 1.1$, Ar- CH_3), 7.25 (2H, дт, $J = 8.0, 0.7$, Ts- H), 7.78 (1H, дп, $J = 2.1, 1.1$, H-4), 7.82 – 7.87 (2H, м, Ts- H), 8.23 (1H, с, H-2), 8.34 (1H, дд, $J = 7.1, 0.9$, H-7). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.40, 21.44, 110.58, 115.69, 116.78, 126.28, 128.56, 129.66, 138.89, 139.68, 140.55, 143.08, 143.45. Найдено, m/z : 286.0773 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 286.0771.



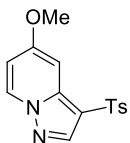
2-Метил-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160с). Получен по методу Б. Бежевый порошок, 63 мг (55%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, Ts-CH $_3$), 2.74 (3H, с, Ar-CH $_3$), 6.84 (1H, д, $J = 7.0$, H-6), 7.24 (2H, д, $J = 8.2$, Ts-H), 7.37 (1H, дд, $J = 8.9$, 7.0, H-5), 7.79 – 7.89 (2H, м, Ts-H), 7.93 (1H, д, $J = 8.9$, H-4), 8.34 (1H, с, H-2). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.40, 21.44, 110.56, 115.68, 116.78, 126.27, 128.55, 129.65, 138.88, 139.68, 140.53, 143.06, 143.45. Найдено, m/z : 286.0772 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 286.0771.



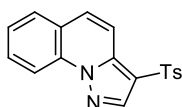
2-Фенил-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160d). Получен по методу Б. Бежевый порошок, 63 мг (55%), $T_{\text{пл}}$ 207 – 209°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, Ts-CH $_3$), 7.02 (1H, дд, $J = 7.2$, 1.4, H-6), 7.27 (2H, д, $J = 8.2$, Ts-H), 7.47 – 7.54 (4H, м, H Ph + H-5), 7.74 – 7.79 (2H, м, H Ph), 7.85 – 7.92 (3H, м, Ts-H + H-5), 8.05 (1H, дд, $J = 8.9$, 1.4, H-4), 8.32 (1H, с, H-2). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.16, 114.66, 115.71, 126.18, 126.59, 127.96, 128.23, 128.42, 128.93, 129.45, 129.77, 139.42, 140.26, 141.50, 142.23, 143.31. Найдено, m/z : 348.0925 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 348.0927.



Этил 3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-карбоксилат (160е). Получен по методу Б. Бежевый порошок, 63 мг (46%), $T_{\text{пл}}$ 131°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, COCH $_2$ CH $_3$), 2.36 (3H, с, Ts-CH $_3$), 4.44 (2H, к, $J = 7.2$, COCH $_2$ CH $_3$), 7.27 (2H, д, $J = 8.0$, Ts-H), 7.55 (1H, дд, $J = 7.2$, 1.9, H-5), 7.88 (2H, д, $J = 8.2$, Ts-H), 8.34 (1H, с, H-2), 8.51 (1H, дд, $J = 7.2$, 1.0, H-7), 8.71 (1H, с, H-4). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.17, 21.44, 62.12, 76.64, 76.90, 77.15, 113.52, 115.07, 119.43, 126.56, 129.23, 129.76, 129.85, 137.76, 139.86, 143.71, 144.01, 163.93. Найдено, m/z : 344.0824 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 344.0826.

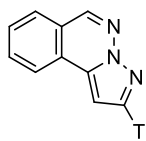


5-Метокси-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160f). Получен по методу А. Бордовый порошок, 22 мг (18%), $T_{\text{пл}}$ 169 – 171°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, Ts-CH $_3$), 3.92 (3H, с, OCH $_3$), 6.62 (1H, дд, $J = 7.6$, 2.8, H-6), 7.25 (3H, м, Ts-H + H-4), 7.83 (2H, д, $J = 8.2$, Ts-H), 8.16 (1H, с, H-2), 8.27 (1H, д, $J = 7.6$, H-7). Найдено, m/z : 302.0721 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 302.0720.

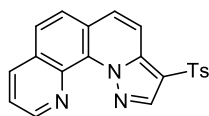


3-Тозилпиразоло[1,5-*a*]хинолин (160g). Получен по методу Б. Коричневый порошок, 21 мг (16%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, Ts-CH $_3$), 7.26 (2H, д, $J = 7.9$, Ts-H), 7.54 (1H, т, $J = 7.6$, H-8), 7.73 (2H, д, $J = 8.7$, H-7,8), 7.83 (1H, д, $J = 8.0$, H-5), 7.88 (2H, д, $J = 8.0$, Ts-H), 7.97 (1H, д, $J = 9.4$, H-4), 8.34 (1H, с, H-2), 8.56 (1H, д, $J = 8.5$, H-9). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.41, 76.63, 76.89, 77.14,

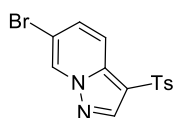
114.53, 114.83, 115.89, 123.34, 126.09, 126.43, 128.51, 129.05, 129.73, 130.53, 134.01, 136.96, 140.26, 141.53, 143.70. Найдено, m/z : 322.0770 $[M]^{+}$ $C_{18}H_{14}O_2N_2S$. Вычислено, m/z : 322.0771.



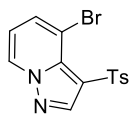
3-Тозилпиразоло[5,1-*a*]фталазин (160h). Получен по методу Б. Коричневый порошок, 30 мг (25%), $T_{пл}$ 345°C. ЯМР 1H (400 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, Ts-CH $_3$), 7.34 – 7.42 (3H, м, Ts-H + H-7), 7.96 (3H, dd, J =8.2, 1.7, Ts-H + H-5), 8.09 (1H, ддд, J = 8.4, 7.3, 1.3, H-6), 8.49 (1H, с, H-8), 9.03 (1H, с, H-3), 9.11 – 9.20 (1H, м, H-4). ЯМР ^{13}C (101 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 21.35, 124.00, 126.03, 126.78, 127.86, 129.70, 130.81, 134.51, 145.23, 147.69.



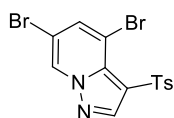
3-Тозилпиразоло[1,5-*a*][1,10]фенантролин (160i). Получен по методу А. Бордовый порошок, 79 мг (53%), $T_{пл}$ 240°C. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, Ts-CH $_3$), 7.41 (2H, д, J = 8.1, Ts-H), 7.83 (1H, дд, J = 8.2, 4.2, H-5), 7.97 (2H, д, J = 8.3, Ts-H), 8.18 (2H, к, J = 8.6, H-6, 7), 8.25 – 8.36 (2H, м, H-8, 9), 8.61 (1H, дд, J = 8.2, 1.9, H-4), 8.85 (1H, с, H-2), 9.26 (1H, дд, J = 4.2, 1.8, H-10). ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 21.41, 76.63, 76.89, 77.14, 114.53, 114.83, 115.89, 123.34, 126.09, 126.43, 128.51, 129.05, 129.73, 130.53, 134.01, 136.96, 140.26, 141.53, 143.70. Найдено, m/z : 373.0878 $[M]^{+}$ $C_{22}H_{16}O_2N_3S$. Вычислено, m/z : 373.0880.



6-Бromo-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160j). Получен по методу Б. Коричневый порошок, 21 мг (30%), $T_{пл}$ 140 – 142°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, Ts-CH $_3$), 7.25 – 7.28 (2H, м, Ts-H), 7.50 (1H, дд, J = 9.4, 1.7, H-5), 7.81 – 7.86 (2H, м, Ts-H), 7.95 (1H, дд, J = 9.4, 0.9, H-4), 8.25 (1H, с, H-2), 8.64 (1H, дд, J = 1.7, 0.9, H-7). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 21.44, 108.92, 113.18, 117.76, 126.43, 129.65, 129.71, 129.81, 131.39, 137.22, 140.02, 143.10, 143.93. Найдено, m/z : 349.971 $[M]^{+}$ $C_{14}H_{11}O_2N_2BrS$. Вычислено, m/z : 349.9719.

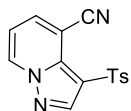


4-Бromo-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160j'). Получен по методу Б. Бежевый порошок, 21 мг (30%), $T_{пл}$ 154 – 156°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, Ts-CH $_3$), 6.85 (1H, т, J = 7.2, H-6), 7.25 – 7.29 (2H, м, Ts-H), 7.61 (1H, дд, J = 7.5, 1.0, H-8), 7.77 – 7.87 (2H, м, Ts-H), 8.54 (1H, дд, J = 6.9, 1.0, H-7), 8.58 (1H, с, H-2). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 21.47, 110.76, 113.88, 114.24, 127.50, 129.05, 129.37, 132.26, 136.96, 140.28, 143.55, 146.56. Найдено, m/z : 349.9715 $[M]^{+}$ $C_{14}H_{11}O_2N_2BrS$. Вычислено, m/z : 349.9719.

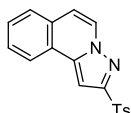


4,6-Дибromo-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160k). Получен по методу Б. Коричневый порошок, 20 мг (23%), $T_{пл}$ 193 – 195°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, Ts-CH $_3$), 7.25 – 7.28 (2H, м, Ts-H), 7.70 (1H,

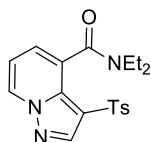
д, $J = 1.6$, H-5), 7.76 – 7.81 (2H, м, Ts-H), 8.52 (1H, с, H-2), 8.67 (1H, д, $J = 1.5$, H-7). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.48, 107.90, 111.01, 114.95, 127.52, 129.26, 129.44, 134.85, 135.66, 139.90, 143.80, 146.71. Найдено, m/z : 427.8825 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 427.8824.



4-Циано-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (160l). Получен по методу Б. Желтый порошок, 14 мг (24%), $T_{\text{пл.}}$ 184 – 186°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, Ts-CH₃), 7.08 (1H, т, $J = 7.2$, H-6), 7.30 (2H, д, $J = 8.1$, Ts-H), 7.86 (1H, дд, $J = 7.3$, 1.1, H-5), 8.00 (2H, д, $J = 8.2$, Ts-H), 8.60 (1H, с, H-2), 8.73 (1H, дд, $J = 7.0$, 1.1, H-7). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.47, 103.26, 113.14, 114.59, 127.93, 129.71, 133.98, 136.86, 139.01, 144.10, 146.06. Найдено, m/z : 297.0566 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 297.0567.

