

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской Академии Наук  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

**Супранович Вячеслав Игоревич**

*N*-Аминокатионы пиридинового ряда: получение, строение и синтетическое  
использование

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

**Научный руководитель:**  
**д.х.н., проф. Бородкин Г. И.**

Новосибирск 2016

Введение	3
ГЛАВА I. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i> ]ПИРИДИНОВ (литературный обзор)	8
§ 1.1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение	10
§ 1.2. Циклизации 2-алкинилпиридиний- <i>N</i> -иминов	22
§ 1.3. Циклизации производных пиразола	30
§ 1.4. Перегруппировка пиридилзамещенных азиринов	42
§ 1.5. Циклизации с участием нитренов	45
§ 1.6. Радикальная циклизация пиридиний- <i>N</i> -азинил-2'-иминов	50
§ 1.7. Другие циклизации	52
§ 1.8. Заключение	56
ГЛАВА II. ПОЛУЧЕНИЕ <i>N</i> -АМИНОПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ	57
§ 2.1. Получение <i>N</i> -аминопиридиниевых солей	57
§ 2.2. Рентгеноструктурный анализ 2- <i>X</i> - <i>N</i> -аминопиридиниевых солей и <i>N,N'</i> -диамино- 2,2'- и 4,4'- бипиридиниевых солей	59
ГЛАВА III. РЕАКЦИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНИЙ- <i>N</i> -ИМИНОВ С ДИМЕТИЛАЦЕТИЛЕНДИКАРБОКСИЛАТОМ	67
§ 3.1 Введение	67
§ 3.2 Реакция 2-замещенных пиридиний- <i>N</i> -иминов с ДМАД	68
§ 3.3 Теоретическое изучение циклоприсоединения 2-замещенных- <i>N</i> -иминов пиридинов	72
ГЛАВА IV. ИЗУЧЕНИЕ ФРАГМЕНТАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ <i>N,N'</i> -ДИАМИНО-2,2'-БИПИРИДИНИЙ ДИМЕЗИТИЛЕНСУЛЬФОНАТОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ	81
ГЛАВА V. СЕЛЕКТИВНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДЕЙТЕРИЯ В <i>N</i> -АМИНОПИРИДИНИЕВЫЕ СОЛИ И ПОЛУЧЕНИЕ 7-ДЕЙТОРОПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i> ]ПИРИДИНОВ	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА VI. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	97
Выводы	125
Список сокращений	127
Приложения	128
Список литературы	130

## Введение

Пиразоло[1,5-*a*]пиридиновый остов представляет интерес для дизайна биологически активных соединений, как изостер индола [1]. За последние годы опубликовано большое число работ, посвященных синтезу и изучению биологической активности пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Среди существующих методов получения соединений с этим остовом 1,3-диполярное циклоприсоединение пиридибий-*N*-иминов с акцепторно-замещёнными ацетиленами занимает особое место [2]. Несмотря на обилие публикаций, касающихся 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридибий-*N*-иминов, ряд аспектов этой реакции остается недостаточно исследованным. Так, например, все еще не было проведено систематического изучения селективности реакции 2-замещенных пиридибий-*N*-иминов с ацетиленами [3, 4]. При этом, обычно низкая селективность этой реакции [5] может значительно снижать её эффективность [6]. Другая связанная проблема – необычно низкий выход в реакции *N,N'*-дииминопроизводных 2,2'-бипиридила с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД), которая ранее не нашла объяснения [7]. В то же время, производные 7-замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов – продукты реакции 2-замещенных пиридибий-*N*-иминов с ацетиленами – востребованы как биологически активные соединения [8, 9, 10, 11].

В связи с этим **актуальной** задачей является изучение 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-замещенных пиридибий-*N*-иминов. Важным является определение возможностей использования этой реакции для получения 7-замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Наличие такой информации поможет выбрать оптимальный синтетический путь при получении соединений сложного строения на основе пиразоло[1,5-*a*]пиридинового остова, в чем состоит **практическое значение** этой работы.

**Научная новизна** работы заключается в получении информации фундаментального характера о реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-замещенных пиридиний-*N*-иминов и бипиридиний-*N,N'*-дииминов с ацетиленами.

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

- 1) Получение *N*-аминопиридиниевых и *N,N'*-диаминобипиридиниевых солей и установление их строения.
- 2) Изучение влияния различных условий на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-замещенных пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами.
- 3) Изучение механизма реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-замещенных 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 пирозоло[1,5-*a*]пиридинов.

Нами получен ряд 2-*X-N*-аминопиридиний мезитиленсульфонатов, в том числе не описанные ранее ( $X = \text{Br}$ ,  $\text{OPh}$ , *N'*-морфолин). Синтезированы димезитиленсульфонаты *N,N'*-диамино-2,2'- и -4,4'-бипиридиния и их метилированные производные. Методом РСА изучены структуры дикатионов *N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиния и *N,N'*-диамино-4,4'-бипиридиния. Показано, что в последнем случае неподеленная пара азота вовлекается в сопряжение с  $\pi$ -системой кольца. Все *N*-аминопиридиниевые катионы имеют высокую

степень ароматичности. Проведены квантово-химические расчеты для полученных структур; показано, что геометрия *N*-аминопиридиниевых катионов хорошо предсказывается расчетами DFT.

Для реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-*X*-пиридиний-*N*-иминов ( $X = \text{CN}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OPh}$ ) с ДМАД было обнаружено протекание ипсо  $\text{N}-\text{C}^2$ -циклоприсоединения с отщеплением группы *X*. Изучено влияние природы заместителя и полярности растворителя на селективность реакции. Увеличение полярности растворителя обычно приводит к увеличению содержания незамещенного продукта в реакционных смесях. *N*-амино соль 2-феноксипиридина частично восстанавливается в 2-феноксипиридин в условиях реакции. Ряд 7-*X* пирозоло[1,5-*a*]пиридинов ( $X = \text{Br}, \text{Cl}, \text{OPh}$ ) был получен из соответствующих пиридиний-*N*-иминов препаративно, с умеренными выходами. Было показано, что добавление окислителя значительно увеличивает выход реакции в некоторых случаях.

Механизм реакции был изучен с помощью квантово-химических расчетов методами B3LYP/6-31G(d) и M06-2X-D3/6-31+G(d,p). Обнаруженные переходные состояния являются ранними. Метод B3LYP/6-31G(d) предсказывает согласованное циклоприсоединение, в то время как M06-2X-D3/6-31+G(d,p) предсказывает устойчивость биполярного интермедиата, получающегося после образования связи  $\text{N}-\text{C}$ . Согласно расчетам, реакция является сильно экзотермичной.

Нами была изучена реакция диполярного циклоприсоединения *N,N'*-диимина-2,2'-бипиридила с различными ацетиленами. Ранее считалось, что реакция протекает аналогично пиридиний-*N*-имину [7]. Однако, нами было обнаружено, что в условиях реакции происходит фрагментация бипиридилного остова с расщеплением связи  $\text{C}_{\text{py}}-\text{C}_{\text{py}}$ . Мы изучили влияние растворителя, заместителей, количества используемого основания и ацетилена на результат реакции. Было обнаружено, что изученные заместители и растворитель слабо влияют на селективность реакции, а

увеличение количества используемого основания приводит к некоторому увеличению выходов продуктов с фрагментацией и без неё. Предложенный механизм реакции, основанный на первоначальной N-C<sup>2</sup> циклизации, подтвержден квантовохимическими расчетами методом B3LYP/6-31G(d,p).

Ранее было известно, что *N*-аминопиридиниевые соли подвержены дейтерообмену по положениям C<sup>2</sup> и C<sup>6</sup> в водных основных средах [12]. 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 пиридиний-*N*-имина и этилпропиолата. При помощи спектральных методов было установлено строение основного дигидроинтермедиата, присутствующего в реакционной смеси пиридиний-*N*-имина и этилпропиолата.

Соискателем проведена экспериментальная работа, обработка и анализ спектральных данных, выполнена часть квантово-химических расчетов. Квантово-химические расчеты с использованием программы PRIRODA, а также функционала B3LYP в третьей и четвертой главах этой работы были выполнены к.х.н. Воробьевым А.Ю., за что автор выражает ему благодарность. Им также получены несколько соединений, использованных в этой работе: 1,2-диаминопиридиний мезитиленсульфонат, метил 2-(2-оксо-2*H*-пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил-3-ил)ацетат и тетрафтороборат *N*-аминопиридиния. Постановка научных задач и обсуждение результатов проводились совместно с научным руководителем.

