

На правах рукописи



Филиппов Игорь Романович

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

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Научный руководитель:	Воробьев Алексей Юрьевич кандидат химических наук заведующий Лабораторией фотоактивируемых процессов, НИОХ СО РАН, г. Новосибирск
Официальные оппоненты	Беляева Ксения Васильевна доктор химических наук, главный научный сотрудник Лаборатории неперехватываемых гетероатомных соединений ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» г. Иркутск Толстикова Святослав Евгеньевич кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории многоспиновых координационных соединений ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск
Ведущая организация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», г. Самара

Защита состоится «06» декабря 2024г. в 09:30 на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор химических наук



Лузина Ольга
Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ацетилены 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 периферических реакциях с целью синтеза циклических, ароматических и гетероциклических соединений. Будучи столь универсальным строительным блоком, ацетилены интересны с точки зрения их модификации, с вытекающими из их свойств перспективами синтеза более функционально сложных структур. На сегодняшний день большинство исследований сосредоточены вокруг ацетиленов с углерод-центрированными заместителями 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 – интересен с методологической точки зрения, поскольку позволяет получать широкий набор карбо- и гетероциклических соединений с функциональной группой в небольшое число стадий.

В рамках данной работы было проведено исследование взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илами пиридиния: метилидами пиридиния и пиридины-*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 применения 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, Pan-JAK киназы, p38 киназы, а также ингибиторов D3 дофаминовых рецепторов, противотуберкулезных и противомаларийных агентов. Индолизины также находят применение в медицинской химии. Остов [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина нашел применение в дизайне органических диодов и транзисторов.

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 Rösenthaller). 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. Часто, применяемые ацетилены содержат перфторированные заместители, что повышает акцепторный характер тройной связи и активизирует её к нуклеофильному и дипольному присоединению, либо в реакциях циклоприсоединения используются 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. В литературе описано множество примеров взаимодействия этинилсульфонов с различными диенами (реакция Дильса-Альдера) и активными диполярофилами: азидами, азасоединениями, нитронами и другими. В то же время, данные о реакционной способности по отношению к *N*- и *C*-идам пиридиния носят единичный характер.

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 Крэнке, и синтез функциональных производных пиразоло[1,5-*a*]пиридина и индолизина, соответственно.

Задачи.

1. Синтез исходных соединений: солей *N*-аминопиридиния и Крэнке, 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* (*R* = Alk, Ph, $\text{PO}(\text{OEt})_2$, Hal, OPh, H; *X* = $\text{PO}(\text{OEt})_2$, SO_2Ar).
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 промотируется добавкой $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$. 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-фенилindoлизинил-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.

Продemonстрирована 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 дают соответствующие продукты циклоприсоединения с более высоким выходом и не требуют добавки нитрата железа (III). Также продемонстрирована возможность получение индолизинил-1-фосфонатов аналогичным образом из солей Крёнке, причем диэтил триметилсилилэтинилфосфонат вступает в эту реакцию в стандартных условиях – ацетонитрил, карбонат калия – а для диэтил фенилэтинилфосфоната, в силу его меньшей активности, использовалась система ДМСО, K_2CO_3 при температуре 90°C. Аналогичная реакционная способность по отношению к солям *N*-аминопиридиния и солям Крёнке была обнаружена и для триметилсилилтозилацетилена – были получены соответствующие пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилаты и индолизинил-1-тозилаты. При замене TMS-группы на фенил наблюдалось резкое увеличения 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, пиразоло[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).

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 переосаждением. 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*-пиразоло[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 Крёнке 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.

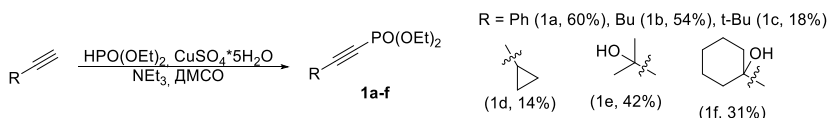
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во «Введении» обоснована актуальность темы диссертации, обозначены цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также сформулированы положения, выносимые на защиту. Глава 1 «Литературный обзор» состоит из двух основных частей: рассмотрение подходов к синтезу ацетиленов с гетероатомными заместителями (этинилфосфонатов и этинилсульфонов), обзор методов синтеза ароматических и гетероциклических соединений с использованием упомянутых ацетиленов по реакциям конденсации и циклоприсоединения. Глава 2 «Основная часть» разделена на несколько подразделов и содержит результаты и обсуждение проделанной работы. В частности, в этой части описано исследование взаимодействия солей *N*-аминопиридиния и солей Крёнке с этинилфосфонатами и этинилсульфонами; предложены методики синтеза соответствующих производных пиразоло[1,5-*a*]пиридина и индолизина. Также здесь описываются некоторые свойства полученных соединений, например, исследование реакционной способности полученного [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфоната по отношению к карбонильным соединениям различной структуры. В главе 3 «Экспериментальная часть» представлены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

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

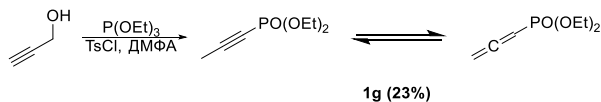
Исходные этинилфосфонаты (**1a-g**) для исследования их реакционной способности в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с солями *N*-аминопиридиния были получены по медь-катализируемой реакции терминальных ацетиленов с диэтил *H*-фосфонатом (Схема 1).

Схема 1



Диэтил 1-пропинилфосфонат (**1g**) был получен из пропаргилового спирта при взаимодействии с триэтилфосфитом в присутствии триэтиламина и TsCl в ДМФА (Схема 2).