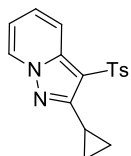


2-Тозилпиразоло[5,1-*a*]изохинолин (160m). Получен по методу Б. Белый порошок, 16 мг (50%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, Ts-CH₃), 7.20 (1H, д, $J = 7.3$, H-8), 7.24 (2H, д, $J = 8.1$, Ts-H), 7.64 (2H, ддд, $J = 6.6$, 4.2, 1.9, H-5, 6), 7.75 (1H, дд, $J = 7.3$, 2.0, H-7), 7.83 – 7.91 (2H, м, Ts-H), 8.27 (1H, д, $J = 7.3$, H-4), 8.45 (1H, с, H-3), 9.05 – 9.13 (1H, м, H-9). ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.39, 115.22, 122.96, 126.27, 126.92, 127.03, 127.32, 128.59, 129.66, 129.67, 130.38, 135.90, 139.51, 143.85, 144.43.



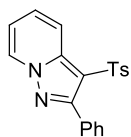
***N,N*-диэтил-3-тозилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-карбоксамид (160n).**

Получен по методу Б. Желтое масло, 18 мг (25%), $T_{\text{пл.}}$ __. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.06 – 1.29 (6H, м, NCH_2CH_3), 2.36 (3H, с, Ts-CH₃), 3.15 – 3.63 (4H, м, NCH_2CH_3), 7.20 – 7.30 (2H, м, Ts-H), 7.44 (1H, дд, $J = 9.1$, 1.5, H-5), 7.80 – 7.87 (2H, м, Ts-H), 8.06 (1H, дд, $J = 9.1$, 1.0 Hz, H-6), 8.32 (1H, с, H-2), 8.56 (1H, т, $J = 1.2$, H-7). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.40, 113.02, 117.29, 124.42, 126.41, 126.74, 127.14, 127.83, 129.26, 129.78, 138.38, 140.13, 143.73, 143.86, 166.32. Найдено, m/z : 370.1221 $[\text{M}]^{+*}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 371.1298.



3-Тозил-2-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (162a). Получен по методу А (растворитель – ТГФ). Бежевый порошок, 130 мг (95%), $T_{\text{пл.}}$ __. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (4H, тт, $J = 7.7$, $J = 2.7$, циклопропил-CH₂), 2.36 (3H, с, Ts-CH₃), 2.66 (1H, тт, $J = 8.1$, 5.3, циклопропил-CH), 6.87 (1H, тд, $J = 6.9$, 1.4, H-6), 7.24 (2H, д, $J = 8.2$, Ts-H), 7.36 (1H, ддд, $J = 8.3$, 7.0, 1.2, H-5), 7.85 (2H, д, $J = 8.3$, Ts-H), 8.10 (1H, дт, $J = 9.0$, 1.3, H-4), 8.25 – 8.34 (1H, дт, $J = 6.9$, 1.2, H-7). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.41, 9.43, 21.39, 108.92, 113.59, 117.03, 126.04, 127.50, 128.71, 129.50,

140.64, 140.98, 143.28, 157.84. Найдено, m/z : 312.0928 $[M]^{+}$ $C_{17}H_{16}O_2N_2S$. Вычислено, m/z : 312.0927.



3-Тозил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридин (162b). Получен по методу А.

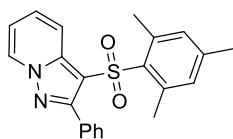
Бежевый порошок, 10 мг (9%). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.29

(3H, с, Ts-CH₃), 7.01 (1H, тд, J = 6.9, 1.4, H-6), 7.05 (2H, д, J = 8.1, Ts-H), 7.36 –

7.52 (6H, м, Ph H + H-5), 7.62 (2H, дт, J = 6.6, 1.6, Ts-H), 8.39 (1H, дт, J = 9.0, 1.2, H-4), 8.49

(1H, дт, J = 6.9, 1.1, H-7). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 21.50, 114.47, 118.71,

126.47, 127.97, 129.00, 129.30, 129.44, 130.23, 130.84, 140.54, 141.19, 143.44, 154.78.



3-(Мезитилсульфонил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридин (162c).

Получен по методу А. Бежевый порошок, 10 мг (6%). ЯМР 1H (600 МГц,

$CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, *para*-Mes-CH₃), 2.23 (6H, с, *ortho*-Mes-

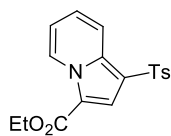
CH₃), 6.69 (2H, с, Mes-H), 7.01 (1H, тд, J = 6.9, J = 1.4, H-6), 7.17 – 7.23 (4H, м, H Ph), 7.26 –

7.34 (1H, м, H Ph), 7.46 (1H, ддд, J = 9.1, 6.9, 1.2, H-5), 8.31 (1H, дт, J = 9.1, 1.2, H-4), 8.50

(1H, дт, J = 6.9, 1.1, H-7). ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 20.76, 21.95, 111.71,

114.00, 118.82, 127.52, 127.64, 128.80, 128.86, 129.24, 130.62, 131.53, 136.30, 139.45, 140.73,

142.38, 154.26. Найдено, m/z : 376.1244 $[M]^{+}$ $C_{22}H_{20}O_2N_2S$. Вычислено, m/z : 376.1240.



Этил 1-тозилиндолизин-3-карбоксилат (164a). Получен по методу А.

Бежевый порошок, 135 мг (98%). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц):

1.38 (3H, т, J = 7.1, COCH₂CH₃), 2.34 (3H, с, Ts-CH₃), 4.35 (2H, к, J = 7.1,

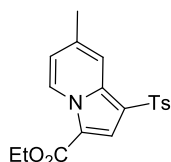
COCH₂CH₃), 6.99 (1H, тд, J = 7.0, 1.4, H-6), 7.21 – 7.27 (2H, м, Ts-H), 7.26 – 7.37 (1H, м, H-

7), 7.85 (2H, д, J = 8.2, Ts-H), 7.92 (1H, с, H-2), 8.15 (1H, д, J = 9.0, H-8), 9.47 (1H, д, J = 7.1,

H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 14.28, 21.35, 60.50, 113.29, 114.71, 115.13,

117.77, 122.86, 125.96, 126.43, 127.93, 129.62, 136.11, 140.64, 143.33, 160.60. Найдено, m/z :

343.0870 $[M]^{+}$ $C_{18}H_{17}O_4NS$. Вычислено, m/z : 343.0873.



Этил 7-метил-1-тозилиндолизин-3-карбоксилат (164b). Получен по

методу А. Желтые кристаллы, 135 мг (98%), $T_{пл}$. 168°C. ЯМР 1H (400 МГц,

$CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, J = 7.1, COCH₂CH₃), 2.35 (3H, с, Ts-CH₃),

2.42 (3H, с, Ar-CH₃), 4.33 (2H, к, J = 7.1, COCH₂CH₃), 6.81 (1H, дд, J = 7.2, 1.8,

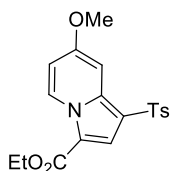
H-6), 7.22 – 7.26 (2H, м, Ts-H), 7.81 – 7.87 (3H, м, Ts-H + H-2), 7.91 (1H, дт, J = 2.2, 1.1, H-8),

9.34 (1H, д, J = 7.2, H-5). ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 14.29, 21.38, 21.39, 60.37,

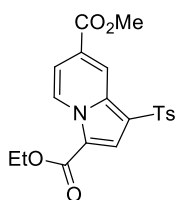
111.61, 114.56, 116.26, 117.29, 123.04, 126.32, 127.28, 129.60, 136.56, 137.62, 140.73, 143.21,

160.65. Найдено, %: С 63.85, Н 5.35, N 4.07, S 10.21. Вычислено, %: С 63.85, Н 5.36, N 3.92,

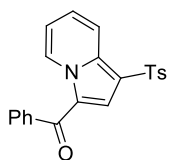
S 8.97.



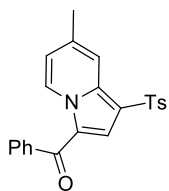
Этил 7-метокси-1-тозилиндолизин-3-карбоксилат (164c). Получен по методу А. Бежевый порошок, 43 мг (29%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.1$, COCH_2CH_3), 2.35 (3H, с, Ts-CH_3), 3.91 (3H, с, Ar-OCH_3), 4.31 (2H, к, $J = 7.1$, COCH_2CH_3), 6.65 (1H, дд, $J = 7.7$, 2.7, H-6), 7.21 – 7.27 (2H, м, Ts-H), 7.40 (1H, д, $J = 2.7$, H-8), 7.80 (1H, с, H-2), 7.81 – 7.85 (2H, м, Ts-H), 9.29 (1H, д, $J = 7.7$, H-5). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.28, 21.37, 55.68, 60.31, 95.33, 108.98, 110.59, 114.15, 123.18, 126.15, 129.10, 129.57, 129.68, 138.46, 140.75, 143.20, 158.31, 160.62. Найдено, m/z : 373.0980 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NS}$. Вычислено, m/z : 373.0979.



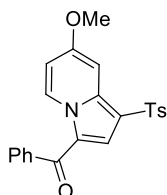
3-Этил 7-метил 1-тозилиндолизин-3,7-дикарбоксилат (164d). Получен по методу А. Бежевый порошок, 110 мг (69%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $J = 7.1$, COCH_2CH_3), 2.36 (3H, с, Ts-CH_3), 3.98 (3H, с, COCH_3), 4.37 (2H, к, $J = 7.1$, COCH_2CH_3), 7.27 (2H, д, $J = 8.0$, Ts-H), 7.54 (1H, дд, $J = 7.4$, $J = 1.9$, H-6), 7.84 – 7.92 (2H, м, Ts-H), 7.96 (1H, с, H-2), 8.84 (1H, дд, $J = 1.8$, 1.0, H-8), 9.49 (1H, дд, $J = 7.4$, 1.0, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.23, 21.43, 52.73, 60.92, 113.74, 116.54, 116.89, 120.00, 123.48, 126.58, 126.79, 127.42, 129.80, 134.46, 139.95, 143.78, 160.28, 164.81. Найдено, m/z : 401.0931 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{NS}$. Вычислено, m/z : 401.0928.



