

На правах рукописи



Супранович Вячеслав Игоревич

**N-АМИНОКАТИОНЫ ПИРИДИНОВОГО РЯДА:
ПОЛУЧЕНИЕ, СТРОЕНИЕ И СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(02.00.03 – Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (Новосибирский Государственный Университет, НГУ)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Бородкин Геннадий Иванович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Кулаков Иван Вячеславович
ФГБОУ ВПО Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского

кандидат химических наук
Слынько Николай Мефодьевич
старший научный сотрудник
ФГБУН Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «24» июня 2014 г. в 10³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru>. Автореферат диссертации размещен на официальном сайте ВАК <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Шульц Э.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пиразоло[1,5-*a*]пиридиновый остов представляет интерес для дизайна биологически активных соединений как изостер индола. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридиний-*N*-иминов, генерируемых *in situ* из соответствующих *N*-аминопиридиНИЕвых солей и акцепторно-замещённых ацетиленов, имеет принципиальное значение для получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Несмотря на значительное число публикаций, посвященных этой реакции, ряд её аспектов все еще остается недостаточно исследованным. Так, например, до сих пор не изучалась селективность реакции 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами. В то же время 7-*X*-пиразоло[1,5-*a*]пиридины – продукты реакции 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами – востребованы как биологически активные соединения.

Целями настоящей работы являлись изучение строения и свойств 2-замещённых *N*-аминопиридиНИЕвых и *N,N'*-диаминобипиридиНИЕвых солей, а также изучение механизма и выявление особенностей реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения полученных из них пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами. Для достижения поставленных целей решались следующие **задачи**:

- 1) Получение *N*-аминопиридиНИЕвых и *N,N'*-диаминобипиридиНИЕвых солей и установление особенностей их строения.
- 2) Изучение влияния различных условий на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами.
- 3) Изучение механизма реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов квантово-химическими методами.
- 4) Выявление влияния различных факторов на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 2,2'-бипиридиний-*N,N'*-дииминов с ацетиленами.
- 5) Разработка метода получения дейтерированных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов.

Научная новизна и практическая значимость. Методом Рентгеноструктурного анализа (РСА) изучены структуры 2-*X*-*N*-аминопиридиНИЕвых катионов ($X = \text{CN}, \text{Cl}, \text{Br}$) и *N,N'*-диаминобипиридиНИЕвых дикатионов. Установлено, что длина связи N-N существенно зависит от структуры катиона; *N*-аминогруппы в изученных соединениях имеют пирамидальную конфигурацию. Значения параметров НОМА_d указывают на высокую степень ароматичности *N*-аминопиридиНИЕвых катионов. Геометрия изученных структур хорошо предсказывается квантово-

химическими методами DFT. Расчет методом RI-MP2/L1 (программа PRIRODA) может существенно завышать значение длины связи N-N в *N*-аминопиридиновых катионах.

Для реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов ($X = \text{CN}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OPh}$) с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) было обнаружено протекание ипсо N-C²-циклоприсоединения с отщеплением группы *X*. Найдено, что увеличение полярности растворителя, как правило, приводит к увеличению содержания незамещенного продукта N-C²-циклизации. Электроноакцепторная циано-группа приводила преимущественно к образованию незамещенного продукта, в отличие от π -донорных заместителей (Cl, Br, OPh). 2-Фенокси-*N*-аминопиридиний частично восстанавливается в условиях реакции до 2-феноксипиридина; процесс восстановления может быть подавлен при использовании сильного основания. Было показано, что добавление окислителя может значительно увеличить выход реакции, что было использовано для препаративного получения ряда 7-*X*-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов ($X = \text{Br}, \text{Cl}, \text{OPh}$).

Механизм реакции изучен методами DFT/B3LYP/6-31+G(d) и DFT/M06-2X-D3/6-31+G(d,p). Были выявлены переходные состояния циклоприсоединения. Учет сольватации для определения энергетических барьеров реакции методом SMD качественно согласуется с экспериментом. Высокая энергия переходного состояния взаимопревращения альтернативных интермедиатов реакции предсказывает отсутствие соответствующего равновесия, что согласуется с экспериментом.

Нами была изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,2'-бипиридиний-*N,N'*-дииминов с различными ацетиленами. Ранее считалось, что такая реакция протекает аналогично реакции пиридиний-*N*-имина. Однако мы обнаружили, что в условиях реакции происходит частичная фрагментация бипиридинного остова с расщеплением связи C_{py}-C'_{py}. Установлено, что метильные группы в пиридиновом кольце и растворитель слабо влияют на селективность реакции, а увеличение количества основания приводит к некоторому увеличению выходов обоих продуктов. Предполагаемый механизм реакции фрагментации бипиридинного остова, основанный на первоначальном N-C²-циклоприсоединении, был подтвержден квантово-химическими расчётами.

Ранее было известно, что α -протоны *N*-аминопиридинового катиона подвержены дейтерообмену в водных основных средах. Мы показали, что это можно использовать для получения некоторых 7-дейтеропиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Экспериментально обнаружено образование 2,7-дидейтеро-3-этоксикарбонилпиразоло[1.5-*a*]пиридина в реакции дейтерообогатенного

пиридиний-*N*-имина с этилпропиолатом. Спектральными методами установлено строение основного дигидроинтермедиата, присутствующего в соответствующей реакционной смеси.

Апробация работы. Основные результаты работы обсуждены на объединенном семинаре НИОХ СО РАН, отдельные части работы были представлены на российских и международных конференциях.

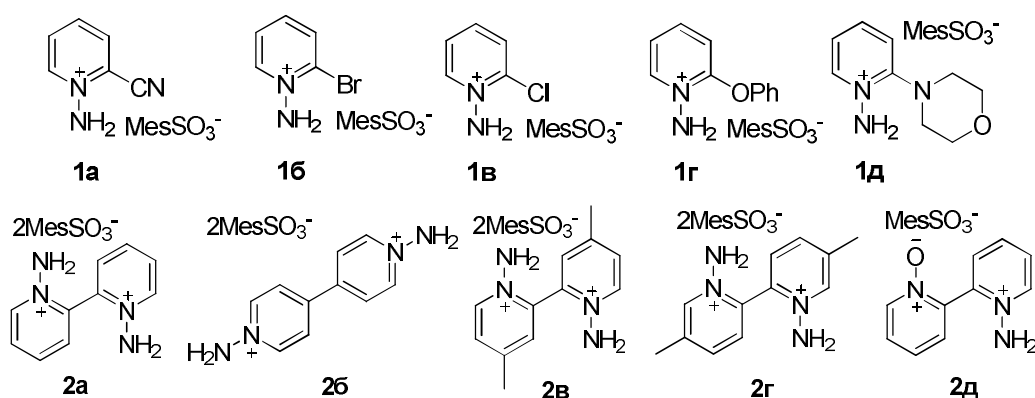
Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 3-х статьях в журналах списка ВАК и тезисах семи докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (155 наименований). Работа содержит 90 схем, 20 рисунков и 12 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Получение *N*-аминопиридиниевых солей и изучение их структуры

Для выполнения задач этой работы нами был получен ряд известных *N*-аминопиридиниевых солей (**1а,в, 2а-в**) и ряд не описанных ранее солей, по аналогии с литературными методиками (**1б,г,д, 2г,д**). Выход соли **2а** был увеличен по сравнению с литературной методикой (с 42% до 73%). Соль **1б** была получена в виде сокристалла с диоксаном, устойчивого при хранении, в отличие от чистого соединения.