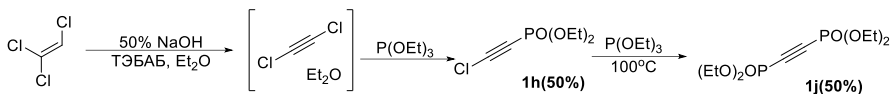
Схема 2



Диэтил триметилсилилэтинилфосфонат (**1i**) и тетраэтил этинилбифосфонат (**1j**) были получены несколькими путями. В литературе описан подход, который позволяет получить хлорэтинилфосфонат **1h** с выходом 50%, и далее путем его

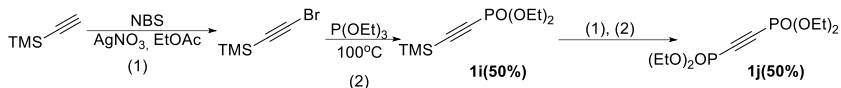
реакции с триэтилфосфитом без растворителя получается этинилбифосфонат **1j** с выходом 50% (Схема 3).

Схема 3



Альтернативный метод - бромирование TMS-ацетилена с помощью NBS в присутствии AgNO₃ в этилацетате с последующей реакцией с триэтилфосфитом приводит к соединению **1i** с выходом около 50% (Схема 4).

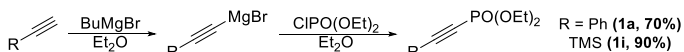
Схема 4



Повторение этих двух реакций позволяет получить бромэтинилфосфонат (**1k**) и ацетилен **1j** с выходом также около 50%. Данный подход включает большее количество стадий, но является предпочтительным, поскольку смесь дихлорацетилена с диэтиловым эфиром чрезвычайно взрывоопасна. Иодэтинилфосфонат может быть получен аналогичным образом по реакции между соединением **1i** и NIS.

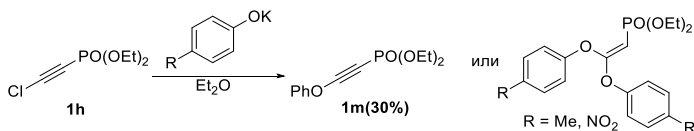
Альтернативный подход к получению этинилфосфонатов – это получение реактива Йоуча из соответствующего терминального ацетилена и BuMgBr в диэтиловом эфире при температуре -78°C. Добавление к реакционной смеси хлорфосфоната приводит к целевым ацетиленам **1a** и **1i** (Схема 5).

Схема 5



Феноксидэтинилфосфонат (**1m**) был получен взаимодействием ацетилена **1h** с фенолятом калия в диэтиловом эфире с выходом 30%. Замещенные феноляты в аналогичных условиях дают продукты диприсоединения (Схема 6).

Схема 6



В качестве модельных субстратов для оптимизации методики получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов были выбраны фенилэтинилфосфонат **1a** и тетрафторборат *N*-аминопиридиния, а ход реакции отслеживался с помощью метода ЯМР ³¹P. Часто такое превращение проводят в системе K₂CO₃/MeCN,

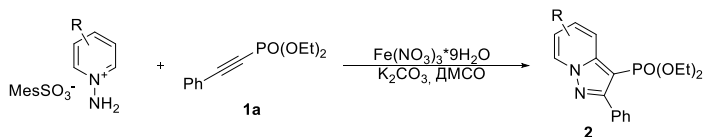
однако, данные условия не обеспечивали полной конверсии ацетилена **1a**. В рамках оптимизации условий варьировались растворитель, основание, молярные соотношения реагентов, а также рассматривались различные добавки – соли переходных и непереходных металлов. Так, было продемонстрировано, что в системе K_2CO_3 /ДМСО при комнатной температуре и с добавкой нонангидрата нитрата железа (III) на уровне 10 мол.% конверсия **1a** достигает 100% за 24 часа, а выход продукта **2a** составил 84% (Таблица 1).

Таблица 1. Оптимизация условий реакции 1,3-дитолярного циклоприсоединения

	Добавка	Растворитель	Конверсия 1a (выход), %
1	-	CH_3CN	63
2	- (5 мол. экв. Соли)	CH_3CN	100 (64)
3	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (10 мол.%)	CH_3CN	88
4	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (10 мол.%)	ДМФА	82
5	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (10 мол.%)	ДМСО	100 (84)
6	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (20 мол.%)	ДМСО	100 (84)
7	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (10 мол.%), 60°C	ДМСО	67
8	$FeCl_3$ (10 мол.%)	ДМСО	47
9	$FeSO_4 \cdot 5H_2O$ (10 мол.%)	ДМСО	66
10	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (10 мол.%), атмосфера аргона	ДМСО	15
11	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (1 мол. экв.), атмосфера аргона	ДМСО	100 (70)

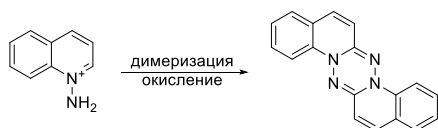
Далее мы исследовали реакционную способность замещенных солей N-аминопиридиния по отношению к ацетилену **1a** (Схема 7).