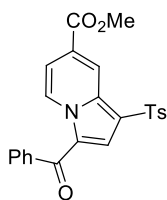
3-Бензоилиндолизинил-1-тозилат (164e). Получен по методу А. Бежевый порошок, 122 мг (81%). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, Ts-CH_3), 7.10 (1H, тд, $J = 7.1$, 1.4, H-6), 7.23 (2H, д, $J = 7.9$, Ts-H), 7.40 – 7.64 (4H, м, H-6 + Ph H), 7.73 – 7.86 (5H, м, Ts-H + Ph H), 8.19 (1H, д, $J = 9.0$, H-8), 9.90 (1H, д, $J = 7.1$, H-5). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 31.44, 114.28, 115.66, 117.57, 122.46, 126.39, 126.46, 126.49, 127.14, 128.03, 128.43, 128.82, 129.17, 129.48, 129.68, 131.77, 136.85, 139.10, 140.16, 143.55, 185.35. Найдено, m/z : 375.0928 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS}$. Вычислено, m/z : 375.0924.



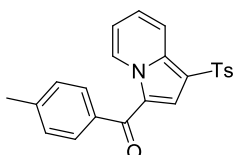
3-Бензоил-7-метилиндолизинил-1-тозилат (164f). Получен по методу А. Коричневый порошок, 66 мг (42%), $T_{\text{пл.}}$ 154°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, Ts-CH_3), 2.47 (3H, с, Ar-CH_3), 6.92 (1H, дд, $J = 7.2$, 1.9, H-6), 7.19 – 7.28 (2H, м, Ts-CH_3), 7.43 – 7.62 (3H, м, Ph H), 7.71 (1H, с, H-2), 7.73 – 7.77 (2H, м, Ph H), 7.79 – 7.83 (2H, м, Ts-CH_3), 7.94 (1H, дт, $J = 1.9$, 1.0, H-8), 9.77 (1H, дд, $J = 7.1$, 0.9, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.33, 21.55, 112.79, 116.09, 118.10, 122.05, 126.23, 127.47, 128.33, 128.51, 128.71, 129.61, 131.58, 137.26, 139.13, 139.97, 140.19, 143.39, 185.01. Найдено, m/z : 389.1077 $[\text{M}]^{++}$ $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$. Вычислено, m/z : 389.1080.



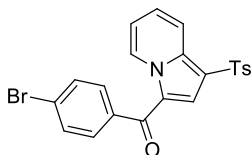
3-Бензоил-7-метоксииндолизинил-1-тозилат (164g). Получен по методу А (в качестве основания использовался калия трифосфат). Желтый порошок, 25 мг (30%), $T_{\text{пл.}}$ 187°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, Ts- CH_3), 3.95 (3H, с, Ar- OCH_3), 6.75 (1H, дд, $J = 7.7, 2.7$, H-6), 7.23 (2H, д, $J = 7.4$, Ts-H), 7.43 (1H, д, $J = 2.8$, H-8), 7.46 – 7.51 (2H, м, Ph H), 7.52 – 7.61 (1H, м, Ph H), 7.65 (1H, с, H-2), 7.72 – 7.77 (2H, м, Ph H), 7.77 – 7.82 (2H, м, Ts-H), 9.74 (1H, д, $J = 7.7$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.39, 55.83, 95.48, 109.44, 112.01, 121.86, 126.15, 127.97, 128.38, 128.73, 128.84, 129.60, 129.65, 130.57, 131.59, 139.18, 139.52, 140.31, 143.44, 159.69, 184.77. Найдено, m/z : 405.1031 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 405.1029.



Метил 3-бензоил-1-тозилиндолизин-7-карбоксилат (164h). Получен по методу А. Желтые игольчатые кристаллы, 45 мг (69%), $T_{\text{пл.}}$ 183 – 185°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, Ts- CH_3), 4.00 (3H, с, COCH_3), 7.25 (2H, д, $J = 7.9$, Ts-H), 7.52 (1H, т, $J = 7.3$, H-6), 7.62 (2H, тд, $J = 7.3, 1.6$, H-7 + H Ph), 7.74 – 7.89 (4H, м, Ph H + H-2), 8.86 (1H, т, $J = 1.4$, H-8), 9.87 (1H, дд, $J = 7.5, 1.1$, H-5). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.42, 52.83, 114.57, 117.58, 119.74, 123.50, 126.57, 127.02, 127.34, 128.51, 128.57, 128.60, 128.76, 128.89, 128.93, 129.11, 129.67, 129.85, 132.21, 135.38, 138.63, 139.76, 143.93, 164.57, 185.59. Найдено, m/z : 433.0972 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NS}$. Вычислено, m/z : 433.0979.



p-Толил(3-тозилиндолизинил-1)метанон (164i). Получен по методу А. Желтый порошок, 20 мг (26%), $T_{\text{пл.}}$ 164°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, Ts- CH_3), 2.45 (3H, с, Ar- CH_3), 7.09 (1H, тд, $J = 7.0, 1.4$, H-6), 7.17 – 7.26 (2H, м, Ts-H), 7.31 (2H, д, $J = 7.8$, Tol-H), 7.44 (1H, дд, $J = 9.0, 6.9, 1.1$, H-5), 7.67 – 7.71 (2H, м, Tol-H), 7.76 (1H, с, H-2), 7.78 – 7.85 (2H, м, Ts-H), 8.18 (1H, дт, $J = 9.0, 1.2$, H-8), 9.87 (1H, дт, $J = 7.1, 1.1$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.36, 21.47, 114.12, 115.49, 117.59, 122.67, 126.41, 126.89, 127.80, 129.03, 129.12, 129.15, 129.57, 129.67, 136.42, 136.80, 140.36, 142.53, 143.49, 185.21. Найдено, m/z : 389.1078 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$. Вычислено, m/z : 389.1080.



n-Бромфенил(3-тозилиндолизинил-1)метанон (164j). Получен по методу А. Желтый порошок, 25 мг (28%), $T_{\text{пл.}}$ 204°C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, Ts- CH_3), 7.12 (1H, тд, $J = 7.0, 1.4$, H-6), 7.20 – 7.27 (2H, м, Ts-H), 7.47 (1H, дд, $J = 9.0, 7.0, 1.2$, H-5), 7.64 (4H, с, Ph H), 7.71 (1H, с, H-2), 7.79 – 7.85 (2H, м, Ts-H), 8.20 (1H, дт, $J = 8.9, 1.3$, H-8), 9.86 (1H, дт, $J = 7.0, 1.1$, H-5). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 21.33, 114.69, 115.78, 117.66, 122.13, 126.41,

126.61, 126.93, 128.19, 129.13, 129.68, 130.30, 131.70, 136.99, 137.86, 140.12, 143.61, 183.98.

Найдено, m/z : 453.0026 $[M]^{+}$ $C_{22}H_{16}O_3NSBr$. Вычислено, m/z : 453.0029.

Список литературы

1. O. T. Dyan, G. I. Borodkin, P. A. Zaikin. The Diels–Alder Reaction for the Synthesis of Polycyclic Aromatic Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 2019. – N. 44. – P. 7271-7306.
2. S. N. Tverdomed, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. A methodology for synthesis of primary o-phenylenebisphosphines and o-chlorophenylphosphines // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2006. – V. 76. – N. 6. – P. 885-894.
3. J. S. S. Neto, G. Zeni. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – V. 7. – N. 1. – P. 155-210.
4. B. M. Trost, J. S. Tracy. Organic Synthesis. Use of Alkynes as a Key to Innovation in Designing Structure for Function // *Israel Journal of Chemistry*. – 2018. – V. 58. – N. 1-2. – P. 18-27.
5. S. Nakao, M. Nogami, M. Iwatani, T. Imaeda, M. Ito, T. Tanaka, M. Tawada, S. Endo, D. R. Cary, M. Ohori, Y. Imaeda, T. Kawamoto, S. Aparicio, A. Nakanishi, S. Araki. Identification of a selective DDX3X inhibitor with newly developed quantitative high-throughput RNA helicase assays // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2020. – V. 523. – N. 3. – P. 795-801.
6. M. Calbet, I. Ramis, E. Calama, C. Carreño, S. Paris, M. Maldonado, A. Orellana, E. Calaf, M. Pauta, J. De Alba, J. Bach, M. Miralpeix. Novel Inhaled Pan-JAK Inhibitor, LAS194046, Reduces Allergen-Induced Airway Inflammation, Late Asthmatic Response, and pSTAT Activation in Brown Norway Rats // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2019. – V. 370. – N. 2. – P. 137-147.
7. H.-C. Wu, J.-H. Chu, C.-W. Li, L.-C. Hwang, M.-J. Wu. Palladium-Catalyzed Regioselective Arylation of Pyrazolo[1,5- *a*]pyridines via C–H Activation and Synthetic Applications on P38 Kinase Inhibitors // *Organometallics*. – 2016. – V. 35. – N. 2. – P. 288-300.
8. X. Lu, Z. Williams, K. Hards, J. Tang, C.-Y. Cheung, H. L. Aung, B. Wang, Z. Liu, X. Hu, A. Lenaerts, L. Woolhiser, C. Hastings, X. Zhang, Z. Wang, K. Rhee, K. Ding, T. Zhang, G. M. Cook. Pyrazolo[1,5- *a*]pyridine Inhibitor of the Respiratory Cytochrome *bcc* Complex for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis // *ACS Infectious Diseases*. – 2019. – V. 5. – N. 2. – P. 239-249.
9. J. M. Large, K. Birchall, N. S. Boulloc, A. T. Merritt, E. Smiljanic-Hurley, D. J. Tsagris, M. C. Wheldon, K. H. Ansell, P. J. Coombs, C. A. Kettleborough, D. Whalley, L. B. Stewart, P. W. Bowyer, D. A. Baker, S. A. Osborne. Potent inhibitors of malarial *P. Falciparum* protein kinase G:

Improving the cell activity of a series of imidazopyridines // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – V. 29. – N. 3. – P. 509-514.

10. G. S. Singh, E. E. Mmatli. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V. 46. – N. 11. – P. 5237-5257.

11. V. Sharma, V. Kumar. Indolizine: a biologically active moiety // *Medicinal Chemistry Research*. – 2014. – V. 23. – N. 8. – P. 3593-3606.