Группа N⁺-NH₂ является относительно редким структурным фрагментом, поэтому исследование строения соответствующих *N*-аминопиридиниевых солей представляет интерес. Нами были получены кристаллы солей **1а-в** и **2а,б**, для которых был выполнен РСА (Рис. 1).

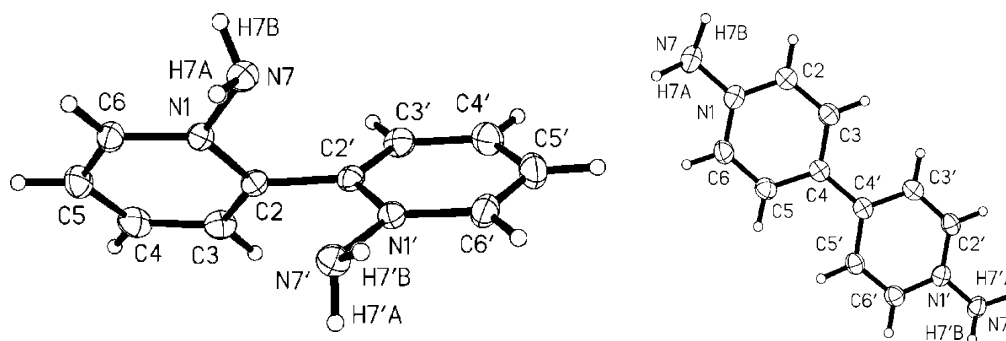


Рис. 1. Структуры катионов солей **2a** и **2б**

Было обнаружено, что длина связи N-N в катионах солей **1a-в**, **2a** близка к длине одинарной N_{планарной}-N_{пирамидальной} связи (1.42 Å) (Таблица 1). Это свидетельствует о малом вкладе сопряжения неподеленной электронной пары атома азота с π-системой пиридиниевого кольца. Такой вклад больше в случае катиона соли **2б**, для которого длина связи N-N составляет 1.384 Å. По всей видимости, это объясняется электроно-акцепторным влиянием второго кольца, поскольку катион соли **2б** практически плоский (угол между плоскостями колец 8°), в то время как катион соли **2a** имеет значительно большую длину связи N-N (1.421 Å) при повернутых на ~65° друг относительно друга пиридиниевых кольцах. Во всех исследованных случаях аминогруппа имеет пирамидальную конфигурацию (суммы валентных углов при атомах азота аминогрупп близки к 320°). Квантово-химические расчеты методом B3LYP/6-31G(d) (GAMESS) предсказывают близкие к полученным экспериментально геометрические параметры N-аминокатионов. Значения индексов НОМА_d (гармоническая осцилляционная модель ароматичности) для этих соединений свидетельствуют об их высоком ароматическом характере.

Таблица 1. Некоторые параметры N-аминокатионов **1a-в**, **2a,б** и индексы НОМА_d

Соединение (заместитель)	1a CN	1б Br	1в Cl	2a	2б
N-N (B3LYP/6-31G(d))	1.403(1) (1.419)	1.408(3) (1.401)	1.399(2) (1.399)	1.421 (1.417)	1.384 (1.385)
Σ углов при NH ₂ (B3LYP/6-31G*)	324 (325)	322 (329)	324 (329)	320 (331)	328 (333)
НОМА _d	0.977	0.969	0.951	0.933	0.926

Длины связей даны в Å, углы – в градусах.

НОМА_d = 1 – (98.89 / n) × [Σ(1.397 – l_{CC})² + Σ(1.338 – l_{CN})²],

где l_{CC} и l_{CN} – длины связей C-C и C-N соответственно, n=6.

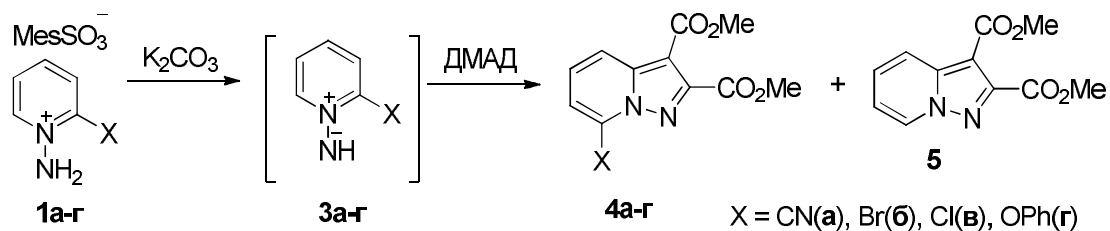
Методы PBE/3z и RI-B3LYP/L1 (программа PRIRODA) хорошо предсказывают геометрические параметры катионов солей **2a** и **2б**. При расчете геометрии катиона соли **2б** методом RI-MP2/L1 наблюдалось существенное завышение значения длины связи N-N (на 0.045 Å).

2.1 Экспериментальное изучение реакции 2-Х-пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами

В последнее время реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-Х-пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами применялась для получения некоторых 7-Х-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов (X=Me, CF₃, OMe, Ar) для нужд медицинской химии. Однако, до настоящей работы возможность протекания ипсо-циклизации (циклизация по замещенному положению, N-C²-циклизация) с уходом заместителя X в этой реакции не была исследована. Существование такого процесса может послужить препятствием для дальнейшего использования этой реакции и поэтому требует исследования.

Из *N*-аминопиридиниевых солей **1a-г** нами были генерированы *in situ* и введены в реакцию с ДМАД соответствующие пиридиний-*N*-имины **3a-г**. Среди продуктов реакции были обнаружены не только ожидаемые продукты **4a-г**, но и пиразоло[1,5-*a*]пиридин **5** (Схема 1). Насколько нам известно, образование незамещенного продукта **5** – первый пример ипсо-циклоприсоединения с уходом заместителя для изучаемой реакции.

Схема 1



Нами было изучено влияние растворителя на селективность этой реакции (Таблица 2). Было обнаружено, что полярные растворители обычно уменьшают соотношение **4a-г**/**5** (Таблица 2). Для *N*-имины **3a**, замещенного электроно-акцепторной CN-группой, основным продуктом был пиразоло[1,5-*a*]пиридин **5**. *N*-Имины с π-донорными заместителями (Br, Cl, OPh) приводили преимущественно к замещенным продуктам **4б-г**.

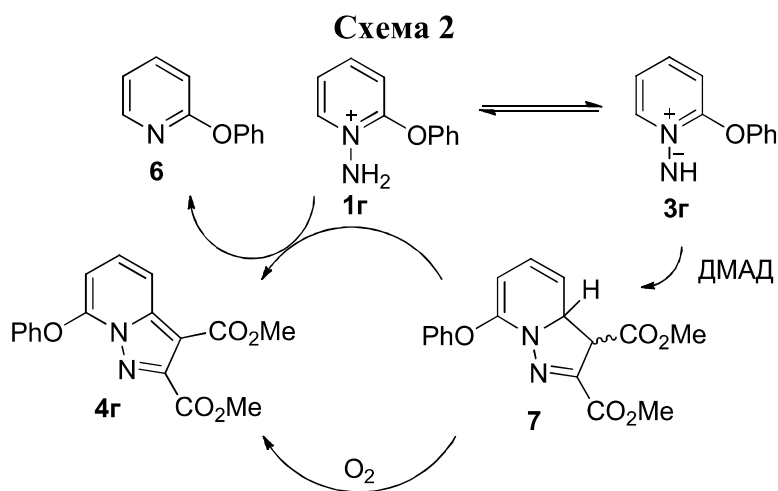
Таблица 2. Влияние растворителя на отношение выходов **4а-г/5**.