Схема 7



	2a	2b	2c	2d	2e	2f
R	H	5-Me	7-Me	7-Ph	5-CO ₂ Et	5-OMe
Выход, %	84	52	76	80	75	33
N экв. соли	1	2	3	1	2.5	4

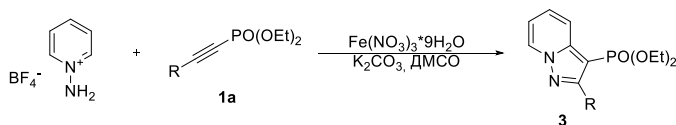
Пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонаты **2b,e,f**, замещенные по положению 5 как электронодонорными, так и электроноакцепторными группами, были получены с меньшими выходами, чем незамещенный продукт **2a**. С другой стороны, продукт **2d** был получен с выходом 80% даже несмотря на



стерически объемный заместитель в α -положении пиридина. Продукт взаимодействия соли, замещенной группой NMe_2 , с ацетиленом **1a** не образовывался вовсе. По-видимому, сильные электронодонорные заместители значительно снижают кислотность аминогруппы, затрудняя процесс депротонирования. Использование более сильных оснований – DBU и tBuOK – также оказалось неэффективно, поскольку они сами могут взаимодействовать с ацетиленом. При введении в реакцию с ацетиленом **1a** солей N -аминохинолиния и изохинолиния наблюдали образования димеров соответствующих N -иминов, что также указывает на низкую реакционную способность алкинилфосфонатов.

Также мы рассмотрели ряд 2- R -этинилфосфонатов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к тетрафторборату N -аминопиридиния (Схема 8).

Схема 8

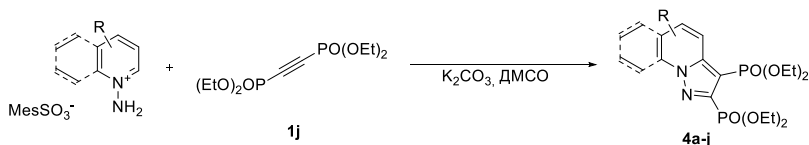


	3a	3b	3c	3d	3e	3f
R	Bu	t-Bu		Me		
Выход, %	40	34	40	25	32	45
N экв. соли	1	8	1.25	2	2.5	1.2

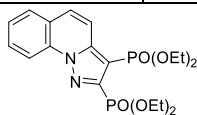
Пиразолопиридины **3a-f** были получены с умеренными выходами (25 – 45%). Снижение реакционной способности ацетилена, замещенного алкильной или циклоалкильной группой, можно объяснить их более донорным характером по сравнению с фенильной группой. Реакция с ацетиленом **1c** требует добавления большого 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 ацетилена. После добавления нитрата железа (III) превращение происходит со 100% конверсией.

Ацетилен **1j** оказался значительно активнее в данном превращении и не требовал добавки нитрата железа (III). Фосфонатные производные пиразоло[1,5- a]пиридина и его аннелированных аналогов были получены с выходами 48 – 95% (Схема 9).

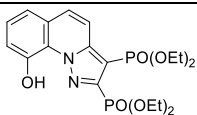
Схема 9



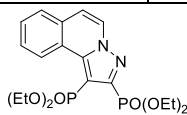
	R	Выход, %		R	Выход, %
4a	H	95	4d	4-Me	76
4b	5-Me	73	4d'	6-Me	19
4c	5-CO ₂ Et	62	4e	5-OMe	48
			4f	6-(4-Py)	88



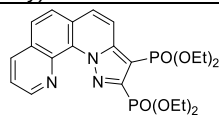
4g (66%)



4h (90%)



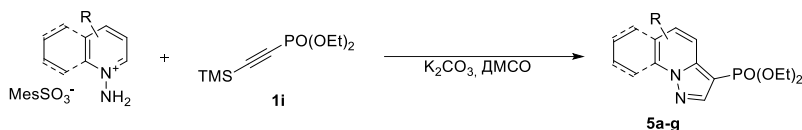
4i (95%)



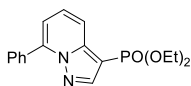
4j (86%)

Триметилсилил-замещенный этинилфосфонат **4b** также проявляет высокую реакционную способность по отношению солям *N*-аминопиридиния. В ходе реакции происходит элиминирование TMS-группы, и, таким образом, решается задача синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфонатов со свободным положением 2, причем с выходами от умеренных до отличных (Схема 10).

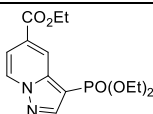
Схема 10



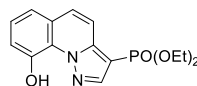
	5a	5b	5c	5d	5e
R	H	6-Me	7-Me	7-Ph	6-CO ₂ Et
Выход, %	98	65	98	36	80



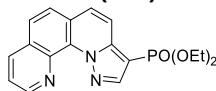
5d (36%)



5e (80%)



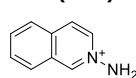
5f (95%)



5g (36%)