12. W. Song, L. Shi, L. Gao, P. Hu, H. Mu, Z. Xia, J. Huang, J. Su. [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridine as Building Blocks for Universal Host Materials for High-Performance Red, Green, Blue and White Phosphorescent Organic Light-Emitting Devices // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2018. – V. 10. – N. 6. – P. 5714-5722.

13. C. Cao, W.-C. Chen, J.-X. Chen, L. Yang, X.-Z. Wang, H. Yang, B. Huang, Z.-L. Zhu, Q.-X. Tong, C.-S. Lee. Bipolar Blue Host Emitter with Unity Quantum Yield Allows Full Exciton Radiation in Single-Emissive-Layer Hybrid White Organic Light-Emitting Diodes // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2019. – V. 11. – N. 12. – P. 11691-11698.

14. W. Song, Y. Chen, Q. Xu, H. Mu, J. Cao, J. Huang, J. Su. [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridine-Based Host Materials for Green Phosphorescent and Delayed-Fluorescence OLEDs with Low Efficiency Roll-Off // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2018. – V. 10. – N. 29. – P. 24689-24698.

15. C. Cao, W.-C. Chen, S. Tian, J.-X. Chen, Z.-Y. Wang, X.-H. Zheng, C.-W. Ding, J.-H. Li, J.-J. Zhu, Z.-L. Zhu, Q.-X. Tong, C.-S. Lee. A novel D- π -A blue fluorophore based on [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine as an electron acceptor and its application in organic light-emitting diodes // *Materials Chemistry Frontiers*. – 2019. – V. 3. – N. 6. – P. 1071-1079.

16. Q. Huang, D. He, J. Han, J. Chen, W. He, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao. [3+2] Cycloaddition of N-Aminopyridines and Perfluoroalkynylphosphonates: Facile Synthesis of Perfluoroalkylated Pyrazolo[1,5-*a*]pyridines Containing a Phosphonate Moiety // *Synthesis*. – 2018. – V. 50. – N. 18. – P. 3731-3737.

17. S. N. Tverdomed, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. A methodology for synthesis of primary o-phenylenebisphosphines and o-chlorophenylphosphines // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2006. – V. 76. – N. 6. – P. 885-894.

18. S. N. Tverdomed, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. [No title found] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2001. – V. 71. – N. 11. – P. 1821-1822.

19. A. Yu. Mitrofanov, V. A. Bychkova, S. E. Nefedov, I. P. Beletskaya. Selective Metal-Controlled Synthesis of Trifluoromethylated (Indolin-2-ylidene)methyl- and Quinolin-3-ylphosphonates // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 85. – N. 22. – P. 14507-14515.
20. B. Duda, S. N. Tverdomed, B. I. Ionin, G. Rösenthaller. Base-Promoted Heterocyclization of Fluorinated Alkynylphosphonates with Select *ortho* -Aminobenzonitriles // European Journal of Organic Chemistry. – 2012. – V. 2012. – N. 19. – P. 3684-3690.
21. T. G. Back, K. N. Clary, D. Gao. Cycloadditions and Cyclizations of Acetylenic, Allenic, and Conjugated Dienyl Sulfones // Chemical Reviews. – 2010. – V. 110. – N. 8. – P. 4498-4553.
22. C. S. Demmer, N. Krogsgaard-Larsen, L. Bunch. Review on Modern Advances of Chemical Methods for the Introduction of a Phosphonic Acid Group // Chemical Reviews. – 2011. – V. 111. – N. 12. – P. 7981-8006.
23. J. B. Rodriguez, C. Gallo-Rodriguez. The Role of the Phosphorus Atom in Drug Design // ChemMedChem. – 2019. – V. 14. – N. 2. – P. 190-216.
24. B. Morgan, J. M. Scholtz, M. D. Ballinger, I. D. Zipkin, P. A. Bartlett. Differential binding energy: a detailed evaluation of the influence of hydrogen-bonding and hydrophobic groups on the inhibition of thermolysin by phosphorus-containing inhibitors // Journal of the American Chemical Society. – 1991. – V. 113. – N. 1. – P. 297-307.
25. R. Nagarajan, R. F. Pratt. Thermodynamic Evaluation of a Covalently Bonded Transition State Analogue Inhibitor: Inhibition of β -Lactamases by Phosphonates // Biochemistry. – 2004. – V. 43. – N. 30. – P. 9664-9673.
26. A guide to organophosphorus chemistry / L. D. Quin. – John Wiley&Sons. – 2000.
27. K. Hosoguchi, T. Maeda, J. Furukawa, Y. Shinohara, H. Hinou, M. Sekiguchi, H. Togame, H. Takemoto, H. Kondo, S.-I. Nishimura. An Efficient Approach to the Discovery of Potent Inhibitors against Glycosyltransferases // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 53. – N. 15. – P. 5607-5619.
28. P.-J. Zhu, Z.-Z. Yu, Y.-F. Lv, J.-L. Zhao, Y.-Y. Tong, Q.-D. You, Z.-Y. Jiang. Discovery of 3,5-Dimethyl-4-Sulfonyl-1 *H* -Pyrrole-Based Myeloid Cell Leukemia 1 Inhibitors with High Affinity, Selectivity, and Oral Bioavailability // Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – V. 64. – N. 15. – P. 11330-11353.
29. S. Saied, M. Shaldam, M. M. Elbadawi, S. Giovannuzzi, A. Nocentini, H. Almahli, R. Salem, T. M. Ibrahim, C. T. Supuran, W. M. Eldehna. Discovery of indolinone-bearing

benzenesulfonamides as new dual carbonic anhydrase and VEGFR-2 inhibitors possessing anticancer and pro-apoptotic properties // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – V. 259. – P. 115707.

30. N. Tamizharasan, C. Gajendran, R. Kristam, S. P. Sulochana, D. Sivanandhan, R. Mullangi, L. Mathivathanan, G. Hallur, P. Suresh. Discovery and optimization of novel phenyldiazepine and pyridodiazepine based Aurora kinase inhibitors // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – V. 99. – P. 103800.

31. M.-M. Zhan, Y. Yang, J. Luo, X.-X. Zhang, X. Xiao, S. Li, K. Cheng, Z. Xie, Z. Tu, C. Liao. Design, synthesis, and biological evaluation of novel highly selective polo-like kinase 2 inhibitors based on the tetrahydropteridin chemical scaffold // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 143. – P. 724-731.

32. A. Artasensi, A. Angeli, C. Lammi, C. Bollati, S. Gervasoni, G. Baron, R. Matucci, C. T. Supuran, G. Vistoli, L. Fumagalli. Discovery of a Potent and Highly Selective Dipeptidyl Peptidase IV and Carbonic Anhydrase Inhibitor as “Antidiabesity” Agents Based on Repurposing and Morphing of WB-4101 // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – V. 65. – N. 20. – P. 13946-13966.

33. T. A. Martin, A. G. Wheeler, R. F. Majewski, J. R. Corrigan. Sulfanilamidoquinazolines // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1964. – V. 7. – N. 6. – P. 812-814.

34. D. W. Burt, P. Simpson. Synthesis of ethynylphosphonate esters. A novel organosilicon rearrangement // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1969. – N. 18. – P. 2273.

35. B. I. Ionin, A. A. Petrov. Arbuzov rearrangement involving acetylenic halides with the halogen atom at the triple bond. – 1962. – V. 32. – P. 2387-2388.

36. E. P. Kyba, S. P. Rines, P. W. Owens, S.-S. P. Chou. A novel synthesis of 1,2-diphosphorylbenzenes // *Tetrahedron Letters*. – 1981. – V. 22. – N. 20. – P. 1875-1878.

37. A. Meisters, J. Swan. Organophosphorus compounds. V. Dialkyl alkylphosphonates from alkyl halides and sodium dialkyl phosphonates in liquid ammonia // *Australian Journal of Chemistry*. – 1965. – V. 18. – N. 2. – P. 163.

38. J. M. J. Tronchet, A. P. Bonenfant. Sucres acétyléniques hétérosubstitués sur la triple liaison // *Carbohydrate Research*. – 1981. – V. 93. – N. 2. – P. 205-217.

39. H. Suzuki, H. Abe. A new straightforward synthesis of alkynyl sulfones via the sonochemical coupling between alkynyl halides and copper sulfinates // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – V. 37. – N. 21. – P. 3717-3720.
40. R. M. Acheson, P. J. Ansell. The synthesis of diethyl p-tolylsulphonylethynylphosphonate and related acetylenes, and their reactions with nucleophiles, pyridinium-1-dicyanomethylides, and dienes // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1987. – P. 1275.
41. J. M. J. Tronchet, A. P. Bonenfant, K. D. Pallie, F. Habashi. Dérivés d'énose- et d'ynosephosphonates et composés voisins. Communication préliminaire // *Helvetica Chimica Acta*. – 1979. – V. 62. – N. 5. – P. 1622-1625.
42. R. W. Saalfrank, A. Welch, M. Haubner, U. Bauer. 1-Halo-1-acceptor-/1,1-diacceptor-substituted Allenes, 9. Functionalized Allenes, Haloallenes, and Bisallenenes via [2,3]/[3,3]-Sigmatropic Rearrangements and Their Reactivity // *Liebigs Annalen*. – 1996. – V. 1996. – N. 2. – P. 171-181.
43. J. M. Gil, J. W. Sung, C. P. Park, D. Y. Oh. One-Pot Synthesis of 1-Alkynylphosphonates // *Synthetic Communications*. – 1997. – V. 27. – N. 18. – P. 3171-3174.
44. M. Niu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao. Copper-catalyzed addition of H-phosphine oxides to alkynes forming alkenylphosphine oxides // *Chem. Commun.* – 2007. – N. 3. – P. 272-274.
45. W. Jiang, J. Wang, Y. Chen, Z. Chen, J. Li, L. Jiang, Y. Peng, H. Zhu. Cuprousiloxane as two self-assemblies, $\text{Cu}_{20}\text{O}_{20}\text{Si}_{10}\text{Me}_{10}\text{R}_{10}$ and $\text{Cu}_{24}\text{O}_{24}\text{Si}_{12}\text{Me}_{12}\text{R}_{12}$, with catalytic property // *Dalton Transactions*. – 2022. – V. 51. – N. 33. – P. 12432-12435.
46. P. Macías-Benítez, A. Sierra-Padilla, M. J. Tenorio, F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra. Copper-Catalyzed Microwave-Expedited Oxyphosphorylation of Alkynes with Diethyl Phosphite and *t*-Butyl Hydroperoxide Synthesis of Densely Functionalized Phosphonylated Indenones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V. 86. – N. 23. – P. 16409-16424.
47. Y.-X. Chen, M. Zhang, S.-Z. Zhang, Z.-Q. Hao, Z.-H. Zhang. Copper-decorated covalent organic framework as a heterogeneous photocatalyst for phosphorylation of terminal alkynes // *Green Chemistry*. – 2022. – V. 24. – N. 10. – P. 4071-4081.
48. P. Liu, J. Yang, P. Li, L. Wang. An efficient and recyclable silica-supported carbene-Cu(II) catalyst for the oxidative coupling reaction of terminal alkynes with H-phosphonates under base-free reaction conditions: An efficient and recyclable silica-supported carbene-Cu(II) catalyst // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2011. – V. 25. – N. 11. – P. 830-835.