Раст-ль	4а/5		4б/5		4в/5		4г/5*	
PhCH ₃	24/39	(0,62)	21/3	(7,0)	21/5	(4,2)	27/6	(4,5)
CH ₃ CN	14/79	(0,18)	52/12	(4,3)	39/5	(7,8)	64/6	(10,7)
ДМФ	12/66	(0,18)	35/31	(1,1)	40/26	(1,5)	50/14	(3,6)
ДМСО	7/60	(0,12)	25/16	(1,6)	33/17	(1,9)	49/19	(2,6)

Выходы продуктов (и соотношение) по ¹H ЯМР

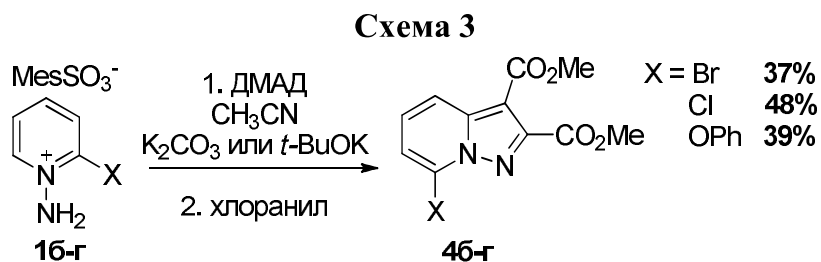
*Наблюдалось образование 2-феноксипиридина (8-19%)

Соль **1г** в условиях реакции привела к значительным количествам (8-19 %) 2-феноксипиридина **6** наряду с продуктами **4г** и **5**. Нами предложено возможное объяснение этого наблюдения (Схема 2). Образование 2-феноксипиридина **6** может быть вызвано пониженной кислотностью соли **1г** вследствие π-донорного эффекта феноксигруппы. Это может привести к присутствию заметного количества катиона соли **1г** в реакционной смеси вместе с *N*-иминой формой **3г**. Восстановителем может выступать дигидроинтермедиат реакции циклоприсоединения **7**.



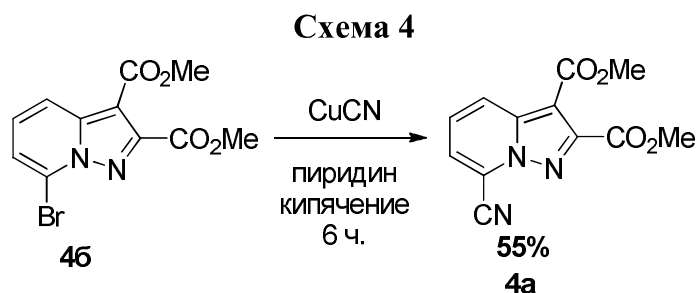
В соответствии с этой схемой, более сильное основание должно уменьшать образование побочного продукта. Действительно, когда мы провели реакцию с использованием *t*-BuOK в CH₃CN образовалось 5% 2-феноксипиридина **6**, тогда как при использовании K₂CO₃ – 19%.

Проведение реакции циклоприсоединения с добавлением окислителя (хлоранил) в некоторых случаях значительно увеличило выход продуктов N-C⁶-циклоприсоединения. В случае солей **1б** и **1в** выход продуктов **4б** и **4в** увеличивался примерно до 70%. Это указывает на то, что в изучаемой реакции выход продукта может в значительной степени «теряться» на стадии окисления дигидроинтермедиатов реакции. Окисление хлоранилом было использовано для препаративного получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов **4б-г** (Схема 3).



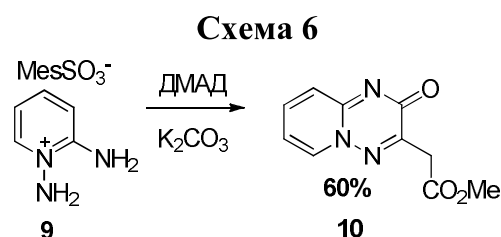
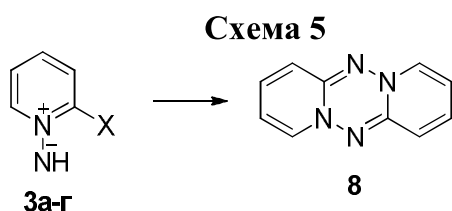
Как можно
видеть (Таблица
2), реакцию
N-имина **3a** с
ДМАД
нецелесообразно
использовать для

препаративного получения 7-цианопиразоло[1,5-*a*]пиридина **4a**. Тем не менее, это соединение было получено нами из бромиды **46** реакцией с CuCN (Схема 4).



Ацетилены, менее
активные чем ДМАД
(этилпропионат и
метилфенилпропионат),
приводили в реакции с
солями **1a-г** к сложным
реакционным смесям,

содержащим значительное количество тетраазаантрацена **8** – продукта димеризации 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов (Схема 5). 1,2-Диаминопиридиневая соль **9** приводит в реакции с ДМАД исключительно к пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазину **10** (Схема 6). 2-Фтор-*N*-аминопиридиневая и 2-(*N'*-морфолин)-*N*-аминопиридиневая соли не приводят к значимым количествам продуктов циклоприсоединения.

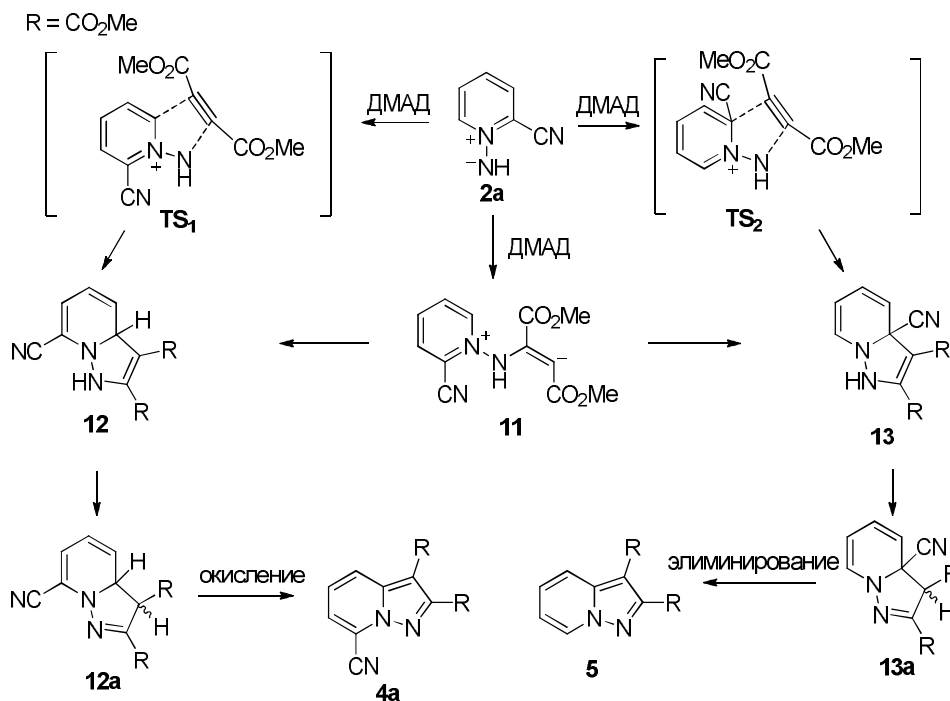


2.2 Теоретическое изучение циклоприсоединения 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов с ДМАД