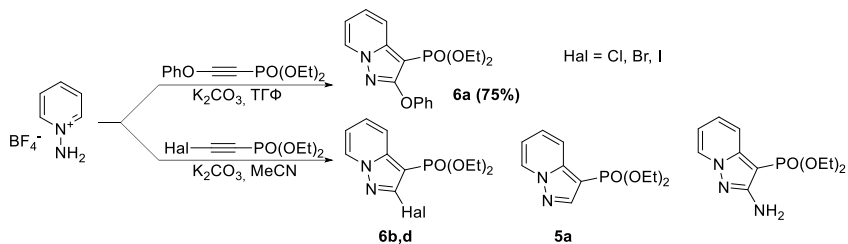


димеризация



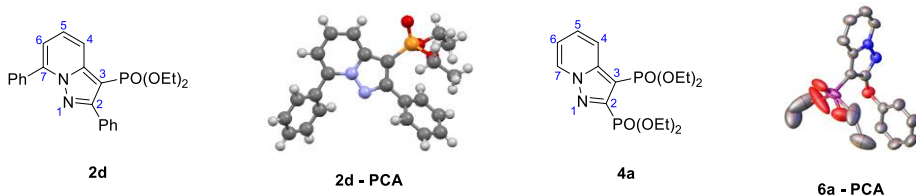
Феноксипирозинилфосфонат (**1m**), а также галогенэтинилфосфонаты (**1h,k,l**) продемонстрировали значительно меньшую реакционную способность. В системе K₂CO₃/MeCN основным продуктом оказался пиразолопиридин **5a**. Заменяя растворитель на менее полярный ТГФ, удалось получить продукт **6a** с выходом 75% без следов продукта элиминирования. Для галогенэтинилфосфонатов варьирование растворителя и основания оказалось неэффективно – основным продуктом оставался **5a**, а также образовывались незначительные количества 2-аминопиразоло[1,5-*a*]пиридирил-3-фосфоната. Бром-производное из реакционной смеси выделить не удалось (Схема 11).

Схема 11



Hal	6b	6c	6d
Выход, %	Cl 35	Br -	I 8

Строение полученных соединений было доказано комбинацией методов ЯМР ^{31}P и ^{13}C и PCA.

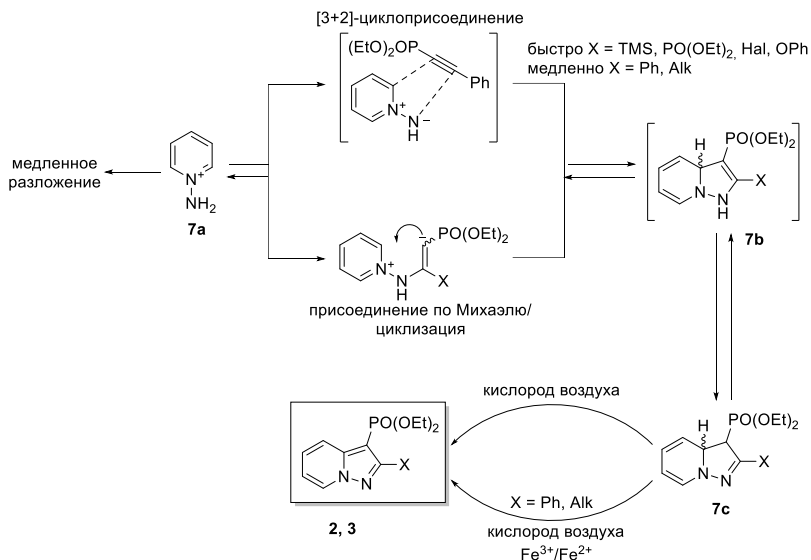


Атому углерода C-3 в спектре ЯМР ^{13}C соответствует дублет в области 90 – 105 м.д. с КССВ $^1J_{C-P} = 224$ Гц (спин-спиновое взаимодействие ядер углерода и фосфора, связанных друг с другом), а атому углерода 2 – дублет в области 140 – 160 м.д. с КССВ $^2J_{C-P} = 14$ Гц. Аналогичные наборы сигналов 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*]пиридиндил-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 AMPX-системы. В случае замещения в пиридиновом цикле, система меняется на AMX (в случае 5-Х-пиразоло[1,5-*a*]пиридина) или AMP для 7-замещенного продукта. Для всех продуктов в масс-спектрах высокого разрешения зафиксированы молекулярные ионы соответствующей массы.

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме ниже. Илид, который образуется в результате депротонирования соли **7a** взаимодействует с ацетиленом либо синхронно – [3+2]-циклоприсоединение, либо последовательно –

присоединение по Михаэлю с последующим внутримолекулярным замыканием цикла, давая интермедиат **7b**. Такой интермедиат вследствие его быстрой перегруппировки в промежуточный продукт **7c** физико-химическими методами исследования не фиксируется. Далее, **7c** 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 12).

Схема 12



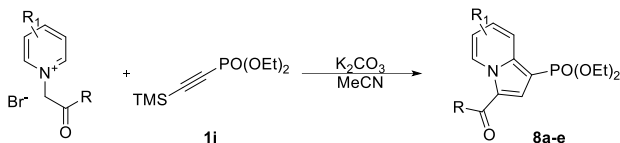
Таким образом, была разработана и оптимизирована методика синтеза 2-фенил- и 2-алкилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов: показано, что добавка нитрата железа (III) увеличивает конверсию исходного замещенного этинилфосфоната, а в случае 2-алкилалкинилфосфонатов является критически важной. Также было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

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. На данный момент изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с перфторалкилэтинилфосфонатами, однако в литературе нет данных о реакционной способности нефторированных 2-алкил- и 2-арилэтинилфосфонатов с метилидами пиридиния. Поэтому в рамках нашей работы мы исследовали взаимодействие упомянутых выше ацетиленов с солями Крёнке. В ходе

исследований было показано, что ацетилен **1j** активно взаимодействует с солями Крёнке в системе $K_2CO_3/MeCN$, давая соответствующие диэтил индолизинил-1-фосфонаты с выходами 64 – 98 %. Варьирование условий – замена растворителей на более полярные ДМФА и ДМСО и менее полярный ТГФ – не привело к увеличению выхода продукта. Также неэффективной оказалась замена основания на гомогенный триэтиламин или другие гетерогенные КОН и Cs_2CO_3 (Схема 13).