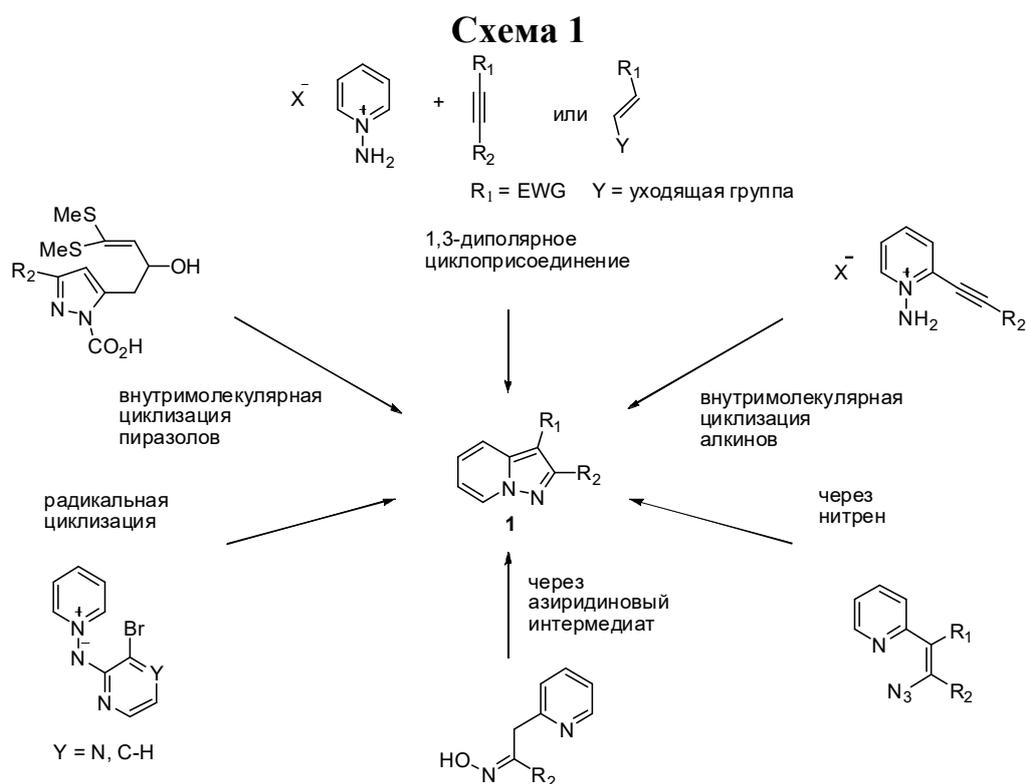
В главе I представлен обзор литературных данных по методам получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. В главе II обсуждается получение 2-замещенных *N*-аминопиридиниевых солей. Там же рассматривается их строение и строение катионов *N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиния и *N,N'*-диамино-4,4'-бипиридиния, установленное методом РСА, а также предсказание геометрии этих *N*-аминокатионов с помощью квантово-химических расчетов. В главе III

обсуждаются результаты экспериментального и теоретического изучения реакции 2-замещенных пиридиний-*N*-иминов с диметилацетилендикарбоксилатом. В главе IV рассмотрено экспериментальное и теоретическое изучение реакции 2,2'-бипиридиний-*N,N'*-дииминов с ацетиленами. Кроме того, обсуждены некоторые возможности применения высокой  $\text{C}\text{H}$  кислотности *N*-аминопиридиниевых солей для получения 7-дейтеропиразоло[1,5-*a*]пиридинов и наблюдения интермедиатов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. В главе V (экспериментальная часть) описан синтез *N*-аминопиридиниевых солей, эксперименты по изучению селективности циклоприсоединения и получение пиразоло[1,5-*a*]пиридинов.

Автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории физических методов исследования за регистрацию спектров, сотрудникам лаборатории микроанализа за проведение элементного анализа и регистрацию температур плавления, д.х.н. Ю. В. Гатилову за проведение РСА.

## ГЛАВА I. МЕТОДЫ СИНТАЗА ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ (литературный обзор)

Открытые в середине 50-х годов XX в. *N*-аминирующие реагенты на основе *O*-замещенного гидроксилamina позволили существенно упростить процедуру получения *N*-аминопиридиновых солей [13, 14]. Свойства и реакции этих солей были изучены химиками в последующие два десятилетия, в частности реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения, которая на то время была единственным общим методом получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов **1** (Схема 1). Полученные результаты были обобщены в 1981 г. в обзоре японского химика Тамуры (Tamura), группа которого внесла большой вклад в развитие этой области [2].



Вскоре за этим появляются первые сообщения о биологической активности 3-изобутирил-2-изопропилпиразоло[1,5-*a*]пиридина и об изучении его окисления химическими моделями цитохрома P450 [15, 16].

После этих работ было опубликовано еще множество сообщений о биологической активности пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. В связи с этим, химиками было разработано несколько новых общих подходов к синтезу этого класса соединений (Схема 1). В 2011 году появился обзор австралийского химика Кендалла (Kendall) по синтезу и реакциям пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и родственных гетероциклов [1]. В этом обзоре довольно полно описаны методы получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Однако, с 2011 года появилось значительное количество публикаций в этой области, которые включены в настоящий обзор.

Гидрированные производные пиразоло[1,5-*a*]пиридинов были исключены нами из рассмотрения. Для написания настоящего обзора изучена литература, опубликованная за 2005-2015 годы. Поисковая система Scifinder находит больше 280 публикаций в химических журналах за это время. Здесь процитированы те из них, которые имеют дело с разработкой или улучшением синтетических методов, а также некоторые примеры использования метода для решения конкретных задач. Для создания целостного представления о возможностях конкретного синтетического подхода в некоторых случаях приводятся более ранние работы. Некоторые реакции, приводящие к пиразоло[1,5-*a*]пиридинам, оставлены за рамками этой работы, ввиду ограниченности ее объема; читатель может ознакомиться с этими работами в более ранних обзорах [1, 2].

В своем обзоре [1] Кендалл рассматривает методы построения цикла, классифицируя их по образующейся связи (C-C, C-N, N-N). В настоящем обзоре методы рассмотрены с разделением по типу реакции или интермедиатам.

Наиболее общим подходом для получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов 1 все еще остается диполярное циклоприсоединение пиридиний-*N*-иминов, генерируемых из *N*-аминопиридиновых солей *in situ* и диполярофила (акцепторно-замещенного ацетилена или алкена, замещенного уходящей

группой). Этот метод до сих пор используется чаще других из-за сравнительной простоты получения субстратов и потому рассмотрен в первую очередь.

Два следующих рассмотренных подхода: циклизация 2-алкенильных производных пиридина и разнообразные методы циклизации пиразолов. Первый подход использует сравнительно доступные субстраты, отличается надежностью и позволяет решать некоторые задачи, проблемные для неселективной реакции циклоприсоединения. Каталитические варианты этого метода позволяют использовать пиридины-*N*-имины в качестве субстратов. Второй подход обычно требует использования сложных синтетических схем. Однако, разнообразие уже разработанных методов впечатляет своей широтой, а некоторые синтетические подходы являются единственно возможными.

Такие подходы, как циклизация азиридинов и циклизация нитренов предоставляют разумную альтернативу традиционному методу 1,3-циклоприсоединения и были использованы для получения библиотек биологически активных соединений.

Кроме этого, разработаны методы радикальной циклизации и некоторые другие. Они позволяют решать только задачи синтеза сравнительно узкого класса соединений. Данный обзор построен по главам, посвященным каждому из этих подходов.

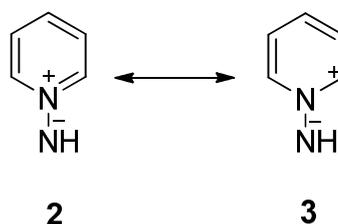
### **§ 1.1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение**

Широта возможности использования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов хорошо освещена в обзоре Тамуры [2]. Эта область не получила значительного развития за последние годы. Однако, эта реакция все еще остается основным методом получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Так, например, за 2014 год в

пяти [8, 11, 17, 18, 19] из шести [20] публикациях, где стоит задача получения биологически активных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов, описанно получение требуемых соединений именно этим методом. Поэтому, удобно сравнивать новейшие достижения именно с возможностями 1,3-диполярного циклоприсоединения.