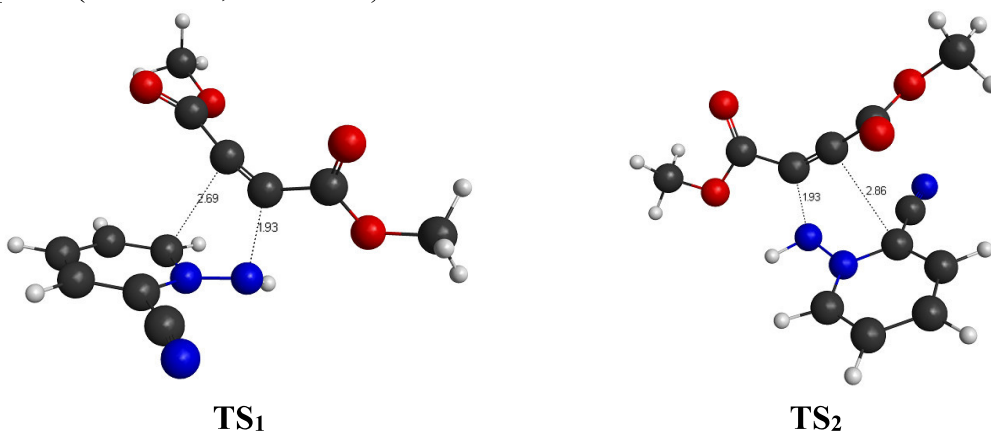
Образование продуктов **4a-г** и **5**, вероятно, протекает по механизму, представленному ниже (Схема 7, на примере *N*-имина **3a**). Существуют две несколько различающихся альтернативы осуществления первой стадии этого процесса. Первая – согласованное 1,3-дипольное циклоприсоединение (**TS**₁ и **TS**₂). Вторая – стадийное присоединение ДМАД с промежуточным образованием биполярного интермедиата **11**. Образование **4a** осуществляется через *N*-C⁶-циклоприсоединение и последующее окисление интермедиатов **12**

или **12a**. Продукт **5** образуется при N-C²-циклоприсоединении и последующем элиминировании циановодорода.

Схема 7



Предложенная схема изучена нами методом DFT/B3LYP/6-31+G(d). Были найдены переходные состояния, приводящие к продуктам реакции (TS₁ и TS₂), а также переходное состояние TS₃, приводящее к биполярному интермедиату **11**. Переходные состояния TS₁ и TS₂ имеют ранний характер и характеризуются значительными расстояниями между взаимодействующими центрами (N-C ~ 2 Å, C-C ~ 3 Å).



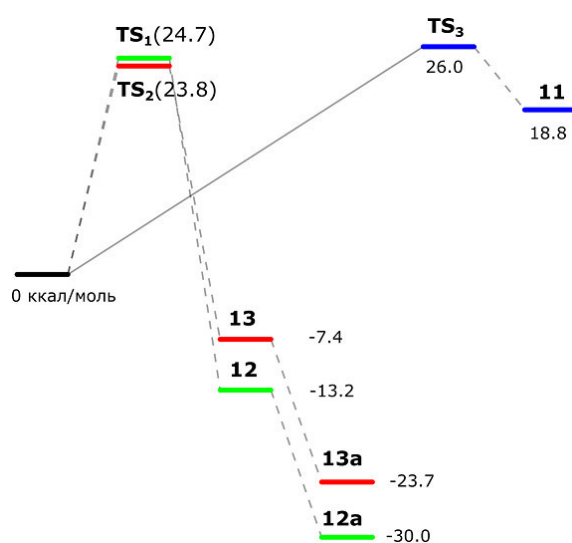
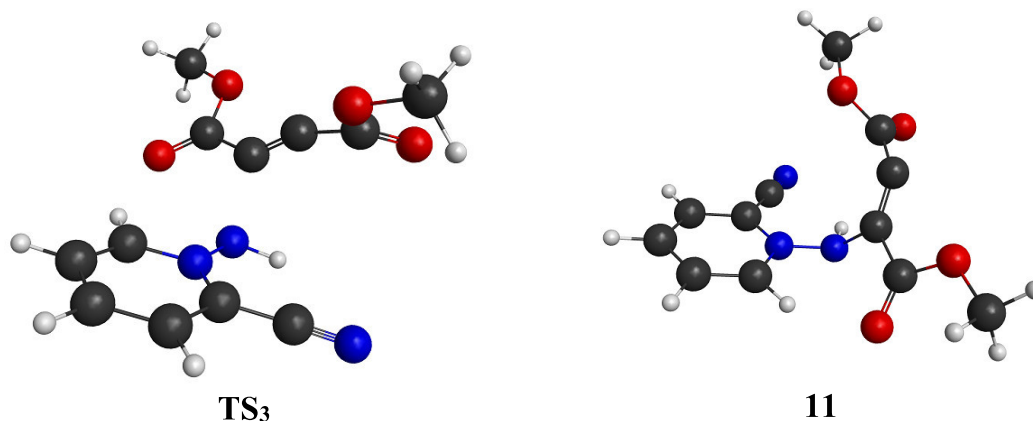


Рис. 2. Энергетическая диаграмма для реакции 2-CN-пиридиный-*N*-имина **3a** с ДМАД (B3LYP/6-31+G(d), SMD (CH₃CN), ΔG, ккал/моль).

Как видно из энергетической диаграммы (Рис. 2), переходное состояние TS₃, приводящее к биполярному интермедиату **11**, несколько выше по энергии, чем переходные состояния TS₁ и TS₂, что делает более предпочтительным протекание реакции через последние. Образование интермедиатов **12a** из **12** и **13a** из **13** является энергетически выгодным и приводит к значительной экзотермичности реакции.

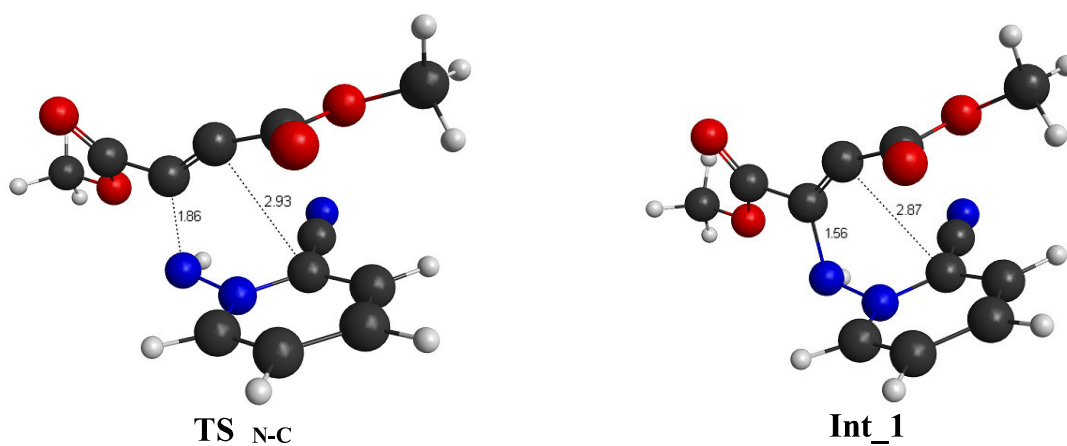
Для найденных переходных состояний TS₁ и TS₂ (Ошибка! Источник ссылки не найден.) и их аналогов с атомом хлора в качестве заместителя (реакция

N-имина **3в** с ДМАД) был проведен учет сольватации методом SMD (Таблица 3). Было обнаружено, что расчет качественно отражает картину, наблюдаемую в эксперименте: с увеличением полярности растворителя предсказываемое соотношение продуктов **4a,в/5** несколько уменьшается.