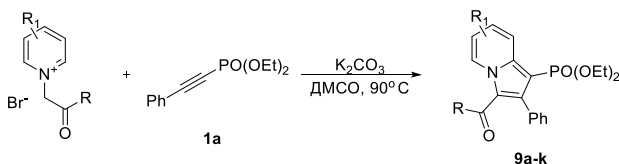
Схема 13



	8a	8b	8c	8d	8e
R₁	H	6-Me	H	H	6-Me
R	Ph	Ph	2-Py	OEt	OEt
Выход, %	77	64	68	98	98

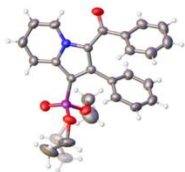
Далее мы сосредоточились на синтезе диэтил 2-фенил-1-фосфонилиндолизинов из соответствующих солей и фенилэтинилфосфоната **1a**. В оптимизированных ранее условиях (K_2CO_3 –MeCN) по данным спектроскопии ЯМР ^{31}P была обнаружена нулевая конверсия исходного фосфоната **1a**. Замена основания на Na_2CO_3 или Cs_2CO_3 , а также на гомогенный NEt_3 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 ^{31}P наблюдалась полная конверсия ацетилена **1a**. После очистки 1-фосфонилиндолизин **9a** был получен с выходом 66%. Далее эти условия были использованы для синтеза 2-фенил-1-фосфонилиндолизинов с различными заместителями как в остоле индолизина (R_1), так и при карбонильной группе (R_2) (Схема 14).

Схема 14



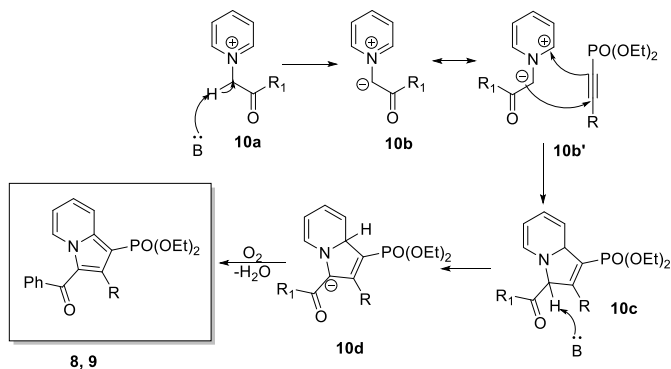
	R₁	R	Выход, %		R₁	R	Выход, %
9a	H	Ph	66	9g	H	4-NO ₂ Ph	-
9b	6-Me	Ph	32	9h	H	OEt	60
9c	H	2-Py	47	9i	6-Me	OEt	40
9d	H	4-MePh	30	9j	6-OMe	OEt	-
9e	H	4-MeOPh	33	9k	6-CO ₂ Me	OEt	20
9f	H	4-BrPh	7				

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 **9a**, по результатам которого показана региоселективность циклоприсоединения. Строение других соединений было установлено комбинацией методов ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C .



Предполагаемый механизм типичен для подобных процессов и представлен на схеме ниже. Из соли **10a** действием основания генерируется ирид **10b**, который взаимодействует с ацетиленом либо синхронно, либо последовательно идут присоединение по Михаэлю к тройной связи и замыкание цикла с образованием промежуточного продукта **10c**. Депротонирование последнего приводит к формированию **10d**, который окисляется кислородом воздуха в конечный индолизинил-1-фосфонат (Схема 15).

Схема 15



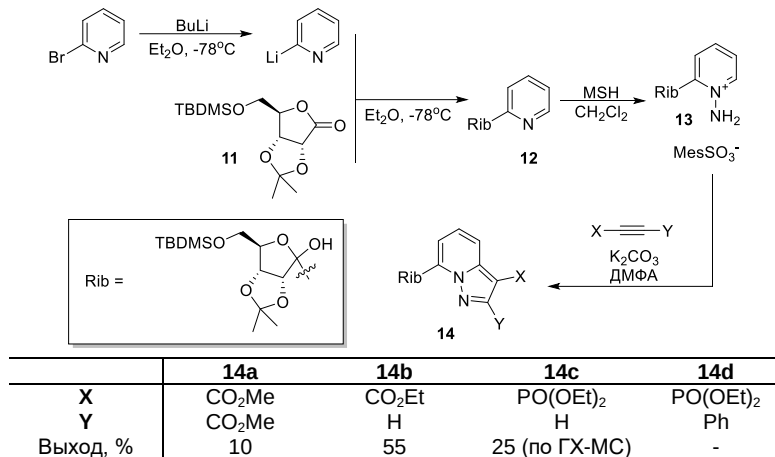
Так, было продемонстрировано, что индолизинил-1-фосфонаты со свободным положением 2 могут быть получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ацетонитриле в присутствии карбоната калия между диэтил TMS-этинилфосфонатом и бромиды ариллацилпиридиния и этил карбоксиметилпиридиния, причем последние давали продукты с более высокими выходами. Взаимодействие упомянутых солей Крёнке с диэтил фенилэтинилфосфонатом происходит в ДМСО при температуре 90°C.

Изучение подходов к синтезу нуклеозидных аналогов, содержащих фосфонатную группу.

Также в работе были опробованы подходы к синтезу нуклеозидных аналогов, содержащих пиразоло[1,5-*a*]пиридин, которые были основаны на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. В рамках первого подхода

защищенный риболактон **11** ввели в реакцию с 2-пиридиллитием, в результате чего получили пиридин **12**. Далее синтезировали соль **13** действием О-мезитиленсульфонилгидроксиламина (MSH) и исследовали ее реакционную способность по отношению к алкинам (Схема 16).