49. K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano. Click-alkynylation of N- and P-nucleophiles by oxidative cross-coupling with alkynylcopper reagents: a general synthesis of ynamides and alkynylphosphonates // *Chem. Sci.* – 2012. – V. 3. – N. 3. – P. 756-760.
50. D. Petko, A. Pounder, W. Tam. Ruthenium-Catalyzed [2+2+2] Bis-Homo-Diels–Alder Cycloadditions of 1,5-Cyclooctadiene with Alkynyl Phosphonates // *Synthesis.* – 2019. – V. 51. – N. 22. – P. 4271-4278.
51. O. O. Ogundipe, A. Shoberu, J.-P. Zou. Copper-Catalyzed Stereoselective Radical Phosphonohydrazonation of Alkynes // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2022. – V. 87. – N. 21. – P. 14555-14564.
52. I. G. Trostyanskaya, I. P. Beletskaya. Copper (II)-catalyzed regio- and stereoselective addition of H/P(O)R₂ to alkynes // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – N. 15. – P. 2556-2562.
53. W. Chen, D. Ma, G. Hu, Z. Hong, Y. Gao, Y. Zhao. Copper-catalyzed decarboxylative C–P cross coupling of arylpropionic acids with dialkyl hydrazinylphosphonates leading to alkynylphosphonates // *Synthetic Communications.* – 2016. – V. 46. – N. 14. – P. 1175-1181.
54. S. Zhu, Y. Zhang, P. Li, W. Bi, X. Chen, Y. Zhao. Synthesis of novel phosphorylated chrysin derivatives by 1, 3-dipolar cycloaddition reaction // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2017. – V. 192. – N. 1. – P. 1-8.
55. Z. Qu, X. Chen, J. Yuan, L. Qu, X. Li, F. Wang, X. Ding, Y. Zhao. CuSO₄ · 5H₂O-catalyzed alkynylphosphonates formation — An efficient coupling reaction of terminal alkynes with H - phosphonates // *Canadian Journal of Chemistry.* – 2012. – V. 90. – N. 9. – P. 747-752.
56. Y. Gao, G. Wang, L. Chen, P. Xu, Y. Zhao, Y. Zhou, L.-B. Han. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Terminal Alkynes with H -Phosphonates Leading to Alkynylphosphonates // *Journal of the American Chemical Society.* – 2009. – V. 131. – N. 23. – P. 7956-7957.
57. X. Li, F. Yang, Y. Wu, Y. Wu. Copper-Mediated Oxidative Decarboxylative Coupling of Arylpropionic Acids with Dialkyl H-Phosphonates in Water // *Organic Letters.* – 2014. – V. 16. – N. 3. – P. 992-995.
58. W. Song, N. Zheng, M. Li, K. Ullah, Y. Zheng. Rhodium(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (RhAAC) of Internal Alkynylphosphonates with High Regioselectivities under Mild Conditions // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2018. – V. 360. – N. 13. – P. 2429-2434.

59. W.-Z. Song, J.-H. Li, M. Li, J.-N. He, K. Dong, K. Ullah, Y.-B. Zheng. Copper-catalyzed one-pot synthesis of alkynylphosphonates // *Synthetic Communications*. – 2019. – V. 49. – N. 5. – P. 697-703.
60. V. A. Potapov, B. A. Trofimov. Product subclass 3: 1-(organosulfanyl)-, 1-(organoselanyl)-, and 1-(organotellanyl)alk-1-ynes. – 2006. – V. 24. – P. 957-1005.
61. T. Laird, H. Williams. Bromomethyl 'onium salts // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – P. 3471.
62. A. Jończyk, M. Goliński, J. Winiarski. Notizen / Notes Reactions of Organic Anions, 153. Methylthio(phenoxy)acetonitrile - A Synthetically Useful Monothioacetal // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1989. – V. 1989. – N. 2. – P. 203-206.
63. A. L. Braga, C. C. Silveira, A. Reckziegel, P. H. Menezes. Convenient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes and prenylchalcogenyl halides in the presence of copper(I) iodide // *Tetrahedron Letters*. – 1993. – V. 34. – N. 50. – P. 8041-8042.
64. W. E. Truce, H. E. Hill, M. M. Boudakian. Acetylenic Sulfur Compounds. I. Preparation and Characterization of p-Tolylmercaptoacetylene and 1-Phenyl-2-phenylmercaptoacetylene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – V. 78. – N. 12. – P. 2760-2762.
65. ETHYNYL p-TOLYL SULFONE // *Organic Syntheses*. – 1989. – V. 67. – P. 149.
66. H. Chen, L. Zhang. A Desulfonylative Approach in Oxidative Gold Catalysis: Regiospecific Access to Donor-Substituted Acyl Gold Carbenes // *Angewandte Chemie*. – 2015. – V. 127. – N. 40. – P. 11941-11945.
67. P. Chen, C. Zhu, R. Zhu, W. Wu, H. Jiang. MnO₂-Promoted Oxidative Radical Sulfonylation of Haloalkynes with Sulfonyl Hydrazides: C(sp)–S Bond Formation towards Alkynyl Sulfones // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2017. – V. 12. – N. 15. – P. 1875-1878.
68. P. S. Shinde, N. T. Patil. Gold-Catalyzed Dehydrazinative C(sp)–S Coupling Reactions of Arylsulfonyl Hydrazides with Ethynylbenziodoxolones for Accessing Alkynyl Sulfones // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 2017. – N. 24. – P. 3512-3515.
69. J. Meesin, P. Katrun, C. Pareseecharoen, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D. Soorukram, C. Kuhakarn. Iodine-catalyzed Sulfonylation of Arylacetylenic Acids and Arylacetylenes with Sodium Sulfinates: Synthesis of Arylacetylenic Sulfones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – V. 81. – N. 7. – P. 2744-2752.

70. B. Duda, S. N. Tverdomed, G.-V. Röschenthaler. Synthesis of 2-Perfluoroalkyl 4 *H* - and 2 *H* -Chromenylphosphonates Mediated by Amines and Phosphines // The Journal of Organic Chemistry. – 2011. – V. 76. – N. 1. – P. 71-79.
71. J. C. Cain. Miræstrol: An Œstrogen from the Plant Pueraria Mirifica // Nature. – 1960. – V. 188. – N. 4753. – P. 774-777.
72. A. Matsumura, A. Ghosh, G. S. Pope, P. D. Darbre. Comparative study of oestrogenic properties of eight phytoestrogens in MCF7 human breast cancer cells // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2005. – V. 94. – N. 5. – P. 431-443.
73. S. Limsuwan, E. N. Trip, T. R. H. M. Kouwen, S. Piersma, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, S. P. Voravuthikunchai, J. M. Van Dijn, O. Kayser. Rhodomyrtone: A new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrtus tomentosa* // Phytomedicine. – 2009. – V. 16. – N. 6-7. – P. 645-651.
74. J. Saising, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, M. Ongsakul, S. P. Voravuthikunchai. Rhodomyrtone from *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. as a Natural Antibiotic for Staphylococcal Cutaneous Infections // Journal of Health Science. – 2008. – V. 54. – N. 5. – P. 589-595.
75. J. Skommer, D. Wlodkowic, M. Mättö, M. Eray, J. Pelkonen. HA14-1, a small molecule Bcl-2 antagonist, induces apoptosis and modulates action of selected anticancer drugs in follicular lymphoma B cells // Leukemia Research. – 2006. – V. 30. – N. 3. – P. 322-331.
76. O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei. Effect of Metal Ions in Organic Synthesis. part XVI. Knoevenagel Condensations of Aldehydes and Tosylhydrazones with 2,4-Pentanedione by Copper (II) Chloride-Catalyzed Reaction // Synthetic Communications. – 1983. – V. 13. – N. 14. – P. 1203-1208.
77. D. Chizhov, V. Sosnovskikh, M. Pryadeina, Y. Burgart, V. Saloutin, V. Charushin. The First Synthesis of 4-Unsubstituted 3-(Trifluoroacetyl)coumarins by the Knoevenagel Condensation of Salicylaldehydes with Ethyl Trifluoroaceto-acetate Followed by Chromene-Coumarin Recyclization // Synlett. – 2008. – V. 2008. – N. 2. – P. 281-285.
78. B. Duda, S. N. Tverdomed, B. S. Bassil, G.-V. Röschenthaler. Synthesis of highly substituted quinolines via heterocyclization of fluorinated acetylenephosphonates with ortho-aminoaryl ketones // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. – N. 43. – P. 8084-8096.