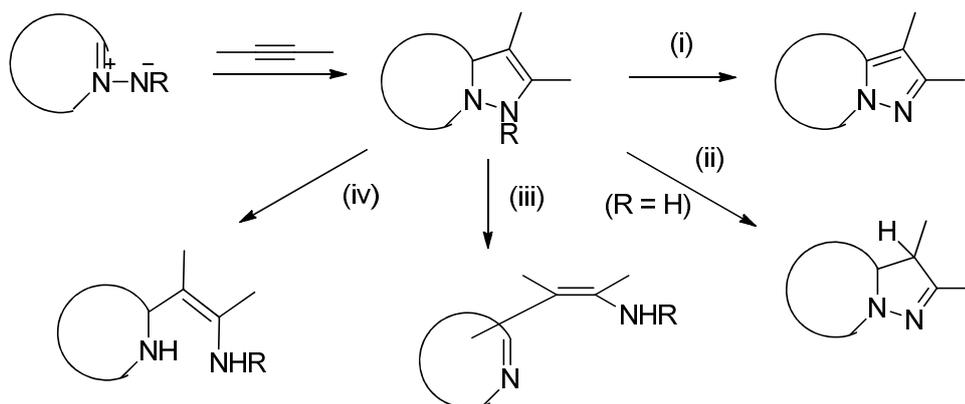
Здесь мы приведем наиболее важные данные об этой реакции.

Схема 2



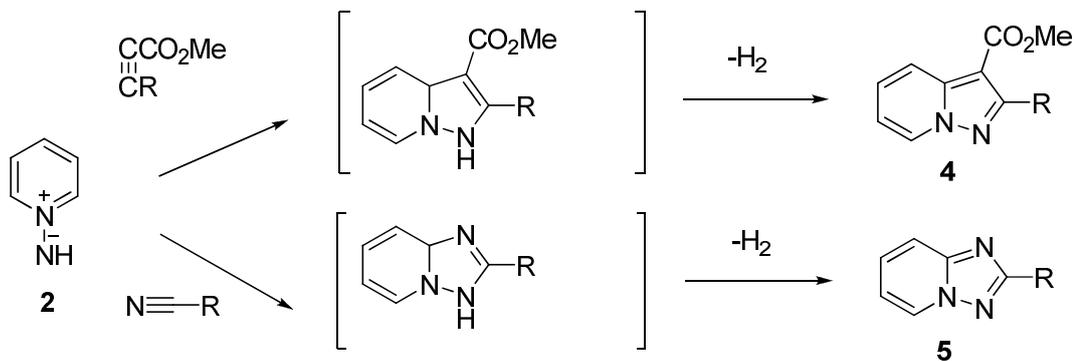
С тех пор, как Хуйсен (Huisgen) и сотрудники в 1962 г. первыми продемонстрировали 1,3-диполярный характер пиридиный-*N*-иминов [21], циклоприсоединение гетероароматических *N*-иминов было тщательно исследовано. Дипольный характер *N*-имины **2**, приводящий к 1,3-присоединению, связан с вкладом в резонансный гибрид предельной структуры **3** (Схема 2) [22]. Циклоприсоединение разнообразных активированных акцепторными группами алкинов и алкенов к пиридиный-*N*-имины приводит к конденсированным дигидропиразоло- и тетрагидропиразолопиридины соответственно. Ароматическая кольцевая система разрушается на стадии циклоприсоединения, поэтому первичный циклоаддукт подвержен дальнейшей стабилизации различными путями (Схема 3): (i) ароматизация, (ii) протонный перенос, (iii) реароматизация через перегруппировку, (iv) реароматизация через расщепление связи N-N. Эти вторичные реакции сильно зависят от природы гетероароматического кольца и заместителей (особенно от заместителя при атоме азота) [2].

## Схема 3



1,3-Диполярное циклоприсоединение пиридилий-*N*-имина **2** с активированными диполярофилами, таким как ацетиленкарбоновые эфиры [23, 24, 21, 25], ацетиленовые кетоны и нитрилы [26, 27], этилацетоацетат [28, 29], ацетилацетон [28],  $\beta$ -галоакрилаты [29, 30] и нитрилы [31] обеспечивает доступность многих пиазоло[1,5-*a*]пиридинов **4** и, также, триазоло[1,5-*a*]пиридинов **5** (Схема 4):

## Схема 4



Поскольку *N*-имины часто нестабильны, они, как правило, генерируются непосредственно перед использованием без выделения и очистки. В реакцию может быть введен широкий ряд шестичленных гетероароматических *N*-иминов, включая замещенные пиридилий-*N*-имины [5], 2,2'-бипиридилий-*N,N'*-диимины и 4,4'-бипиридилий-*N,N'*-диимины [7], диазиновые *N*-имины

[32, 33, 34], бензодиазиновые *N*-имины [35], нафтиридиновые *N*-имины [35], хинолиний-*N*-имин [36], изохинолиний-*N*-имин [36, 35] и фенантридиний-*N*-имин [36, 37].

Помимо круга возможных субстратов и диполярфилов, была изучена региоселективность реакции. Было исследовано влияние заместителя в третьем положении на ориентацию в реакции 3-замещенных пиридиний-*N*-иминов **6** с этилпропиолатом [5]. Показано, что кроме случаев наличия объемного заместителя в третьем положении пиридинового цикла (такого как Br, J, CONEt<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>Ph), циклоприсоединение преимущественно идет в положение 2 пиридинового кольца, независимо от донорного или акцепторного характера заместителя. В случае же *N*-иминов 3-гидрокси-, 3-амино- и 3-ацетамидопиридинов образуются исключительно 4-замещенные пиазоло[1,5-а]пиридины **7**. Наблюдаемая региоселективность объясняется авторами образованием водородной связи между протоном заместителя и карбонильным кислородом этилпропиолата. Так, реакция протекает селективно в случае заместителя NHAc. При замене же в этом заместителе атома водорода метильной группой селективности уже не наблюдается (Таблица 1). Стоит, однако, отметить, что препаративные выходы в последних случаях настолько низкие, что реакция не имеет синтетического значения.

### Схема 5

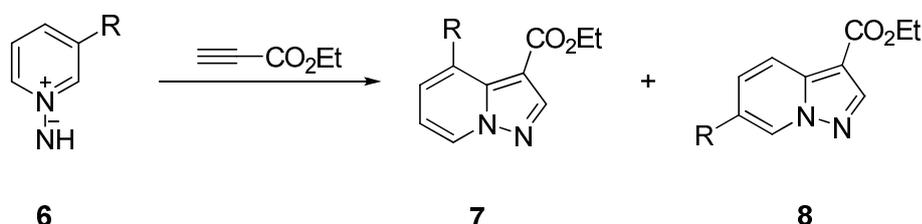


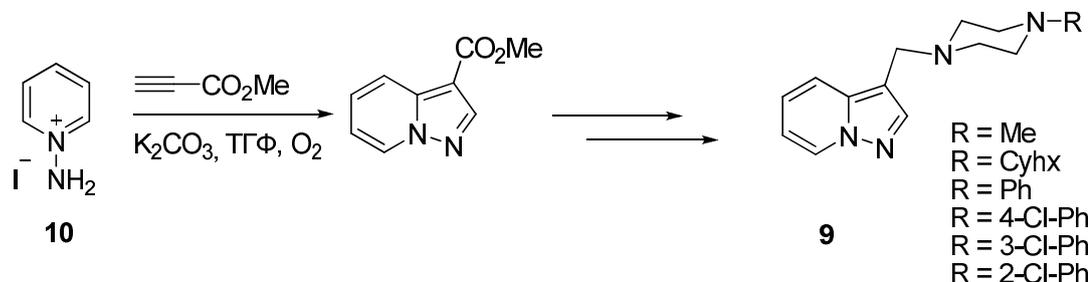
Таблица 1. Селективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для 3-замещенных пиридилий-N-иминов.