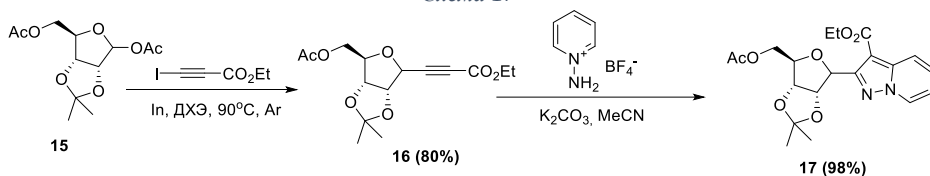
Схема 16



В результате были получены 2-Rib-пиразоло[1,5-*a*]пиридины, однако с репрезентативным выходом был получен только продукт **14b**. Целевой продукт с фосфонатной группой **14c** был зафиксирован методом ГХ-МС (25%), однако выделить его не удалось. Вещество **14d** обнаружен не был.

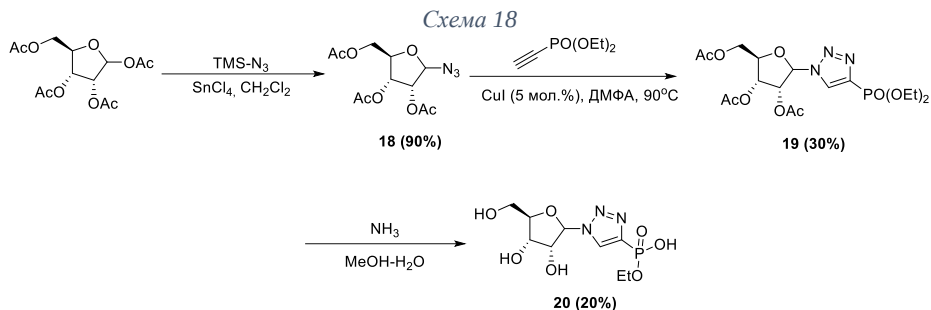
Другой подход заключался в модификации 1-ОАс-рибозы иодацетиленом в присутствии металлического индия (Схема 17).

Схема 17



Был получен продукт **17** с выходом 98%. Иодэтинилфосфонат в данное взаимодействие не вступает вовсе. Оба этих подхода объединяют трудности при удалении защитных групп – вещества разрушаются, поэтому целевые нуклеозидные аналоги получить не удалось.

Более результативным оказалось получение рибозы, модифицированной триазолофосфонатным фрагментом по клик-реакции (Схема 18).

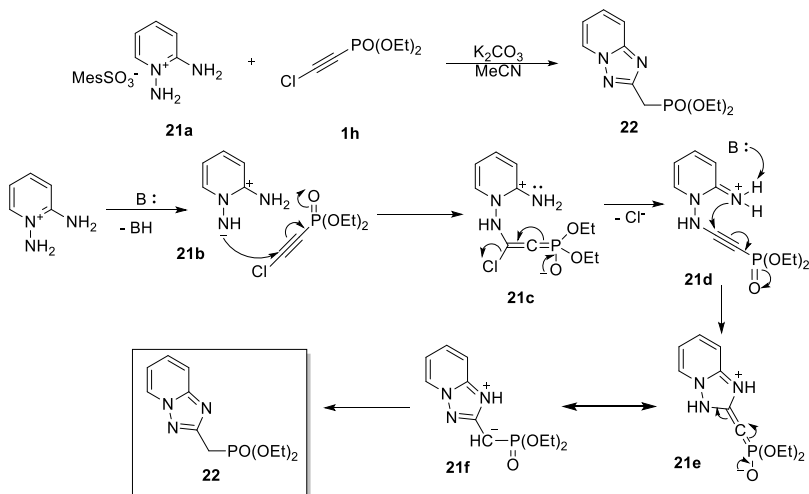


Таким образом был получен целевой продукт **20** с выходом около 20%, причем, судя по данным ЯМР ^1H фосфонатная группа была частично гидролизована.

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

В ходе исследований было выяснено, что при взаимодействии соли 1,2-диаминопиридиния **21a** и хлорацетилена **1h** в присутствии карбоната калия в ацетонитриле вместо ожидаемого продукта циклоприсоединения, образуется диэтил ([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метил)фосфонат **12** 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. Мы предполагаем, что образующийся в результате депротонирования аминогруппы анион **21b** нуклеофильно присоединяется по тройной связи ацетилена, давая интермедиат **21c**. Последний при удалении аниона Cl^- под действием основания замыкается в циклический аддукт **21e**, который в результате миграции протона превращается в триазолопиридин **22** (Схема 19).

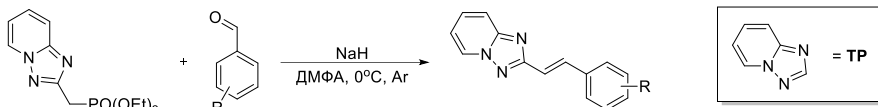
Схема 19



Такие соединения могут быть использованы в синтезе алкенов по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, поэтому далее мы изучили реакционную способность вещества **22** с различными карбонильными соединениями. Реакция Хоренра-Уодсворта-Эммонса представляет собой модификацию широко известной реакции Виттига. Но в данном превращении принимает участие не илид 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.

Прежде всего, мы сосредоточились на рассмотрении ряда бензальдегидов с различными заместителями. Фосфонатный карбанион генерировался *in situ* действием гидрида натрия на триазолопиридин **22** в охлажденном до 0°C ДМФА в атмосфере аргона, затем прибавлялось карбонильное соединение и смесь выдерживалась 24 ч 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 гидрида натрия обусловлен его высокой основностью по сравнению с карбонатом калия и *трет*-бутоксидом калия, которые не обеспечивают образования аниона. 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 20).