79. A. A. Cordi, P. Desos, E. Ruano, H. Al-Badri, C. Fugier, A. G. Chapman, B. S. Meldrum, J.-Y. Thomas, A. Roger, P. Lestage. Novel quinolinone-phosphonic acid AMPA antagonists devoid of nephrotoxicity // *Il Farmaco*. – 2002. – V. 57. – N. 10. – P. 787-802.
80. P. Desos, J. M. Lepagnol, P. Morain, P. Lestage, A. A. Cordi. Structure–Activity Relationships in a Series of 2(1 *H*)-Quinolones Bearing Different Acidic Function in the 3-Position: 6,7-Dichloro-2(1 *H*)-oxoquinoline-3-phosphonic Acid, a New Potent and Selective AMPA/Kainate Antagonist with Neuroprotective Properties // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1996. – V. 39. – N. 1. – P. 197-206.
81. Y. Dan-oh, H. Matta, J. Uemura, H. Watanabe, K. Uneyama. Generation and Reactions of Trifluoroacetimidoyl Radicals // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1995. – V. 68. – N. 5. – P. 1497-1507.
82. B. Duda, S. N. Tverdomed, B. I. Ionin, G.-V. Röschenthaler. Base-Promoted Heterocyclization of Fluorinated Alkynylphosphonates with Select ortho-Aminobenzonitriles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 2012. – N. 19. – P. 3684-3690.
83. A. Yu. Mitrofanov, V. A. Bychkova, S. E. Nefedov, I. P. Beletskaya. Selective Metal-Controlled Synthesis of Trifluoromethylated (Indolin-2-ylidene)methyl- and Quinolin-3-ylphosphonates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 85. – N. 22. – P. 14507-14515.
84. A. Yu. Mitrofanov, D. A. Kalugin, I. P. Beletskaya. Gold-Catalyzed Synthesis of 4-(Trifluoromethyl)quinolinecarboxylates // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 59. – N. 4. – P. 567-572.
85. A. Yu. Mitrofanov, I. P. Beletskaya. Regiodivergent Metal-Controlled Synthesis of Multiply Substituted Quinolin-2-yl- and Quinolin-3-ylphosphonates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 88. – N. 4. – P. 2367-2376.
86. D. R. Anderson, W. F. Vernier, L. F. Lee, E. J. Reinhard, S. G. Hegde. Patent WO 2004054504, 2004. – 2004.
87. K. Kubo, K. Ukawa, S. Kuzuna, A. Nohara. Synthesis of (3-carboxy-5-oxo-5H-(1)benzopyrano(2,3-b)pyridin-2-yl)acetic acid derivatives, potential antiarthritic agents. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1986. – V. 34. – N. 3. – P. 1108-1117.
88. K. Ukawa, T. Ishiguro, H. Kuriki, A. Nohara. Synthesis of the metabolites and degradation products of 2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5H-(1)benzopyrano(2,3-b)pyridine-3-carboxylic acid (Amoxanox). // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1985. – V. 33. – N. 10. – P. 4432-4437.

89. S. G. Rani, S. K. Mohan, C. Yu. Molecular Level Interactions of S100A13 with Amlexanox: Inhibitor for Formation of the Multiprotein Complex in the Nonclassical Pathway of Acidic Fibroblast Growth Factor // *Biochemistry*. – 2010. – V. 49. – N. 11. – P. 2585-2592.
90. M. Landriscina, I. Prudovsky, C. M. Carreira, R. Soldi, F. Tarantini, T. Maciag. Amlexanox Reversibly Inhibits Cell Migration and Proliferation and Induces the Src-dependent Disassembly of Actin Stress Fibers in Vitro // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – V. 275. – N. 42. – P. 32753-32762.
91. M. Okada, H. Tokumitsu, Y. Kubota, R. Kobayashi. Interaction of S100 Proteins with the Antiallergic Drugs, Olopatadine, Amlexanox, and Cromolyn: Identification of Putative Drug Binding Sites on S100A1 Protein // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2002. – V. 292. – N. 4. – P. 1023-1030.
92. G. Kolokythas, I. K. Kostakis, N. Pouli, P. Marakos, D. Kletsas, H. Pratsinis. Synthesis and cytotoxic activity of some new azapyranoxanthene aminoderivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 11. – N. 21. – P. 4591-4598.
93. B. Morgan, J. M. Scholtz, M. D. Ballinger, I. D. Zipkin, P. A. Bartlett. Differential binding energy: a detailed evaluation of the influence of hydrogen-bonding and hydrophobic groups on the inhibition of thermolysin by phosphorus-containing inhibitors // *Journal of the American Chemical Society*. – 1991. – V. 113. – N. 1. – P. 297-307.
94. R. Nagarajan, R. F. Pratt. Thermodynamic Evaluation of a Covalently Bonded Transition State Analogue Inhibitor: Inhibition of β -Lactamases by Phosphonates // *Biochemistry*. – 2004. – V. 43. – N. 30. – P. 9664-9673.
95. S. N. Tverdomed, J. Kolanowski, E. Lork, G.-V. Röschenthaler. An effective synthetic route to ortho-difluoromethyl arylphosphonates: studies on the reactivity of phosphorus- and fluorine-containing functions // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – N. 21. – P. 3887-3903.
96. A. Yu. Mitrofanov, S. E. Nefedov, I. P. Beletskaya. Base-promoted Synthesis of Trifluoromethylated (1,3-dioxolan-4-ylidene)methylphosphonates from Trifluoromethylketones and Ethynylphosphonates // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V. 10. – N. 10. – P. 2611-2617.
97. A. S. Krylov, A. A. Petrosian, J. L. Piterskaya, N. I. Svintsitskaya, A. V. Dogadina. Synthesis of ([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-ylmethyl)phosphonates and their benzo derivatives via 5-*exo-dig* cyclization // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 15. – P. 1563-1568.

98. K. T. Potts, C. R. Surapaneni. 1,2,4-Triazoles. XXV. The effect of pyridine substitution on the isomerization of *s*-Triazolo[4,3-*a*] pyridines into *s*-Triazolo[1,5-*a*] pyridines // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1970. – V. 7. – N. 5. – P. 1019-1027.
99. D. M. Egorov, Y. L. Piterskaya, A. V. Dogadina, N. I. Svintsitskaya. Reactions of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-thiones with chloroacetylenephosphonates // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56. – N. 12. – P. 1552-1554.
100. A. V. Egorova, N. B. Viktorov, G. L. Starova, N. I. Svintsitskaya, A. V. Garabadziu, A. V. Dogadina. BF₃·Et₂O catalyzed intramolecular cyclization of diethyl 2-(dialkoxyphosphorylethynyl)-2-arylaminomalonates to 3-phosphonylated indoles // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – V. 58. – N. 30. – P. 2997-3001.
101. A. S. Krylov, K. I. Kaskevich, E. B. Erkhitueva, N. I. Svintsitskaya, A. V. Dogadina. Synthesis of 2-phosphonylated imidazo[1,2-*a*]pyridines under catalyst-free conditions // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59. – N. 49. – P. 4326-4329.
102. V. A. Khranchikhin, A. V. Dogadina, A. V. Khranchikhin, B. I. Ionin. Heterocyclization reaction of chloroacetylenephosphonates with 2-acylamidomalonates into 5-(dialkoxyphosphorylmethylidene)oxazolines // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2012. – V. 82. – N. 4. – P. 776-778.
103. S. N. Tverdome, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. Substituted Phosphonates and Diphosphonates: The Synthesis Strategy // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2001. – V. 71. – N. 11. – P. 1821-1822.
104. E. P. Kyba, S. T. Liu, R. L. Harris. A facile synthesis of 1,2-bis(phosphino)benzene and related alkylated species // *Organometallics*. – 1983. – V. 2. – N. 12. – P. 1877-1879.
105. S. N. Tverdome, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. A methodology for synthesis of primary *o*-phenylenebisphosphines and *o*-chlorophenylphosphines // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2006. – V. 76. – N. 6. – P. 885-894.
106. S. N. Tverdome, G.-V. Rösenthaller, N. Kalinovich, E. Lork, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. New α -substituted alkylbenzene- and dialkylbenzene-1,2-diphosphonates: side-chain metalation of tetraethyl 4-methyl- and 4,5-dimethylbenzene-1,2-diphosphonates // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – N. 22. – P. 5306-5313.
107. S. N. Tverdome, G.-V. Roesenthaller, N. Kalinovich, E. Lork, A. V. Dogadina, B. I. Ionin. Perfluoroacetylenephosphonates in Diels–Alder reactions: Synthesis of perfluoroalkylated

heterocyclic and carbocyclic phosphonates // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2008. – V. 129. – N. 6. – P. 478-485.

108. B. C. Saunders, P. Simpson. 622. Esters containing phosphorus. Part XVIII. Esters of ethynylphosphonic acid // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1963. – P. 3351.

109. E. Öhler, E. Zbiral. Synthese, Reaktionen und NMR-Spektren von 2-Brom-3-oxo-1-alkenyl- und 3-Oxo-1-alkinyl-phosphonsäure-dialkylestern // *Monatshefte für Chemie Chemical Monthly*. – 1984. – V. 115. – N. 4. – P. 493-508.

110. Y. Shen, J. Zheng, Y. Xin, Y. Lin, M. Qi. Synthesis of perfluoroalkylated heterocyclic phosphonates // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1995. – N. 8. – P. 997.

111. W. Song, N. Zheng, M. Li, K. Ullah, Y. Zheng. Rhodium(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (RhAAC) of Internal Alkynylphosphonates with High Regioselectivities under Mild Conditions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – V. 360. – N. 13. – P. 2429-2434.

112. J. S. Oakdale, R. K. Sit, V. V. Fokin. Ruthenium-Catalyzed Cycloadditions of 1-Haloalkynes with Nitrile Oxides and Organic Azides: Synthesis of 4-Haloisoxazoles and 5-Halotriazoles // *Chemistry – A European Journal*. – 2014. – V. 20. – N. 35. – P. 11101-11110.

113. P. Huang, Q. Su, W. Dong, Y. Zhang, D. An. Brønsted/Lewis acids-promoted selective preparations of 3-hetero quinolines or 4/5-hetero triazoles from azides and hetero-alkynes // *Tetrahedron*. – 2017. – V. 73. – N. 30. – P. 4275-4284.

114. S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto. Regiospecific synthesis of 2-allyl-1,2,3-triazoles by palladium-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – V. 43. – N. 52. – P. 9707-9710.

115. O. I. Artyushin, E. V. Matveeva, I. S. Bushmarinov, I. L. Odinets. Water as a promoting media for 1,3-dipolar cycloaddition of phosphorylated azides to internal alkynes // *Arkivoc*. – 2012. – V. 2012. – N. 4. – P. 252-263.

116. M. Lukáč, D. Hocková, D. T. Keough, L. W. Guddat, Z. Janeba. Novel nucleotide analogues bearing (1 H -1,2,3-triazol-4-yl)phosphonic acid moiety as inhibitors of Plasmodium and human 6-oxopurine phosphoribosyltransferases // *Tetrahedron*. – 2017. – V. 73. – N. 6. – P. 692-702.