R	4-изомер (7)	6-изомер (8)
Me	68 <sup>a</sup> (25) <sup>b</sup>	32 (16)
Et	70 (23)	30 (11)
CH <sub>2</sub> Ph	63 (31)	37 (15)
OH	100 (8) <sup>c</sup>	0
NH <sub>2</sub>	100 (8)	0
NHAc	100 (14)	0
NMeAc	73 (20)	27 (13)
Cl	64 (6)	36 (10)
Br	49 (13)	51 (16)
I	44 (11)	56 (14)
CN	73 (17)	27 (9)
CO <sub>2</sub> Et	65 (31)	35 (11)
CONEt <sub>2</sub>	36 (17)	64 (46)
<sup>a</sup> Соотношение продуктов определено методом газо-жидкостной хроматографии <sup>b</sup> Препаративный выход продукта <sup>c</sup> Сопровождался следами не идентифицированного соединения		

1,3-Диполярное циклоприсоединение было использовано для получения ряда пирозоло[1,5-*a*]пиридинов **9**, обладающих высокой селективностью к D4 дофаминовым рецепторам. Пиридилий-N-имин **2** генерировали *in situ* действием карбоната калия на иодид N-аминопиридиния **10** в тетрагидрофуране. Реакция проводилась в присутствии кислорода воздуха при комнатной температуре (Схема 6) [38]. Работа далее развивалась в направлении получения 7-замещенных производных [39]. Авторы

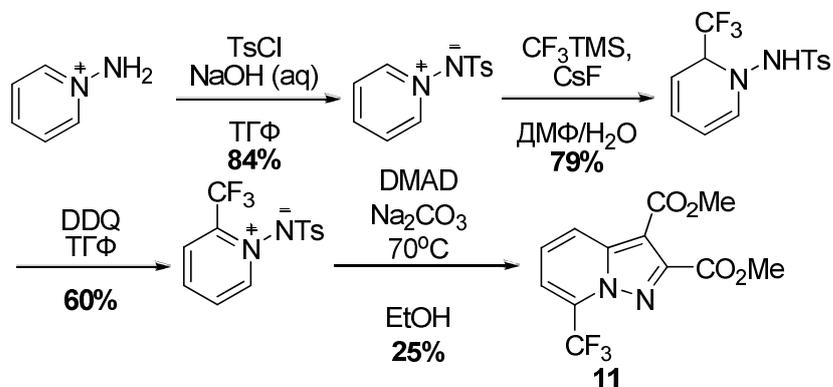
использовали металлизирование бутиллитием [40] с последующей функционализацией 7-го положения.

### Схема 6



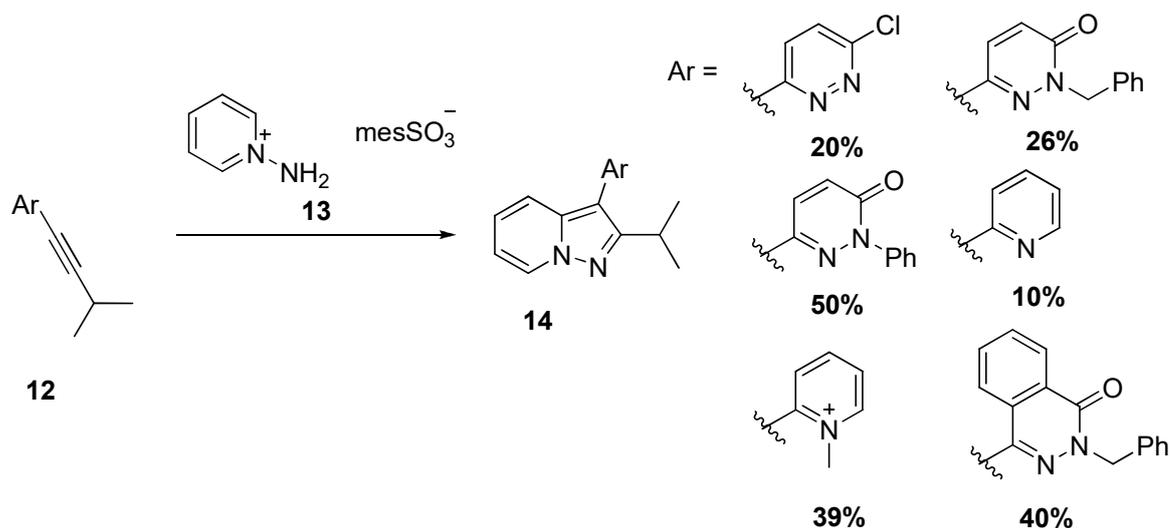
Несмотря на возможность использования металлизирования для функционализации 7-го положения, некоторые 7-замещенные пиразоло[1,5-*a*]пиридины проще получить из соответствующих 2-замещенных пиридиний-*N*-иминов. Так был получен ряд 7-*X*-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов с выходами 30-70% ( $X = \text{OMe}, \text{Me}, \text{CF}_3, \text{Ar}$ ) [8, 9, 11, 41, 42]. Непосредственной целью этих работ было получение веществ с биологической активностью. Природа пиридиний-*N*-имина позволяет модифицировать пиридиновое кольцо, что было использовано для получения 7-трифторметилзамещенного пиразоло[1,5-*a*]пиридина **11** (Схема 7) [10].

### Схема 7



Следующие модификации реакции, разработанные после выхода обзора Тамуры [2] были рассмотрены в обзоре Кендалла [1]. Алкины **12**, содержащие  $\pi$ -дефицитный гетероциклический заместитель, удалось вовлечь в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с пиридиий-*N*-имином, генерированным из *N*-амино катиона соли **13**. При этом был получен ряд 3-гетарилпиразоло[1,5-*a*]пиридинов **14** (Схема 8) [43]. Хотя метод позволяет получать целевые соединения в меньшее число стадий, чем обычно [44], выходы оказались низкими или умеренными, а реакция требует высокой температуры.

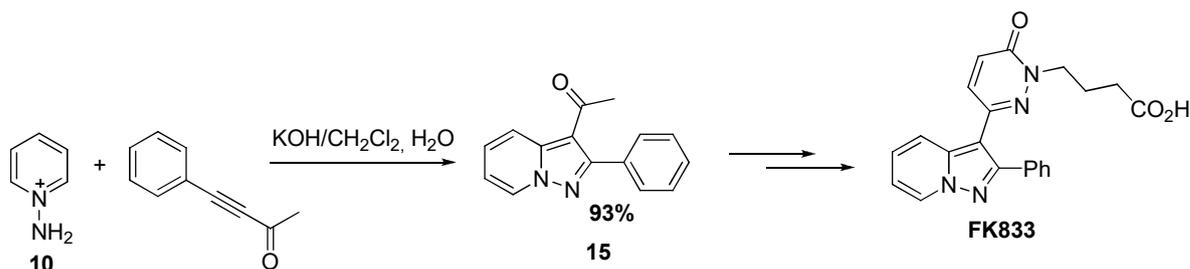
Схема 8



В упомянутой выше работе, имеющей дело с мультикилограммовым получением антагониста аденозинового рецептора A1 **FK833** [44], авторы сообщают об интересных для понимания механизма реакции циклоприсоединения деталях. Как известно, в этой реакции должна присутствовать стадия окисления [36]. Однако, выделение дегидроинтермедиатов из реакции редкость. Ранее было предположено, что электрондефицитный ацетилен может выступать как акцептор протонов [23], но это предположение не подтвердилось у авторов работы [44]. Вместо этого

было обнаружено, что выход продукта не превышал половины от использованной *N*-амино соли **10**, и, чтобы добиться полной конверсии ацетилена в продукт, необходимо использовать не менее чем двукратный избыток этой соли. Хотя точно установить причины этого явления не удалось, авторы предположили, что в их условиях происходит образование дигидро *N*-аминопиридинов, которые, вероятно, нестабильны и приводят к побочным продуктам. По мнению авторов, подобные побочные продукты должны быть растворимы в воде. Действительно, проведение реакции в бинарной системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O позволило получить полупродукт **15** с высоким выходом и достаточной чистотой для того, чтобы избежать крайне нежелательной для 100-килограммовой загрузки хроматографии (Схема 9).