Таблица 3. Разности ΔG[‡] для TS₁ и TS₂ (и их аналогов, замещенных атомом хлора) и рассчитанное соотношение продуктов **4a,в/5** (298K).

Среда	ΔΔG [‡] = ΔG [‡] (TS ₂) - ΔG [‡] (TS ₁), кДж/моль			
	X = CN	3a/4	X = Cl	3в/4
Газовая фаза	1,55	0,53	-3,98	5,0
Толуол	2,02	0,43	-1,22	1,7
Ацетонитрил	4,03	0,20	1,91	0,45
ДМФ	3,94	0,19	1,37	0,59
ДМСО	4,03	0,20	1,37	0,59

Переходные состояния **TS₁** и **TS₂** характеризуются значительными расстояниями между реагентами. В таком случае могут иметь значение слабые нековалентные взаимодействия, которые плохо учитываются методом DFT/B3LYP. С учетом этого обстоятельства, нами были проведены дополнительные расчеты методом DFT/M06-2X-D3/6-31+G(d,p). Был выявлен аналог переходного состояния **TS₂** – переходное состояние **TS_{N-C}**. Если процедура IRC при использовании функционала B3LYP для переходного состояния **TS₂** приводила к N-C²-циклоаддукту **13**, то процедура IRC методом M06-2X-D3 привела к биполярному интермедиату **Int_1**. Это указывает на стадийное протекание реакции.



Возможность равновесия между интермедиатами **12** и **13** была отвергнута с помощью исключения кислорода из сферы реакции. Поскольку скорость расщепления **12** зависит от концентрации кислорода, а скорость расщепления **13** нет, то исключение кислорода должно изменять соотношение продуктов при достаточно быстром взаимопревращении интермедиатов **12** и **13**. Однако, выдерживание реакционной смеси в инертной атмосфере не привело к изменению состава реакционной смеси даже при нагревании. Это говорит об отсутствии их взаимопревращения в данных условиях. Квантово-химическими расчетами методом DFT/M06-2X-D3/6-31+G(d,p) было обнаружено переходное состояние между этими интермедиатами **TS_{int}** (Рис. 3); высокое значение его энергии подтверждает экспериментальное наблюдение. Аналогичные результаты были получены для реакции Cl-замещенного субстрата **3в**. с ДМАД.

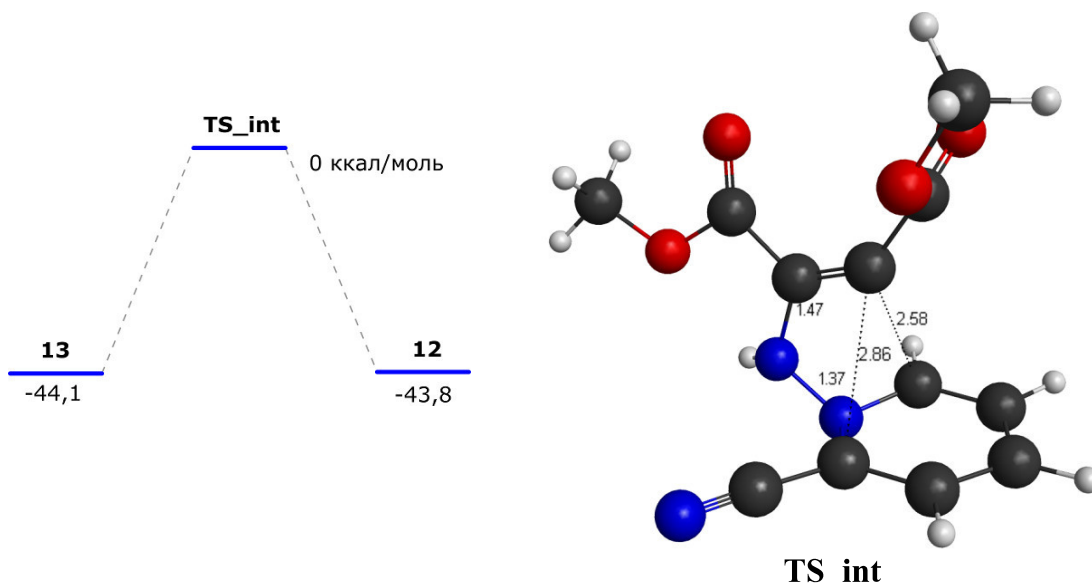
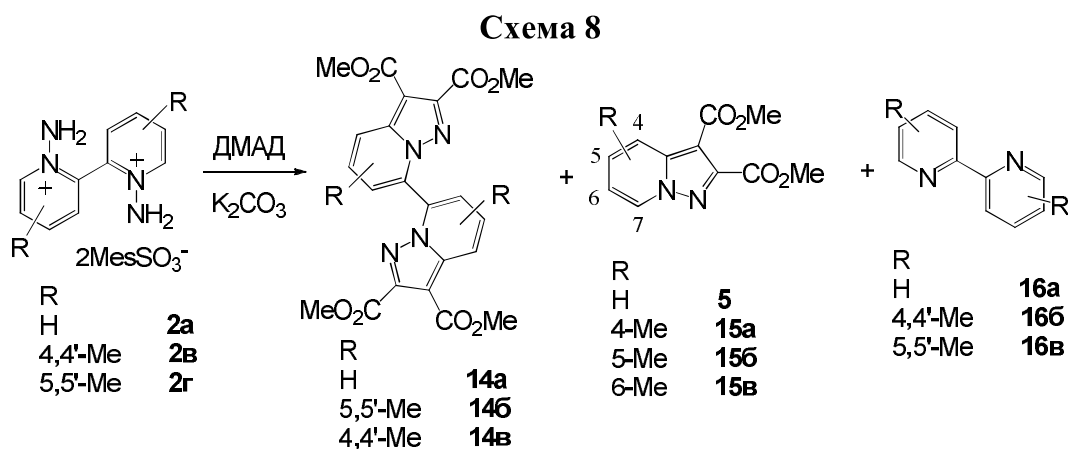


Рис. 3. Энергетическая диаграмма превращения **13** в **12** (M06-2X-D3/6-31+G(d,p), ΔE , ккал/моль) и структура переходного состояния **TS_int**.

3 Изучение фрагментации *N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиний катионов в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Особый случай 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов – производные *N,N'*-дииминов 2,2'-бипиридила. Ранее считалось, что такие *N,N'*-диимины в реакции с ацетиленами ведут себя аналогично пиридиний-*N*-имину, приводя к 7,7'-дипиразолу[1,5-*a*]пиридином **14a-в** (Схема 8). Однако мы обнаружили, что в условиях реакции образуются также продукты циклоприсоединения с расщеплением связи $C_{py}-C'_{py}$ **5**, **15a-в**.



Нами было исследовано влияние количества используемого основания на состав реакционной смеси (Таблица 4) и влияние растворителя на селективность реакции (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**).