117. M. Česnek, D. Hocková, A. Holý, M. Dračinský, O. Baszczyński, J. D. Jersey, D. T. Keough, L. W. Guddat. Synthesis of 9-phosphonoalkyl and 9-phosphonoalkoxyalkyl purines: Evaluation of their ability to act as inhibitors of Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax and human

hypoxanthine–guanine–(xanthine) phosphoribosyltransferases // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 20. – N. 2. – P. 1076-1089.

118. Y. Shen, Y. Zhang, G.-F. Jiang. A Convenient Synthesis of Perfluoroalkylated Indolizinyolphosphonates // *Synthesis*. – 2002. – V. 2002. – N. 06. – P. 714-716.

119. H. Liu, D. He, Z. Sun, W. He, J. Han, J. Chen, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao. Novel synthesis of perfluoroalkylated indolizinyolphosphonates via a DIPEA-promoted one-pot process // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74. – N. 1. – P. 135-141.

120. Q. Huang, D. He, J. Han, J. Chen, W. He, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao. [3+2] Cycloaddition of N-Aminopyridines and Perfluoroalkynylphosphonates: Facile Synthesis of Perfluoroalkylated Pyrazolo[1,5-a]pyridines Containing a Phosphonate Moiety // *Synthesis*. – 2018. – V. 50. – N. 18. – P. 3731-3737.

121. A. A. Sokolov, D. M. Egorov, Yu. A. Pronina, S. M. Ramsh, A. V. Stepanov. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Stable Azomethine Ylide Based on Ninhydrin and L-Proline to Phosphorylated Acetylenes // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2023. – V. 93. – N. 7. – P. 1694-1699.

122. A. Padwa, M. W. Wannamaker, A. D. Dyszlewski. Chemical reactivity and configurational properties of cyclopropyl carbanions derived from a silyl sulfonyl substituted cyclopropene // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – V. 52. – N. 21. – P. 4760-4767.

123. A. Padwa, M. W. Wannamaker. Preparation and reactivity of arylsulfonyl substituted cyclopropenes // *Tetrahedron*. – 1991. – V. 47. – N. 32. – P. 6139-6156.

124. A. Padwa, M. Woods Wannamaker. Dipolar cycloaddition reaction of diazoalkanes with trimethylsilyl substituted alkynes. Steric control of regiochemistry by the trimethylsilyl group // *Tetrahedron*. – 1990. – V. 46. – N. 4. – P. 1145-1162.

125. A. Padwa, M. W. Wannamaker. Significance of the anomeric effect on the configurational stability of cyclopropyl carbanions // *Tetrahedron Letters*. – 1986. – V. 27. – N. 23. – P. 2555-2558.

126. J. Xie, C. T. Seto. A two stage click-based library of protein tyrosine phosphatase inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 15. – N. 1. – P. 458-473.

127. J. A. González-Vera, E. Luković, B. Imperiali. Synthesis of Red-Shifted 8-Hydroxyquinoline Derivatives Using Click Chemistry and Their Incorporation into Phosphorylation Chemosensors // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 74. – N. 19. – P. 7309-7314.

128. Y. Xia, F. Qu, W. Li, Q. Wu, L. Peng. SYNTHESIS OF BITRIAZOLYL COMPOUNDS VIA HUISGEN REACTION. – 2005. – V. 65. – N. 2.
129. P. N. Liu, J. Li, F. H. Su, K. D. Ju, L. Zhang, C. Shi, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, V. V. Fokin, Z. Lin, G. Jia. Selective Formation of 1,4-Disubstituted Triazoles from Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Terminal Alkynes and Organic Azides: Scope and Reaction Mechanism // *Organometallics*. – 2012. – V. 31. – N. 13. – P. 4904-4915.
130. H. Werner, M. Meyer, M. A. Esteruelas, E. Sola, L. A. Oro. Bis-alkynyl- and hydrido-alkynyl-osmium(II) and ruthenium(II) complexes containing triisopropylphosphine as ligand // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 1989. – V. 366. – N. 1-2. – P. 187-196.
131. W. Song, N. Zheng, M. Li, K. Dong, J. Li, K. Ullah, Y. Zheng. Regiodivergent Rhodium(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (RhAAC) To Access Either Fully Substituted Sulfonyl-1,2,3-triazoles under Mild Conditions // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – N. 21. – P. 6705-6709.
132. Y. Morzherin, P. E. Prokhorova, D. A. Musikhin, T. V. Glukhareva, Z. Fan. 2-Hydroxypropyl derivatives of 1,2,3-thiadiazole and 1,2,3-triazole: Synthesis and antifungal activity // *Pure and Applied Chemistry*. – 2011. – V. 83. – N. 3. – P. 715-722.
133. I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa. Highly *Endo* -Selective and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylide with α -Enones Catalyzed by a Silver(I)/ThioClickFerrophos Complex // *Organic Letters*. – 2010. – V. 12. – N. 8. – P. 1752-1755.
134. S. Ding, G. Jia, J. Sun. Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – V. 53. – N. 7. – P. 1877-1880.
135. P. W. Skelly, J. Sae-Jew, A. P. Kitos Vasconcelos, J. Tasnim, L. Li, J. A. Raskatov, R. Braslau. Relative Rates of Metal-Free Azide–Alkyne Cycloadditions: Tunability over 3 Orders of Magnitude // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 84. – N. 21. – P. 13615-13623.
136. S. J. Coats, J. S. Link, D. Gauthier, D. J. Hlasta. Trimethylsilyl-Directed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in the Solid-Phase Synthesis of 1,2,3-Triazoles // *Organic Letters*. – 2005. – V. 7. – N. 8. – P. 1469-1472.
137. S. Gouin, J. Kovensky. A Procedure for Fast and Regioselective Copper-Free Click Chemistry at Room Temperature with *p* -Toluenesulfonyl Alkyne // *Synlett*. – 2009. – V. 2009. – N. 09. – P. 1409-1412.

138. C. J. Smedley, G. Li, A. S. Barrow, T. L. Gialelis, M. Giel, A. Ottonello, Y. Cheng, S. Kitamura, D. W. Wolan, K. B. Sharpless, J. E. Moses. Diversity Oriented Clicking (DOC): Divergent Synthesis of SuFExable Pharmacophores from 2-Substituted-Alkynyl-1-Sulfonyl Fluoride (SASF) Hubs // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – V. 59. – N. 30. – P. 12460-12469.
139. M. Breugst, H. Reissig. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – V. 59. – N. 30. – P. 12293-12307.
140. P. L. Kotian, F. I. Carroll. Synthesis of (+) and (–) Epibatidine // *Synthetic Communications*. – 1995. – V. 25. – N. 1. – P. 63-71.
141. C. D. Jones, N. S. Simpkins, G. M. P. Giblin. β -Metallation of bridged alkenyl sulfones: Access to a key intermediate for epibatidine total synthesis // *Tetrahedron Letters*. – 1998. – V. 39. – N. 9. – P. 1021-1022.
142. E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, T. Mohri. Enantioselective route to a key intermediate in the total synthesis of forskolin // *Tetrahedron Letters*. – 1988. – V. 29. – N. 49. – P. 6409-6412.
143. M. C. Clasby, D. Craig, A. Marsh. Vitamin D₃ Synthetic Studies: Enantiospecific Synthesis of the CD Ring Fragment // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1993. – V. 32. – N. 10. – P. 1444-1446.
144. O. De Lucchi, L. Pasquato. The role of sulfur functionalities in activating and directing olefins in cycloaddition reactions // *Tetrahedron*. – 1988. – V. 44. – N. 22. – P. 6755-6794.
145. T. G. Back, R. J. Bethell, M. Parvez, J. A. Taylor, D. Wehrli. Cycloaddition Reactions of 1-Phenylseleno-2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyne // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – V. 64. – N. 20. – P. 7426-7432.
146. H.-Z. Bu, H.-H. Li, W.-F. Luo, C. Luo, P.-C. Qian, L.-W. Ye. Synthesis of 2 *H*-Chromenes via Unexpected [4 + 2] Annulation of Alkynyl Thioethers with *o*-Hydroxybenzyl Alcohols // *Organic Letters*. – 2020. – V. 22. – N. 2. – P. 648-652.
147. S. Gandhi, B. Baire. Unusual Formation of Cyclopenta[*b*]indoles from 3-Indolylmethanols and Alkynes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 84. – N. 7. – P. 3904-3918.
148. C. J. Narangoda, T. R. Lex, M. A. Moore, C. D. McMullen, A. Kitaygorodskiy, J. E. Jackson, D. C. Whitehead. Accessing the Rare Diazacyclobutene Motif // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – N. 24. – P. 8009-8013.