Схема 9



Синтез ряда пиразоло[1,5-*a*]пиридинов был осуществлен на твердом носителе – полимерной смоле. Алкин, закрепленный на твердофазной подложке (4-(бромметил)феноксиметил полистироловая смола) посредством сложноэфирной связи, вводили во взаимодействие с пиридиний-*N*-имином, генерируемым *in situ* из *N*-аминопиридиний иодида **10**. Был получен ряд полимер-связанных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов, которые затем высвобождались как 3-карбоновые кислоты при обработке трифторуксусной кислотой или как 3-метилловые эфиры при обработке метилатом натрия. Пиразоло[1,5-*a*]пиридины были получены с выходами от низких до высоких (11-79%), и с высокой степенью чистоты. Результаты сравнимы с таковыми

для жидкофазных синтезов; выходы некоторых продуктов при использовании полимерной подложки приведены ниже (Рис. 1) [45].

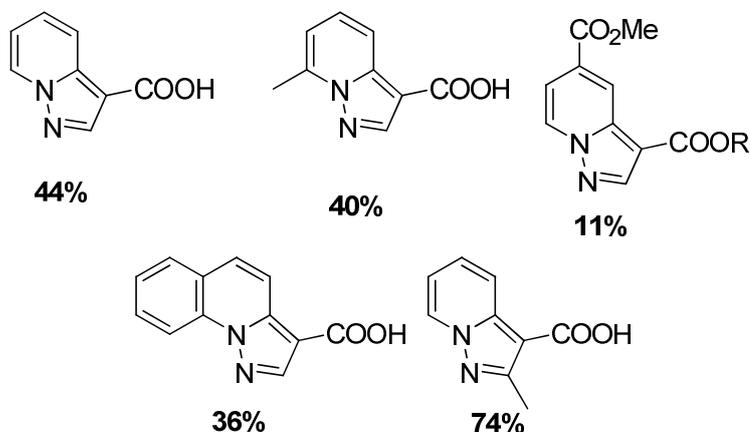
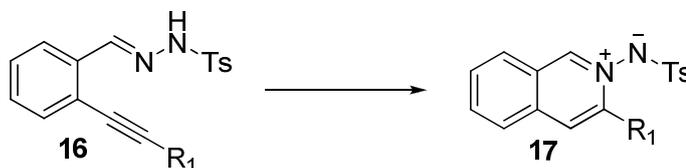


Рис. 1. Некоторые пиразоло[1,5-*a*]пиридины, полученные на полимерной подложке.

Несколько групп, в основном китайских исследователей, провели огромную работу по изучению реакции гидразидов 2-алкинилбензилиденов **16**, приводящих *in situ* к изохинолиний-*N*-иминам **17** (Схема 10). По этой теме опубликовано более 30 работ, и здесь мы рассмотрим только те из них, которые используют формальную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения.

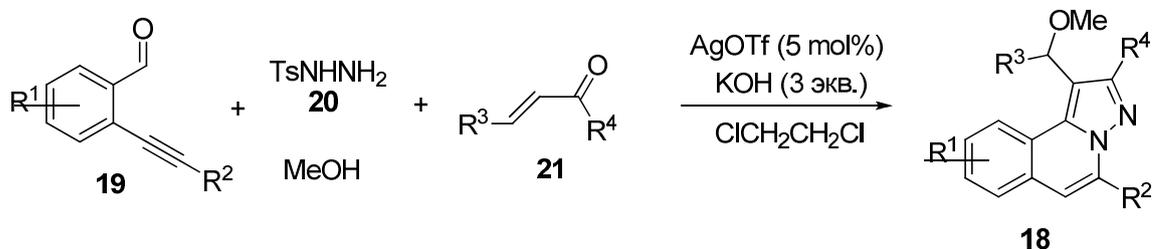
Схема 10



Так, предложен высокоэффективный метод синтеза пиразоло[5,1-*a*]изохинолинов **18**, который представляет собой мультикомпонентную реакцию 2-алкинилбензальдегида **19**, сульфонилгидразида **20**, спирта и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного альдегида или кетона **21** [46]. Процесс не затрагивает многих функциональных групп и протекает в мягких условиях с хорошей

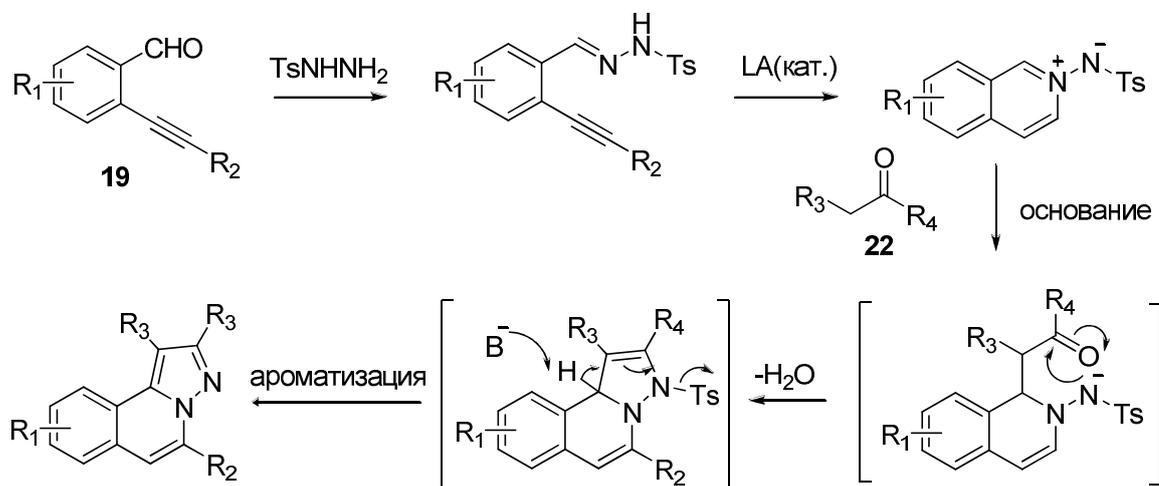
селективностью. В работе найденные оптимальные условия: использование трифлата серебра (5 мол%), KOH (3 экв.) и дихлорэтана в качестве растворителя (Схема 11).

Схема 11



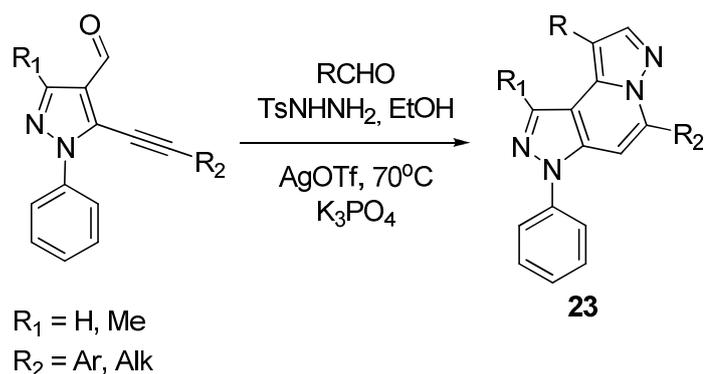
Насыщенные карбонильные соединения также приводят к продуктам циклизации в этой реакции [47]. Реакция допускает использование широкого круга простых циклических и ациклических кетонов **22**, способных к енолизации (Схема 12).

Схема 12



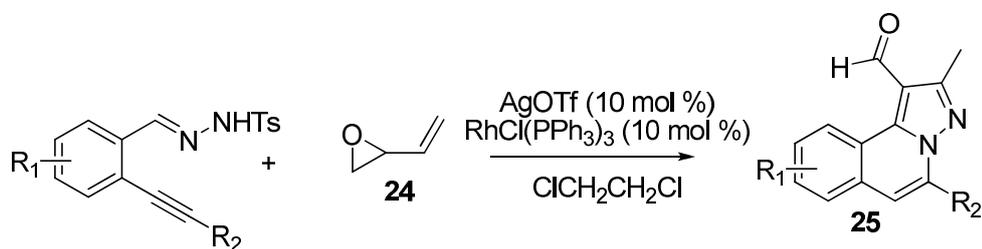
Аналогичная мультикомпонентная реакция была использована для получения ряда дипиразоло[1,5-*a*:4',3'-*c*]пиридинов **23** (Схема 13) [48, 49]. Здесь в реакцию вводили альдегиды и циклические кетоны.