Таблица 4. Состав реакционной смеси реакции **2a** и ДМАД в зависимости от количества эквивалентов K_2CO_3 (выходы, %, 1H ЯМР).

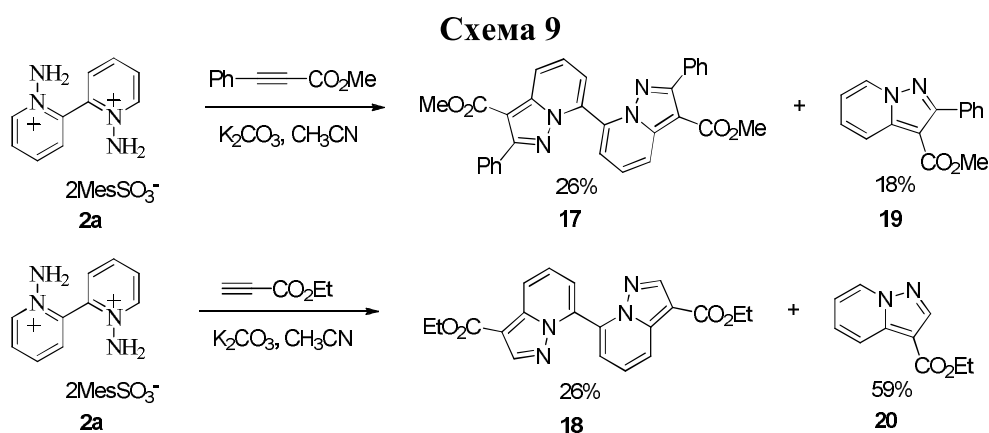
$K_2CO_3/2a$	14a	5	14a/5
2	12	35	0.34
5	18	37	0.49
10	23	35	0.66
20	28	47	0.60
30	29	45	0.64

Таблица 5. Состав реакционных смесей реакций **2a, в, г** и ДМАД в зависимости от растворителя (выходы, %, 1H ЯМР).

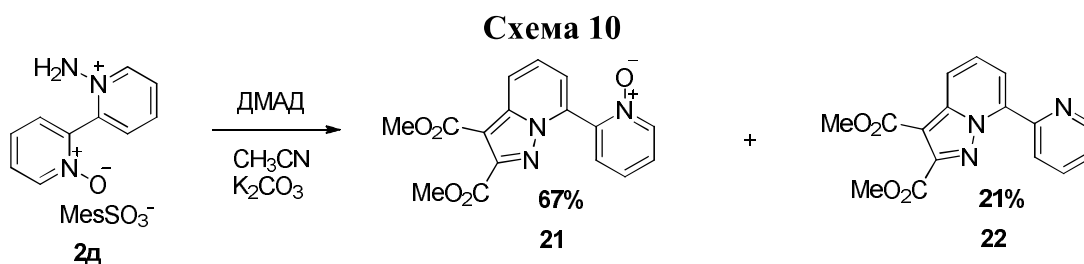
	Раств-ль	14a	5	16a
2a	ДМСО	29	25	
2a	MeCN	23	35	
2a	диоксан	18	35	
2a	толуол	11	12	28
		14б	15б	16б
2в	ДМСО	26	24	
2в	MeCN	23	37	
2в	толуол	14	23	8
		14в	15a, в	16в
2г	ДМСО	13	7, 11	
2г	MeCN	14	5, 14	
2г	толуол	22	8, 19	

Оказалось, что повышение количества основания несколько увеличивает суммарный выход продуктов реакции. Метильный заместитель в кольце не оказывает существенного влияния на соотношения продуктов **14б/15б** и **14в/15a, в**. Подобно образованию 2-феноксипиридина, которое обсуждалось выше, в толуоле образуются 2,2'-бипиридилы. Здесь можно применить аналогичное объяснение. То есть, катионы солей **2a, в**, по всей видимости, восстанавливаются дигидроинтермедиатами реакции циклоприсоединения.

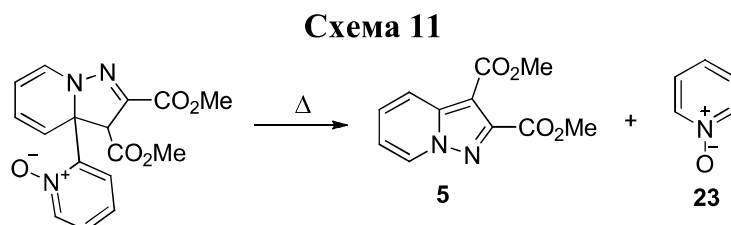
Кроме ДМАД, другие ацетилены также реагируют по двум направлениям в исследуемой реакции (Схема 9). Так, в реакциях *N*-имина, генерированного из соли **2a** с метилфенилпропиолатом или этилпропиолатом были получены как продукты двойного циклоприсоединения **17**, **18**, так и продукты фрагментации **19**, **20**. В отличие от пиридиний-*N*-иминов **3a-г**, в этом случае не наблюдается образование тетраазаантрацена **8**.



Аналог соли **2a** *N*-оксид **2д** привел в реакции с ДМАД к продуктам циклоприсоединения **21** и дезоксигенирования/циклоприсоединения **22** со значительным общим выходом (Схема 10). То есть, в данном случае направление N-C⁶-циклизации оказывается преобладающим.



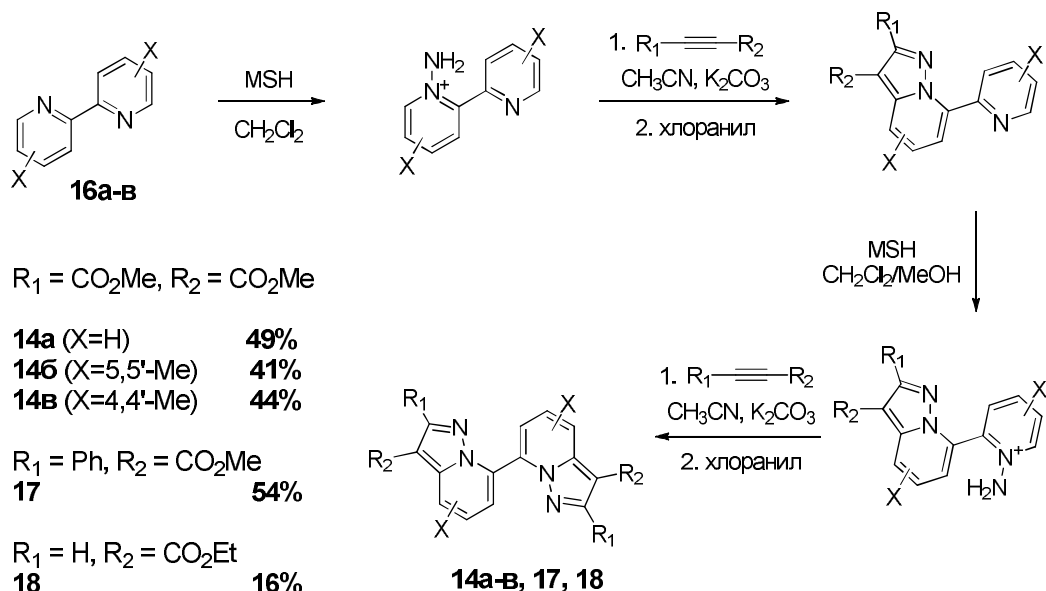
Когда мы проанализировали реакционную смесь методом ГЖХ/МС, среди продуктов реакции были обнаружены продукты фрагментации – пиразоло[1,5-*a*]пиридин **5** и *N*-оксид пиридина **23**, не идентифицированные методом ¹Н ЯМР. По всей видимости, интермедиаты образующиеся при N-C²-циклизации, оказываются довольно устойчивыми и дальнейшее превращение происходит только при высокой температуре при проведении ГЖХ/МС анализа (Схема 11).