149. P. E. Simm, P. Sekar, J. Richardson, P. W. Davies. Gold(I)-Catalyzed Synthesis of 3-Sulphenyl Pyrroles and Indoles by a Regioselective Annulation of Alkynyl Thioethers // *ACS Catalysis*. – 2021. – V. 11. – N. 11. – P. 6357-6362.
150. O. Yuzlenko, K. Kiec-Kononowicz. Potent Adenosine A1 and A2A Receptors Antagonists: Recent Developments // *Current Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 13. – N. 30. – P. 3609-3625.
151. N. Ye, J. L. Neumeyer, R. J. Baldessarini, X. Zhen, A. Zhang. Update 1 of: Recent Progress in Development of Dopamine Receptor Subtype-Selective Agents: Potential Therapeutics for Neurological and Psychiatric Disorders // *Chemical Reviews*. – 2013. – V. 113. – N. 5. – P. PR123-PR178.
152. T. Koike, T. Takai, Y. Hoashi, M. Nakayama, Y. Kosugi, M. Nakashima, S. Yoshikubo, K. Hirai, O. Uchikawa. Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Dihydrofuran Derivatives: Discovery of 8,9-Dihydrofuro[3,2-*c*]pyrazolo[1,5-*a*]pyridines as Melatonin Receptor (MT₁/MT₂) Ligands // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V. 54. – N. 12. – P. 4207-4218.
153. R. Nirogi, A. R. Mohammed, A. K. Shinde, S. R. Gagginapally, D. M. Kancharla, V. R. Middekadi, N. Bogaraju, S. R. Ravella, P. Singh, S. R. Birangal, R. Subramanian, R. C. Palacharla, V. Benade, N. Muddana, P. Jayarajan. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Preclinical Evaluation of Heteroaromatic Amides and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as 5-HT₄ Receptor Partial Agonists // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 61. – N. 11. – P. 4993-5008.
154. J. D. Kendall, A. J. Marshall, A. C. Giddens, K. Y. Tsang, M. Boyd, R. Frédérick, C. L. Lill, W.-J. Lee, S. Kolekar, M. Chao, A. Malik, S. Yu, C. Chaussade, C. M. Buchanan, G. W. Rewcastle, B. C. Baguley, J. U. Flanagan, W. A. Denny, P. R. Shepherd. Novel pyrazolo[1,5-*a*]pyridines as PI3K inhibitors: variation of the central linker group // *Med. Chem. Commun.* – 2014. – V. 5. – N. 1. – P. 41-46.
155. P. Rolan, M. Hutchinson, K. Johnson. Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2009. – V. 10. – N. 17. – P. 2897-2904.
156. A. S. Krylov, A. A. Petrosian, J. L. Piterskaya, N. I. Svintsitskaya, A. V. Dogadina. Synthesis of ([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3-ylmethyl)phosphonates and their benzo derivatives via 5-*exo-dig* cyclization // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 15. – P. 1563-1568.
157. Category 3, Compounds with Four and Three Carbon Heteroatom Bonds: Three Carbon—Heteroatom Bonds: Ketene Acetals and Yne—X Compounds. Category 3, Compounds with Four

and Three Carbon Heteroatom Bonds / eds. De Meijere, Schaumann. – Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006. – Text : electronic.

158. V. A. Sannikova, I. R. Filippov, O. Yu. Karmatskikh, M. A. Panfilov, R. V. Andreev, A. Yu. Vorob'ev. Synthesis of 3-and 2,3-substituted pyrazolo[1,5-a][1,10]phenanthrolines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2020. – V. 56. – N. 8. – P. 1042-1047.

159. D. Just, D. Hernandez-Guerra, S. Kritsch, R. Pohl, I. Císařová, P. G. Jones, R. Mackman, G. Bahador, U. Jahn. Lithium Chloride Catalyzed Asymmetric Domino Aza-Michael Addition/[3 + 2] Cycloaddition Reactions for the Synthesis of Spiro- and Bicyclic α,β,γ -Triamino Acid Derivatives // European Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 2018. – N. 37. – P. 5213-5221.

160. V. A. Motornov, A. A. Tabolin, Y. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe. Copper-mediated oxidative [3 + 2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium imines: efficient synthesis of 3-fluoro- and 3-nitro-pyrazolo[1,5- *a*]pyridines // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2020. – V. 18. – N. 7. – P. 1436-1448.

161. Q. Bian, C. Wu, J. Yuan, Z. Shi, T. Ding, Y. Huang, H. Xu, Y. Xu. Iron Nitrate-Mediated Selective Synthesis of 3-Acyl-1,2,4-oxadiazoles from Alkynes and Nitriles: The Dual Roles of Iron Nitrate // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 85. – N. 6. – P. 4058-4066.

162. Z. Lai, Z. Li, Y. Liu, P. Yang, X. Fang, W. Zhang, B. Liu, H. Chang, H. Xu, Y. Xu. Iron-Mediated Synthesis of Isoxazoles from Alkynes: Using Iron(III) Nitrate as a Nitration and Cyclization Reagent // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 83. – N. 1. – P. 145-153.

163. I. Philippov, Y. Gatilov, A. Sonina, A. Vorob'ev. Oxidative [3+2]Cycloaddition of Alkynylphosphonates with Heterocyclic N-Imines: Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]Pyridine-3-phosphonates // Molecules. – 2022. – V. 27. – N. 22. – P. 7913.

164. J. I. Nelina-Nemtseva, A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii, H. T. L. Nguyen, E. A. Filatova. 1,3-Dipolar cycloaddition of azinium ylides to alkynyl hetarenes: a synthetic route to indolizine and pyrrolo[2,1-a]isoquinoline based heterobiaryls // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – N. 18. – P. 2327-2335.

165. H. Liu, D. He, Z. Sun, W. He, J. Han, J. Chen, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao. Novel synthesis of perfluoroalkylated indolizinyolphosphonates via a DIPEA-promoted one-pot process // Tetrahedron. – 2018. – V. 74. – N. 1. – P. 135-141.

166. S. C. Smith, E. D. Clarke, S. M. Ridley, D. Bartlett, D. T. Greenhow, H. Glithro, A. Y. Klong, G. Mitchell, G. W. Mullier. Herbicidal indolizine-5,8-diones: photosystem I redox mediators // *Pest Management Science*. – 2005. – V. 61. – N. 1. – P. 16-24.
167. T. Weide, L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann, H. Kessler. 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – V. 16. – N. 1. – P. 59-63.
168. A. F. Donnell, P. J. Dollings, J. A. Butera, A. J. Dietrich, K. K. Lipinski, A. Ghavami, W. D. Hirst. Identification of pyridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – V. 20. – N. 7. – P. 2163-2167.
169. Y. Shen, Y. Zhang, G.-F. Jiang. A Convenient Synthesis of Perfluoroalkylated Indolizinyolphosphonates // *Synthesis*. – 2002. – V. 2002. – N. 06. – P. 714-716.
170. I. R. Filippov, A. A. Sonina, A. Yu. Vorob'ev. The synthesis of indolizin-1-ylphosphonates via the reaction of ethynylphosphonates with pyridinium methylides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2023. – V. 59. – N. 11-12. – P. 786-792.
171. G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro, P. Merino. Chemical Synthesis of Heterocyclic–Sugar Nucleoside Analogues // *Chemical Reviews*. – 2010. – V. 110. – N. 6. – P. 3337-3370.
172. A. B. Lopes, P. Wagner, R. O. M. A. De Souza, N. L. Germain, J. Uziel, J.-J. Bourguignon, M. Schmitt, L. S. M. Miranda. Functionalization of 2 *H* -1,2,3-Triazole *C* -Nucleoside Template via N² Selective Arylation // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – V. 81. – N. 11. – P. 4540-4549.
173. A. S. Krylov, A. A. Petrosian, J. L. Pitserskaya, N. I. Svintsitskaya, A. V. Dogadina. Synthesis of ([1,2,4]triazolo[4,3- *a*]pyridin-3-ylmethyl)phosphonates and their benzo derivatives via 5- *exo* - *dig* cyclization // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 15. – P. 1563-1568.
174. W. Song, L. Shi, L. Gao, P. Hu, H. Mu, Z. Xia, J. Huang, J. Su. [1,2,4]Triazolo[1,5- *a*]pyridine as Building Blocks for Universal Host Materials for High-Performance Red, Green, Blue and White Phosphorescent Organic Light-Emitting Devices // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2018. – V. 10. – N. 6. – P. 5714-5722.
175. C. Cao, W.-C. Chen, J.-X. Chen, L. Yang, X.-Z. Wang, H. Yang, B. Huang, Z.-L. Zhu, Q.-X. Tong, C.-S. Lee. Bipolar Blue Host Emitter with Unity Quantum Yield Allows Full Exciton Radiation in Single-Emissive-Layer Hybrid White Organic Light-Emitting Diodes // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2019. – V. 11. – N. 12. – P. 11691-11698.

176. H. Güsten, L. Klasinc, J. Marsel, D. Milivojević. A comparative study of the mass spectra of stilbene and fluorene // *Organic Mass Spectrometry*. – 1972. – V. 6. – N. 2. – P. 175-178.
177. M. A. Guerrero-Robles, M. A. Vilchis-Reyes, E. M. Ramos-Rivera, C. Alvarado. Synthesis of Alkynyl Sulfones // *ChemistrySelect*. – 2019. – V. 4. – N. 46. – P. 13698-13708.
178. T. G. Back. The chemistry of acetylenic and allenic sulfones // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – N. 25. – P. 5263-5301.
179. J. C. Worch, C. J. Stubbs, M. J. Price, A. P. Dove. Click Nucleophilic Conjugate Additions to Activated Alkynes: Exploring Thiol-yne, Amino-yne, and Hydroxyl-yne Reactions from (Bio)Organic to Polymer Chemistry // *Chemical Reviews*. – 2021. – V. 121. – N. 12. – P. 6744-6776.
180. T. G. Back, K. N. Clary, D. Gao. Cycloadditions and Cyclizations of Acetylenic, Allenic, and Conjugated Dienyl Sulfones // *Chemical Reviews*. – 2010. – V. 110. – N. 8. – P. 4498-4553.
181. Y. Tamura, Y. Sumida, Y. Miki, M. Ikeda. Effects of 3-substituents upon orientation in the 1,3-dipolar cyclo-addition reaction between 3-substituted pyridine N-imides and ethyl propiolate: syntheses of ethyl 4- and 6-substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylates // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1975. – N. 5. – P. 406.
182. P. Chen, C. Zhu, R. Zhu, W. Wu, H. Jiang. MnO_2 -Promoted Oxidative Radical Sulfonylation of Haloalkynes with Sulfonyl Hydrazides: C(sp)–S Bond Formation towards Alkynyl Sulfones // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2017. – V. 12. – N. 15. – P. 1875-1878.
183. K. A. Vinogradova, M. I. Rakhmanova, M. D. Taigina, N. V. Pervukhina, D. Yu. Naumov, V. A. Sannikova, I. R. Filippov, A. Vorob'ev. Heteroleptic Ionic Copper(I) Complexes Based on Pyrazolo[1,5-A][1,10]phenanthrolines: Synthesis, Structure, and Photoluminescence. – 2024. – V. 50. – N. 8. – C. 567-578.
184. 1-AMINOPYRIDINIUM IODIDE // *Organic Syntheses*. – 1963. – V. 43. – P. 1.
185. Z. Qu, X. Chen, J. Yuan, L. Qu, X. Li, F. Wang, X. Ding, Y. Zhao. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ -catalyzed alkynylphosphonates formation — An efficient coupling reaction of terminal alkynes with *H*-phosphonates // *Canadian Journal of Chemistry*. – 2012. – V. 90. – N. 9. – P. 747-752.