## Схема 13



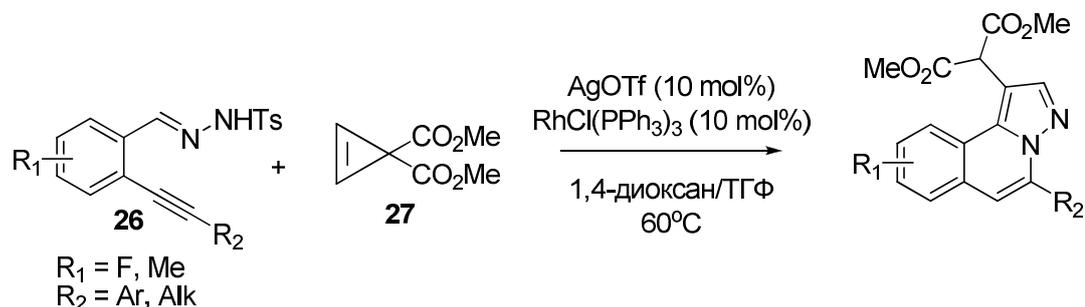
Эту же реакцию проводили в условиях, когда карбонильное соединение получается окислением из спирта *in situ* [50]. Имины реагируют в реакции аналогично кетонам [51]. Используя моноэпоксид бутадиена **24** и родиевый катализатор, удалось получить 2-формильные производные пиразоло[5,1-*a*]изохинолина **25** (Схема 14) [52].

## Схема 14



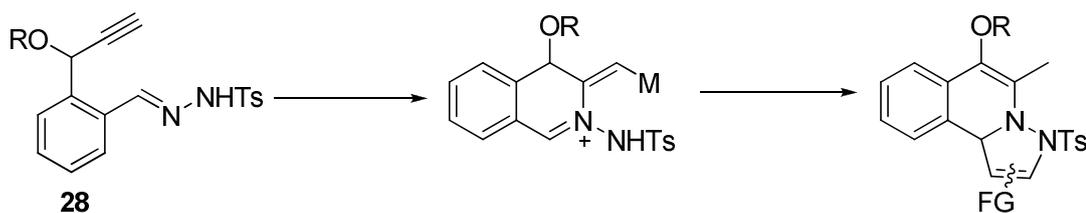
Также, гидразиды 2-алкинилбензилиденов **26** удалось вовлечь в реакцию с 1,1-бис(метоксикарбонил)циклопропаном-2 **27** в присутствии родиевого катализатора (Схема 15) [53].

## Схема 15



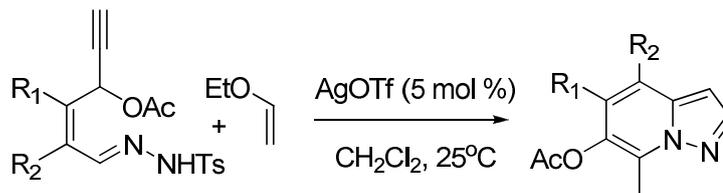
Ли (Liu) и соавторы заметили, что циклизация, подобная рассмотренной, может протекать не только для арилацетиленов, но и для пропаргильных ароматических соединений **28** (Схема 16) [54].

## Схема 16



Трифлат серебра оказался оптимальным катализатором для этой каскадной реакции *экзо-диг*-азоциклизации/диполярного циклоприсоединения. Одна и та же каталитическая система хорошо себя показала и для галогензамещенных, и для электрон-избыточных ароматических субстратов. В качестве диполярофилов в работе были использованы разнообразные алкены с акцепторными заместителями и электрон-избыточные виниловые эфиры. Что интересно, реакция допускает получение производных неаннелированного пирозоло[1,5-*a*]пиридина (Схема 17).

## Схема 17



В заключении к подразделу можно отметить, что рассмотренный метод представляется удобным для получения 2,3-дизамещенных пиразоло[1,5-а]пиридинов. Основные ограничения накладывает отсутствие селективности реакции при использовании несимметричных субстратов, а также малая синтетическая доступность замещенных пиридинов.

### § 1.2. Циклизации 2-алкинилпиридинов-*N*-иминов

Классический вариант алкинильной циклизации заключается в аминировании 2-алкинилпиридина и последующей реакции, которая протекает в мягких условиях при катализе основаниями или без катализа при нагревании.

С помощью данного метода можно легко варьировать заместители во втором положении синтезируемого пиразоло[1,5-а]пиридина, причем, в отличие от реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, образующееся пятичленное кольцо не обязано содержать акцепторные заместители. Авторы первой работы предполагают механизм, приведенный ниже (Схема 18) [55]. Таким же образом были получены 2-фенилпиразоло[1,5-а]хинолин **29** и 2-фенилпиразоло[5,1-а]изохинолин **30** (Рис. 2).

## Схема 18

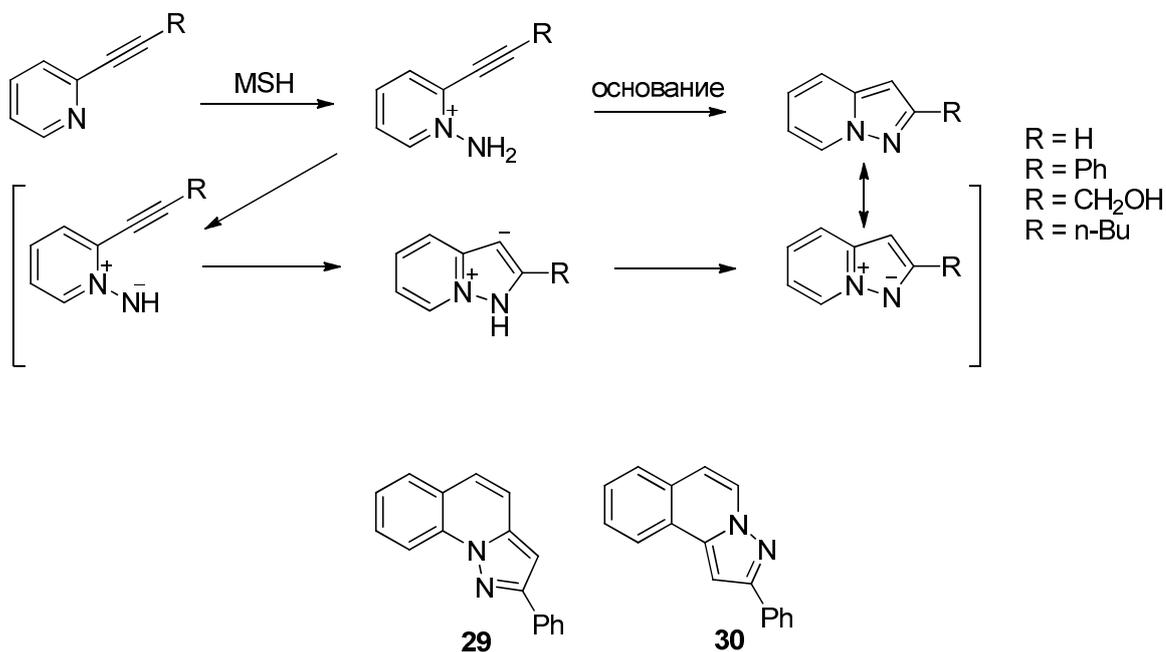


Рис. 2. Вещества, полученные посредством циклизации 2-алкинилпиридиний-*N*-иминов

Это подход был использован для синтеза агониста мелатонинового рецептора **31** (Рис. 3) [56].

При попытке получить предшественник **32** посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения была получена смесь региоизомеров **32** и **33** с низкими выходами (Схема 19) [6].