Обнаруженная нами реакция фрагментации делает трудным получение 7,7'-дипиразоло[1,5-*a*]пиридинов из соответствующих *N,N'*-диаминобипиридиниевых солей. Однако, стадийное

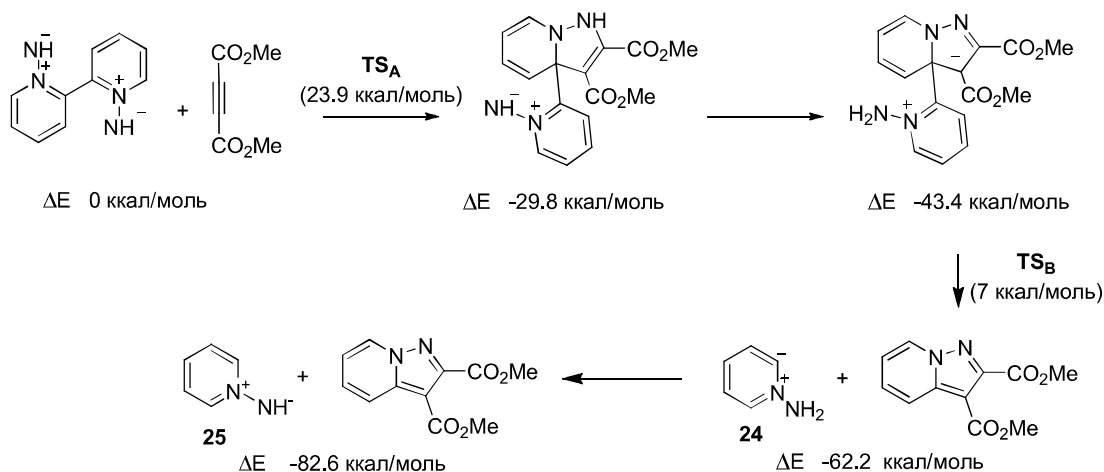
аминирование/циклоприсоединение дает возможность препаративного получения этих соединений из соответствующих бипиридилов **16a-в** (Схема 12).

Схема 12



Нами был предложен механизм для изученной реакции (Схема 13), основанный на первоначальной N-C² циклизации, с последующим переносом протона в образовавшемся интермедиате и элиминированием ароматического фрагмента **24**, который затем изомеризуется в пиридиний-N-имин **25** и далее участвует в реакции. Расчет методом DFT/B3LYP/6-31G(d,p), SMD (CH₃CN) подтверждает возможность протекания реакции по такому механизму. Интересно отметить, что стадия разрыва связи C-C, согласно расчету, является экзотермичной и имеет низкий энергетический барьер (7.0 ккал/моль).

Схема 13



4 Селективное введение дейтерия в *N*-аминопиридиновые катионы и получение 7-дейтеропиразоло[1,5-*a*]пиридинов

Известно, что α -протоны в катионе *N*-аминопиридиния подвержены быстрому дейтерообмену в тяжелой воде в присутствии основания. Эта интересная особенность до сих пор никак не применялась. Мы решили установить круг возможных субстратов для получения дейтерированных *N*-аминопиридиновых солей и для получения 7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов.

Количественный обмен при положениях C² и C⁶ в катионе *N*-аминопиридиния удалось провести в тяжелой воде, в присутствии карбоната калия, при 80°C за 5 минут. Дейтерообогащенный катион был использован для получения 7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов **26** (реакция с ДМАД) и **27** (реакция с этилфенилпропиолатом) (Рис. 4). При реакции дейтерообогащенного пиридиний-*N*-имина с этилпропиолатом был получен 2,7-дидейтеро-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиридин **28**.

В катионе 4-метил-*N*-аминопиридиния протоны метильной группы также подвержены обмену, причем их обмен протекает несколько быстрее, чем обмен при атоме C². Реакция соответствующего *N*-имина с ДМАД привела к продукту **29**. 4-Метоксигруппа значительно замедляет дейтерообмен в соответствующем катионе. Продукт реакции дейтерообогащенного 4-метоксипиридиний-*N*-имина с ДМАД **30** с дейтерообогащением ~ 70% при C⁷ был получен при проведении дейтерообмена исходного катиона в течение 1 часа.

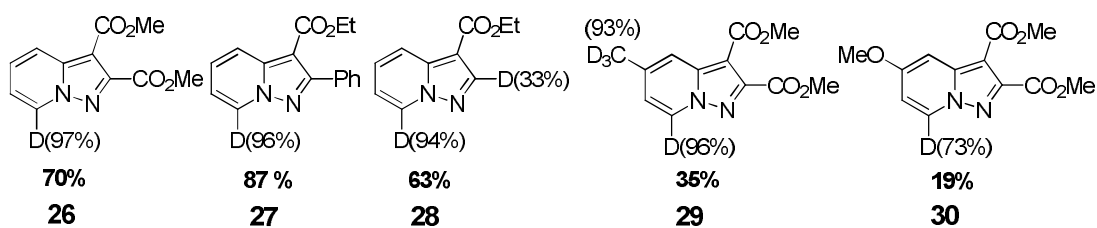
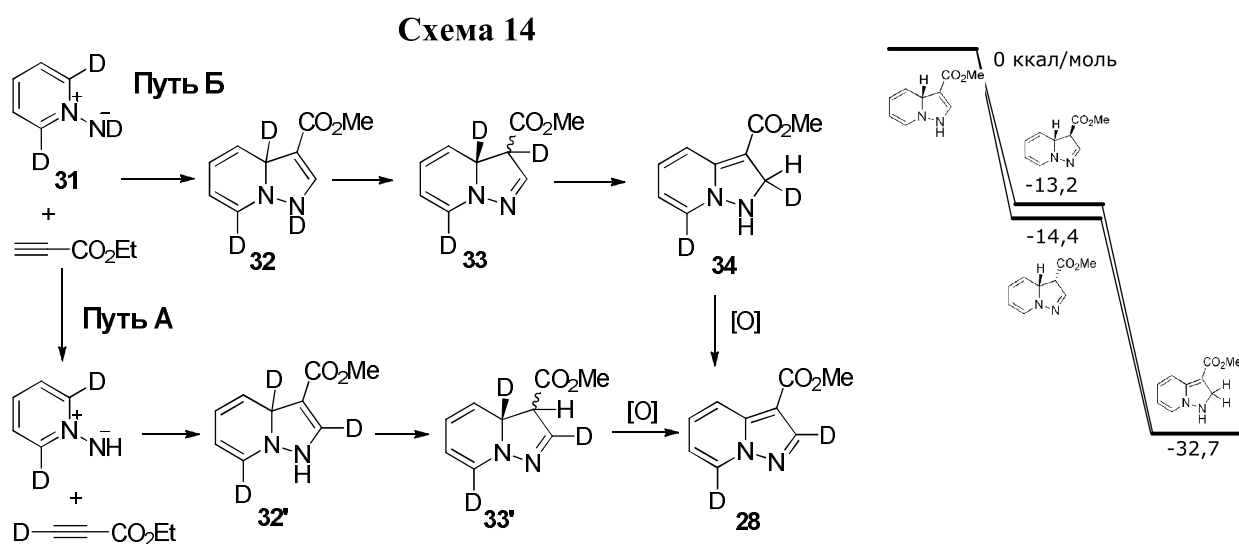


Рис. 4. Полученные 7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридины со степенью обогащения и выходом.