Схема 20



22

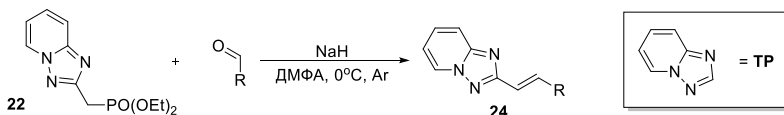
23

	R	Выход, %		R	Выход, %
23a	H	50	23i	4-Cl	43
23b	4-Me	70	23j	4-Br	70
23c	4-OMe	55	23k	4-CO ₂ Me	-
23d	4-NMe ₂	45	23l	4-NO ₂	50
23e	4-NEt ₂	80	23m	3-NO ₂	45
23f	4-CH ₂ OH	45	23n	2-NO ₂	45
23g	4-CF ₃	100	23o	(1,4-TP)Phen	60
23h	4-F	23			

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_{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.

Далее мы рассмотрели различные карбонильные соединения: алифатические, α,β-ненасыщенные, гетероциклические и стерически затрудненные альдегиды, а также алифатический кетон (ацетон) (Схема 21).

Схема 21



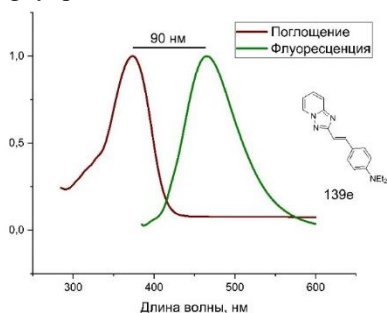
22

24

	R	Выход, %		R	Выход, %
24a	4-Пу	42	24g	ферроценил	20
24b	3-Пу	-	24h	2-стирил	73
24c	2-Пу	-	24i	2-пропил (<i>E</i> + <i>Z</i> = 1:1)	42
24d	2-(N-метилпирролил)	50	24j	1-адамантил	60
24e	2-фурил	70	24k	1,1-диметил	40
24f	2-тиофенил	35			

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 ввиду высокой N-H кислотности за счет чего происходило протонирование

фосфонатного аниона. Продукт **24h** 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 м.д. 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 **24i** был получен с выходом 20% в виде двух изомеров. Также на примерах **24j-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. Для соединения **23e** были записаны спектры поглощения и флуоресценции.



Максимумы поглощения и испускания полученного стирильного производного триазолопиридина составляют 375 и 465 нм, соответственно, что указывает на значительную величину Стоксова сдвига порядка 90 нм, что характерно для диарилэтиленов.

В результате этой части работы было продемонстрировано, что фосфонатное производное триазолопиридина **22** активно реагирует с различными карбонильными

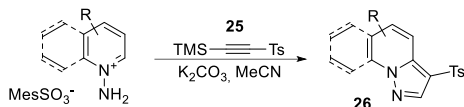
соединениями и, таким образом, является хорошим строительным блоком в синтезе алкенов самого разного замещения: ароматического, алифатического, стерически затрудненного.

Синтез гетероциклических соединений из этинилсульфонов

Алкинилсульфоны являются легкодоступными электронодефицитными алкинами, которые могут быть вовлечены в широкий спектр превращений. 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 с соответствующими илидами. На роль модельных субстратов мы выбрали тетрафторборат *N*-аминопиридиния и TMS-тозилацетилен **25**. Оказалось, что обычно используемая система $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeCN}$ дает высокий выход

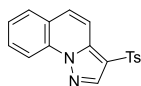
соответствующего пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-тозилата **26a**. Интересно, что TMS-группа в ходе реакции элиминируется, также как и в случае с фосфонатом **1i**. Варьирование условий не привело к заметным изменениям. В ходе исследований было выявлено, что *N*-илиды пиридиния, замещенные донорными группами и атомами брома, дают продукты с более высокими выходами. Пиразолопиридин **26l** был выделен в виде единственного – 4-циано – изомера (Схема 22).

Схема 22

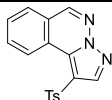


	R	Выход, %		R	Выход, %
26a	H	72	26d	7-Ph	55
26b	5-Me	55	26e	5-CO ₂ Et	20
26c	7-Me	?	26f	5-OMe	18

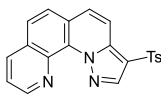
	26j	26j'	26k	26l	26n
R	6-Br	4-Br	4,6-Br	4-CN	4-CONEt ₂
Выход, %	30	30	23	24	25



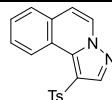
26g (50%)



26h (15%)



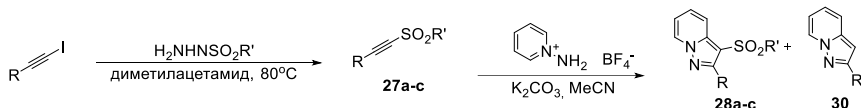
26i (53%)



26m (50%)

Также в работе были получены другие этинилсульфоны, и исследована их реакционная способность. По реакции иодацетиленов с сульфонилгидразонами в присутствии диоксида марганца в диметилацетамиде было получено три этинилсульфона (Схема 23).