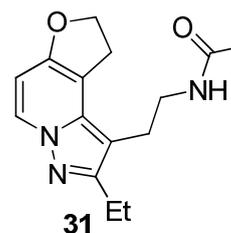
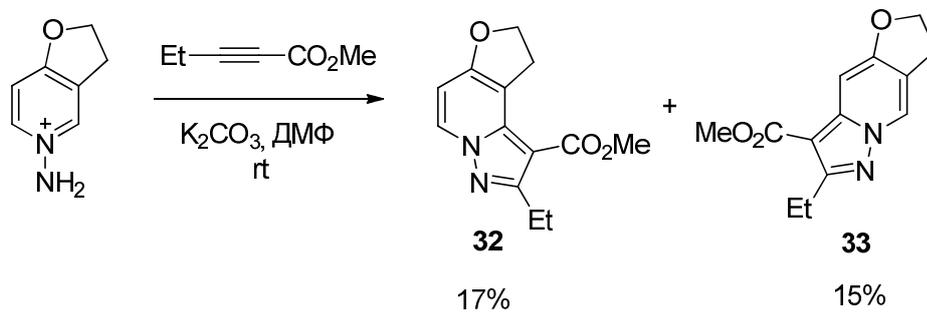


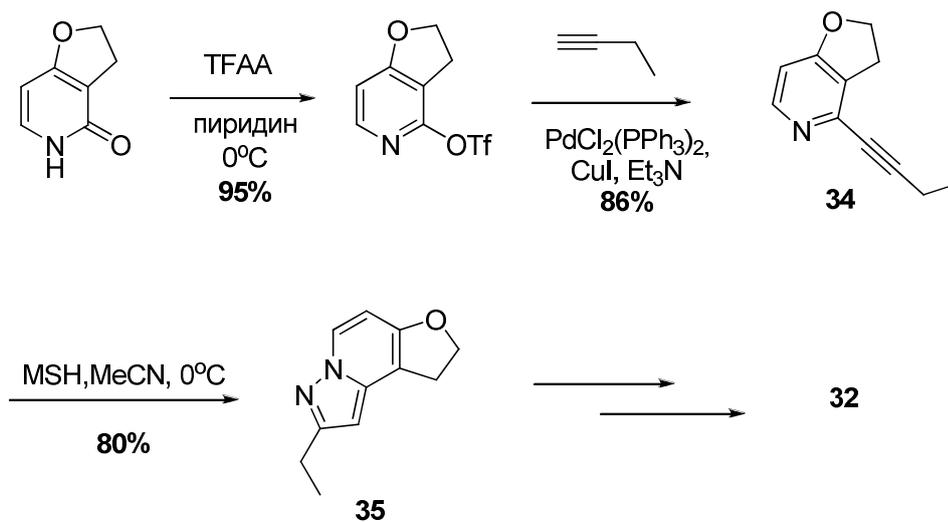
Рис. 3. Агонист мелатонинового рецептора

## Схема 19



В итоге, авторами была применена стратегия с использованием внутримолекулярной циклизации алкинилпиридина **34** в предшественник **35** (Схема 20).

## Схема 20



Другие авторы применили этот подход для синтеза библиотеки селективных антагонистов рецепторов кортиколиберина (corticotropin-releasing factor 1 (CRF1) receptor) [57]. Наиболее активным оказалось вещество **36** (Рис. 4).

На начальной стадии был получен простой пиразоло[1,5-*a*]пиридин **37**, а целевые соединения (в т.ч. **36**) были синтезированы посредством модификаций его остова (Схема 21).

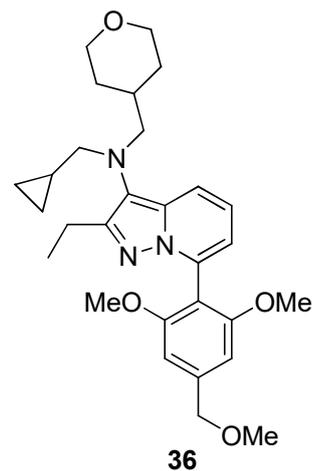
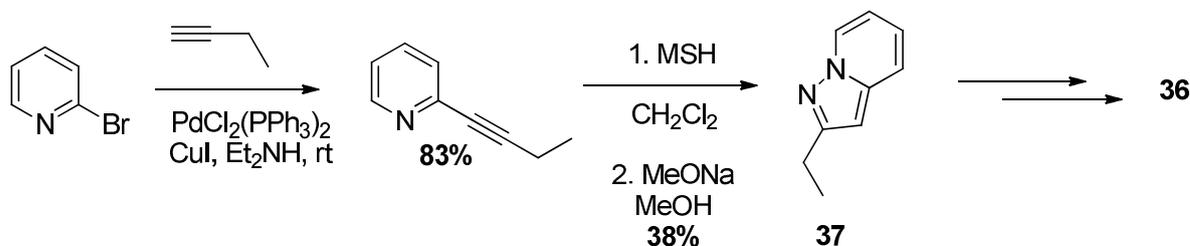


Рис. 4. CRF1 рецептор

### Схема 21



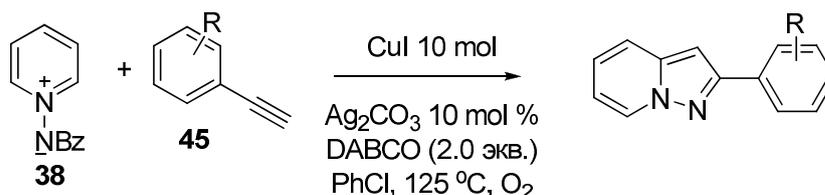
В 2008 году группа Чаррета (Charette) опубликовала краткое сообщение, где впервые сообщалось о каталитическом методе получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов из пиридилий-*N*-бензоилиминов и йодстиролов [58]. Работа получила существенное развитие в следующей публикации [59].

Разработанный метод заключается в двух последовательных домино-реакциях: алкинирования  $\alpha$ -положения *N*-имина и последующей циклизации, ведущей к замыканию пиразольного кольца. Первоначально в реакцию вовлекались пиридилий-*N*-бензоилимин **38** и галогенстиролы **39** (Схема 22). Вне зависимости от относительного расположения галогена и арила в стироле наблюдалось образование исключительно 2-арил-замещенного пиразолопиридинового производного **40**. Было установлено, что в условиях реакции происходит элиминирование галогеноводорода из алкена с образованием алкина. Далее была показана возможность



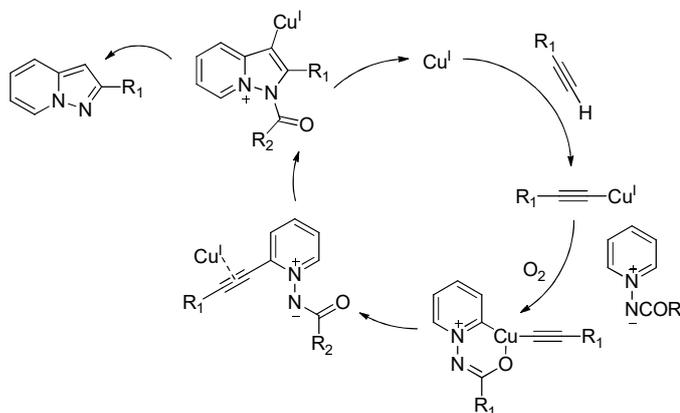
Несколько позже схожую работу осуществили китайские исследователи [60]. Они провели ряд циклизаций пиридиний-*N*-бензоилиминов **38** и терминальных ароматических ацетиленов **45** при кипячении в хлорбензоле с CuI (10 мол%), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мол%), DABCO (2.0 экв.) в присутствии атмосферного кислорода (Схема 25).

Схема 25

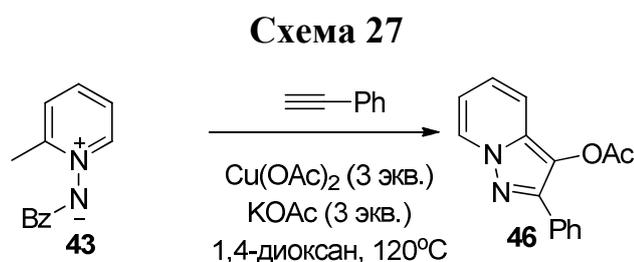


Реакция оказалась применима для широкого круга ароматических ацетиленов **45** (выходы 60-70%). Наличие карбонильных заместителей в субстрате приводит к понижению выходов (40-50%). Когда реакция проводилась в атмосфере аргона, дигидропиразоло[1,5-*a*]пиридины не были обнаружены. На основании этого авторы исключили возможность нуклеофильной атаки ацетиленида по кольцу и предложили механизм, который косвенно подтверждается измерением изотопного эффекта для D<sub>5</sub>-пиридиний-*N*-бензоилимина (Схема 26).