Дейтерообмен рассматриваемым методом невозможен для *N*-аминохинолиникового и *N*-аминоизохинолиникового катионов из-за образования ими нерастворимых в воде димеров в условия реакции. 4-Метоксикарбонил-*N*-аминопиридиновая соль также привела к нерастворимому в воде осадку, вероятно, из-за гидролиза сложноэфирной группы.

Нами были рассмотрены две различные возможности образования 2,7-дидейтеропиразоло[1,5-*a*]пиридина **28** (Схема 14). Первая возможность

состоит в обмене между кислым протоном этилпропиолата и *N*-дейтерием пиридиний-*N*-имина **31** (Путь А). Вторая возможность состоит в миграции дейтерия в циклоаддукте **32** (Путь Б). Квантово-химическая оценка относительной стабильности интермедиатов показала, что интермедиат **34** существенно стабильней своих изомеров. Таким образом, в случае его участия в реакции будет возможно его наблюдение в реакционной смеси. Однако, спектральное изучение реакционных смесей показало, что основным интермедиатом реакции является соединение **33**. Кроме того, в реакции дейтерообогащенного пиридиний-*N*-имина с этилпропиолатом для интермедиата **33'** наблюдается некоторое понижение интенсивности протонного сигнала при C². Это указывает на протекание реакции по пути А (Схема 14).



ВЫВОДЫ

1. Методом РСА изучены структуры мезитиленсульфонатов 2-*X-N*-аминопиридиниевых катионов (*X* = CN, Cl, Br), а также дикатионов *N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиния и *N,N'*-диамино-4,4'-бипиридиния. Показано, что в случае *N,N'*-диамино-4,4'-бипиридиния неподеленная электронная пара атома азота вовлечена в сопряжение с π-системой кольца. Рассчитанный параметр НОМА_d указывает на высокую степень ароматичности *N*-

аминопиридиновых катионов. Геометрия *N*-аминопиридиновых катионов хорошо предсказывается квантово-химическими методами DFT.

2. Впервые показано протекание ипсо N-C²-циклоприсоединения в реакции ацетиленов с 2-*X*-пиридилий-*N*-имидами (*X* = CN, Br, Cl, OPh) с уходом заместителя *X*. Установлено, что увеличение полярности растворителя обычно приводит к увеличению содержания незамещенного продукта. Ряд 7-*X* пиазоло[1,5-*a*]пиаридинов (*X* = Br, Cl, OPh) получен препаративно с умеренными выходами из соответствующих *N*-аминопиридиновых солей.

3. Расчет методом B3LYP/6-31+G(d) предсказывает ранние переходные состояния в реакции 2-*X*-пиридилий-*N*-иминов с ДМАД, приводящие к согласованному циклоприсоединению. Учет сольватации переходных состояний качественно соответствует экспериментальным данным. Расчет методом M06-2X-D3/6-31+G(d,p) предсказывает первоначальное формирование связи C-N с образованием биполярного интермедиата.

4. Обнаружено, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,2'-бипиаридилий-*N,N'*-дииминов с ацетиленами сопровождается частичным расщеплением связи C_{py}-C'_{py}. Растворитель, количество основания и метильные заместители в пиаридиновом кольце слабо влияют на селективность реакции. Предполагаемый механизм реакции согласуется с результатами квантово-химических расчетов.

5. Разработан способ селективного введения дейтерия в положение 7 пиазоло[1,5-*a*]пиаридинов. Показано, что метод применим для получения некоторых 5-*X*-пиазоло[1,5-*a*]пиаридинов (*X* = CD₃, OMe). На основе данных ЯМР и квантово-химических расчетов предложено объяснение образования 2,7-дидейтеро-3-этоксикарбонилпиазоло[1,5-*a*]пиаридина.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Supranovich V.I., Vorob'ev A.Y., Borodkin G.I., Gatilov Y.V., Shubin V.G. Study on selectivity in the reaction of 2-substituted pyridinium-*N*-imines with dimethyl acetylenedicarboxylate // Tetrahedron Lett. 2016. V. 57. № 10. P. 1093–1096.
2. Supranovich V.I., Vorob'ev A.Y., Borodkin G.I., Shubin V.G. Unexpected cleavage of the C_{py}–C_{py} bond in the reaction of 2,2'-bipyridine *N,N'*-diimines with acetylenes // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55. № 39. P. 5377–5380.
3. Borodkin G.I., Vorob'ev A.Y., Supranovich V.I., Gatilov Y.V., Shubin V.G. Molecular and crystal structure of 1,1'-diamino-2,2'-bipyridinium and 1,1'-diamino-4,4'-bipyridinium dimesitylenesulphonates: A combined experimental and theoretical study // J. Mol. Struct. 2013. V. 1035. P. 441–447.

Основные результаты диссертации изложены в тезисах следующих докладов:

1. В.И. Супранович, А.Ю. Воробьев, Г.И. Бородин, В.Г. Шубин. Необычная фрагментация остова 1,1'-диамино-2,2'-бибиридиния в реакции с метил-3-фенилпропионатом. Тезисы докладов на Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск. 2012. С. 16.
2. V.I. Supranovich, A.Yu. Vorobyev, G.I. Borodkin, Yu.V. Gatilov, V.G. Shubin. Molecular and crystal structure of 1,1'-diamino-2,2'- and 4,4'-bipyridinium mesitylenesulfonates: a combined experimental and theoretical study. VI International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles". Kharkov. 2012. P-5.
3. V.I. Supranovich, A.Yu. Vorobyev, G.I. Borodkin, V.G. Shubin. Unusual fragmentation of 2,2'-bipyridinium core in reaction of 1,1'-diamino-2,2'-bipyridinium cations with acetylenes under basic conditions. VI International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles". Kharkov. 2012. P-148.
4. V.I. Supranovich, A.Yu. Vorob'ev, G.I. Borodkin, V.G. Shubin. An Unexpected Cleavage of C-C Bond in Reaction of 1,1'-Diamino-2,2'-bipyridinium Mesitylenesulfonates with Acetylenes under Basic Conditions. Book of Abstracts XIV European Symposium on Organic Reactivity. Prague. Czech Republic. 2013. P.192.
5. А.Ю. Воробьев, В.И. Супранович, В.Ю. Евтушок, Г.И. Бородин, Ю.В. Гатиллов, В.Г. Шубин. N-Аминоазиниевые соли: получение, строение и использование в синтезе. Тезисы докладов на Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии». Екатеринбург. 2014. С. 96.
6. V. Supranovich, A. Vorob'ev, G. Borodkin, V. Shubin. Reactivity of Pyridinium N-Imines in 1,3-Cycloaddition with Alkynes: Combination Experimental and Theoretical Study. European Symposium on Organic Reactivity, Kiel, Germany. Book of Abstracts. 2015. 177.
7. V. Supranovich, A. Vorob'ev, G. Borodkin, V. Shubin. Regioselective Synthesis of Deuterated Pyrazolo[1,5-a]pyridine and 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridine Derivatives. European Symposium on Organic Reactivity, Kiel, Germany. Book of Abstracts. 2015. 186.