Схема 23

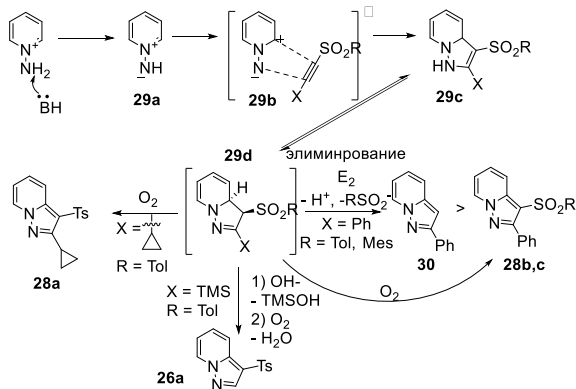


	R	R ₁	Выход 27 , %	Выход 28 , %
a	циклопропил	4-MePh	30	95 (в ТГФ)
b	Ph	4-MePh	30	9
c	Ph	2,4,6-MePh	30	6

В условиях, описанных выше, в реакции с тетрафторборатом *N*-аминопиридиния 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 E₂, мы заменили ацетонитрил на менее полярный ТГФ. Таким образом удалось повысить выход продукта **28a** до 95%, причем в таких условиях продукта элиминирования не фиксировалось. Для фенолэтинилсульфонов замена растворителя ничего не дала – основным

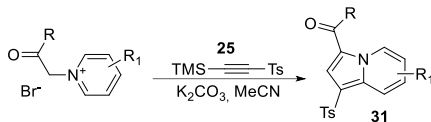
продуктом, по-прежнему, был 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридин. Предполагаемый механизм реакции представлен ниже. В результате депротонирования исходной соли образуется диполь **29a**, который взаимодействует с ацетиленом дает промежуточный циклоаддукт **29c**, который, в свою очередь претерпевает перегруппировку в более стабильный **29d**. 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 **28a** образуется практически с количественным выходом (Схема 24).

Схема 24



Фенильная группа, напротив, замедляет процесс окисления, что может приводить к конкуренции с процессом элиминирования по типу E₂ в присутствии карбоната калия. Последний процесс, как было выяснено, оказывается основным и приводит к образованию **30** как основного и целевых **28b,c**.

Схема 25



	R ₁	R	Выход, %		R ₁	R	Выход, %
31a	H	OEt	98	31f	6-Me	Ph	42
31b	6-Me	OEt	74	31g	6-OMe	Ph	30
31c	6-OMe	OEt	20	31h	6-CO ₂ Me	Ph	25
31d	6-CO ₂ Me	OEt	69	31i	H	4-MePh	26
31e	H	Ph	81	31j	H	4-BrPh	28

Элиминирование TMS-группы происходит из циклоаддукта под действием основания: контрольный эксперимент показал, что удаления TMS-группы из молекулы ацетилена в присутствии карбоната калия в ацетонитриле не происходит.

Обнаружив высокую реакционную способность солей Крёнке в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к этинилфосфонатам, мы решили исследовать

взаимодействие этих солей с ацетиленом **25** (Схема 25). 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 **31a,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.

Заключение

1. Продemonстрировано, что диэтил 2-*R*-этинилфосфонаты (*R* = Alk, Ph) вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к пиридиний-*N*-иминам в системе ДМСО/К₂CO₃ в присутствии Fe(NO₃)₃·9H₂O, 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 пиридиний-*N*-иминами и в системе ДМСО/К₂CO₃ 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 Крёнке диэтил 2-*R*-этинилфосфонаты дают соответствующие диэтил индолизинил-1-фосфонаты (*R* = TMS) в системе MeCN/К₂CO₃, и диэтил 2-фенилиндолизинил-1-фосфонаты (*R* = Ph) в системе ДМСО/К₂CO₃ при температуре 90°C.
4. Обнаружено, что диэтил 2-Hal-этинилфосфонаты (Hal = Cl, Br) при взаимодействии с солью 1,2-диаминопиридиния в присутствии K₂CO₃ 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/ДМФА.
5. Выявлено, что взаимодействие пиридиний-*N*-иминов с 2-*R*-этинилсульфонами (*R* = TMS, Ph, циклопропил; SO₂X, где X = Mes, Tol) в системе MeCN/К₂CO₃ дают 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилаты и -мезителенсульфонаты (*R* = Ph, X = Tol), а также 2-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилат (*R* = циклопропил, X = Tol) в системе ТГФ/К₂CO₃ с выходом 95%. Соли Крёнке в аналогичной реакции с триметилсилилтозилацетиленом образуют индолизинил-1-тозилаты.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Список статей в рецензируемых журналах:

1. 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.
2. 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.
3. 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 // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2024. V. 50. N. 8. P. 567-578.

Конференции, на которых представлены материалы диссертации:

1. Philippov I.R., Vorobev A. Yu. The synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyridines containing a phosphonate moiety. Сборник тезисов «European Symposium on Organic Chemistry» – «ESOC-2019». P. 150. Vienna, Austria, 2019. (стендовый доклад).
2. Филиппов И.Р., Воробьев А.Ю. Синтез фосфонатных производных пиразоло[1,5-а]пиридинов из алкинилфосфонатов. Сборник тезисов «Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии» – «MEDCHEMSCHOOL2021». С. 201. Новосибирск, Россия, 2021 г. (стендовый доклад).
3. Филиппов И.Р. , Воробьев А.Ю. Синтез фосфонатных производных пиразоло[1,5-а]пиридинов из алкинилфосфонатов. Сборник тезисов «Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений» – «КОСТ-2021», С. 300. Сочи, Россия, 2021 г. (стендовый доклад).
4. Филиппов И.Р., Воробьев А.Ю. Синтез замещенных 2-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» – «СПОХ-2023», С. 187. Новосибирск, Россия, 2023 г. (стендовый доклад).
5. Филиппов И.Р., Воробьев А.Ю. Использование фосфонатных производных ацетилена в дизайне соединений на основе остова [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» – «АПОХ-2024». С. 138. пгт. Шерегеш, Россия, 2024 г.(флеш-доклад).