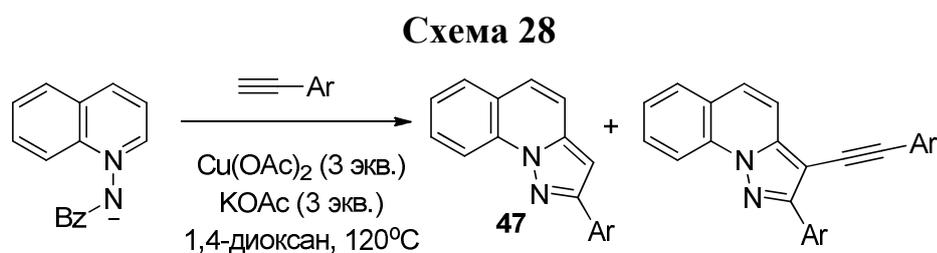
Схема 26



Другие авторы смогли провести сочетание пиридилий-*N*-бензоилиминов с терминальными ацетиленами в присутствии стехиометрических количеств ацетата меди [61]. Гетероарилацетилены и винильные алкины могут быть использованы в реакции на ряду с фенилацетиленами. Однако, не удалось получить продуктов исходя из алкил-замещенных ацетиленов. *N*-Бензоилиминовый субстрат допускает наличие 3- и 4- замещения (X = Me, CO<sub>2</sub>Me, Br), при этом выходы варьируются в широких пределах. 2-Метилпиридилий-*N*-бензоилимин в условиях реакции привел к продукту перегруппировки **46**, что уже было описано у Чаррета (ср. Схема 24 и Схема 27).



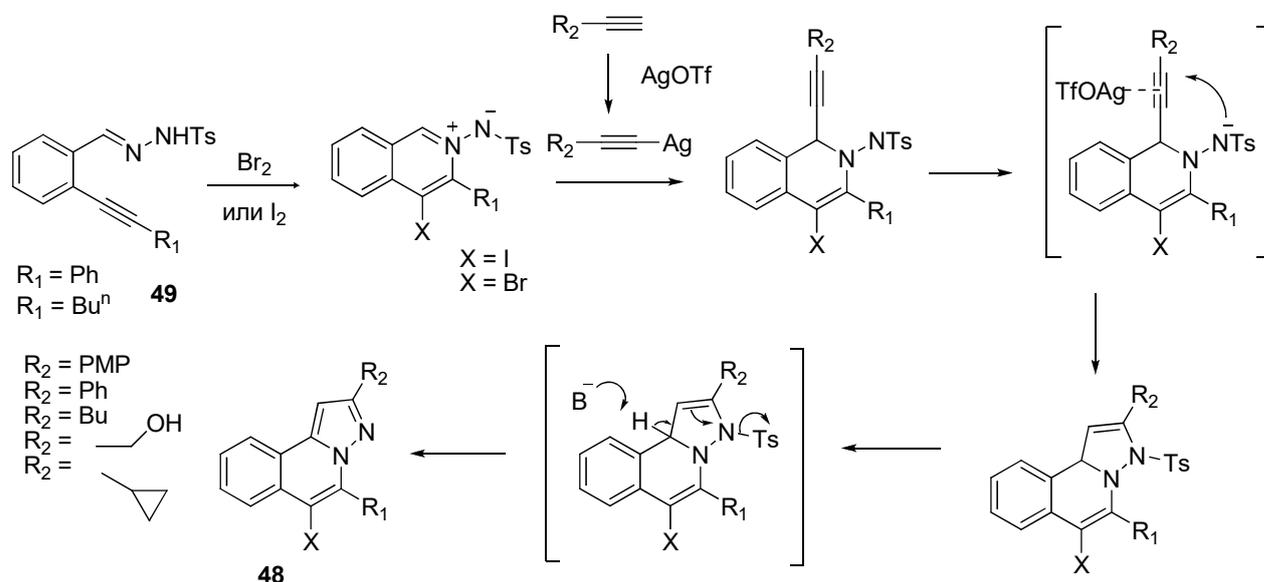
2-Метоксипиридилий-*N*-бензоилимин оказался нереакционноспособным. Для 3-замещенных *N*-бензоилиминовых субстратов реакция протекала неселективно. Удивительно, что в случае производного хинолина продукт **47** претерпевает дальнейшее превращение и получающуюся смесь оказалось трудно разделить (Схема 28).



Авторы предложили механизм, включающий нуклеофильную атаку ацетиленида с последующей ассистируемой медью циклизацией. Уловить 3-медный интермедиат с помощью  $\text{As}_2\text{O}$  не удалось.

Описана методика синтеза различных функционально замещенных пиразоло[5,1-*a*]изохинолинов **48** через последовательные реакции *N'*-(2-алкинилбензилиден)гидразида **49**. В этом процессе протекают: электрофильная циклизация с участием брома, катализируемое серебром нуклеофильное присоединение к алкину и последующая циклизация пятичленного кольца (Схема 29).

Схема 29



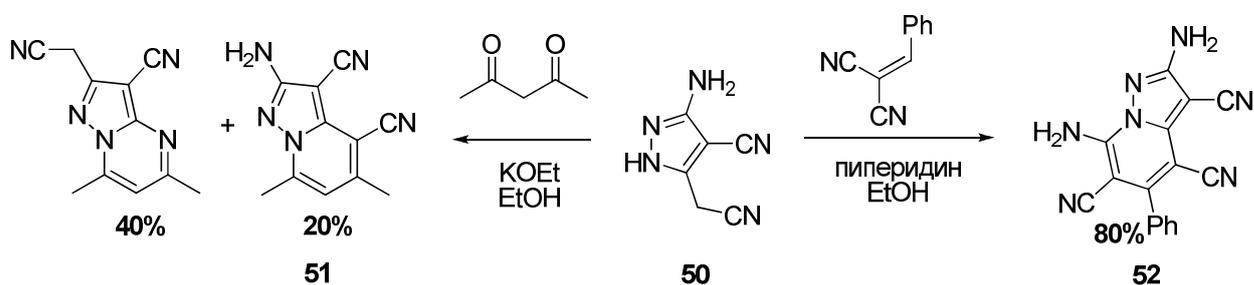
Метод не сработал в случае, когда исходное бензольное кольцо было замещено сильными электронодонорными группами, такими как метоксигруппы (дважды замещенное кольцо) или анеллированный О,О'-диоксол. Были использованы разнообразные основания, такие как ДБУ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOAc}$ ; наилучшим образом проявил себя ДБУ. В дальнейшем полученные соединения были использованы в качестве субстратов в реакции Сузуки [62]. В отдельной работе было описано использование трифторметилацетилена как диполярфила ( $\text{R}_2 = \text{CF}_3$ ) [63].

### § 1.3. Циклизации производных пиразола

В обзоре Кендалла [1] описаны известные реакции получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов из производных пиразолов, опубликованные до 2009 года. Надо отметить, что эти реакции носят довольно частный характер и большинство из них применимо для получения небольшого круга субстратов.

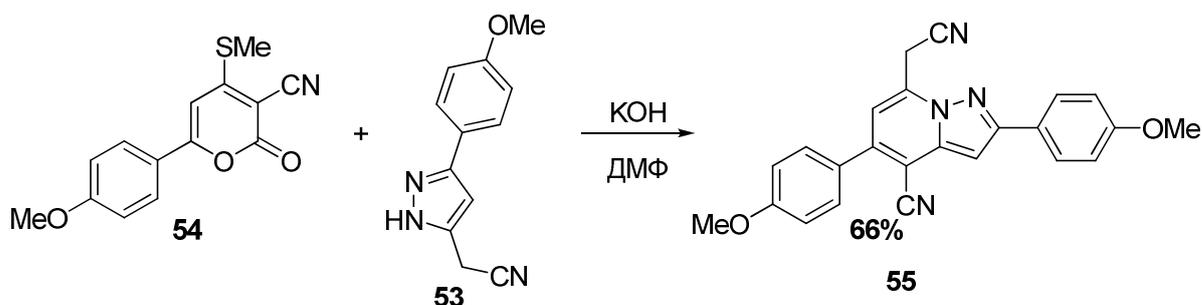
Тэйлор (Taylor) и Хартке (Hartke) в 1959 г. первыми обнаружили, что взаимодействие пиразола **50** и ацетилацетона приводит к пиразоло[1,5-*a*]пиридину **51** [64]. Позже было обнаружено, что пиразол **50** с бензилиденмалонитрилом дает продукт **52** с высоким выходом [65] (Схема 30).

Схема 30



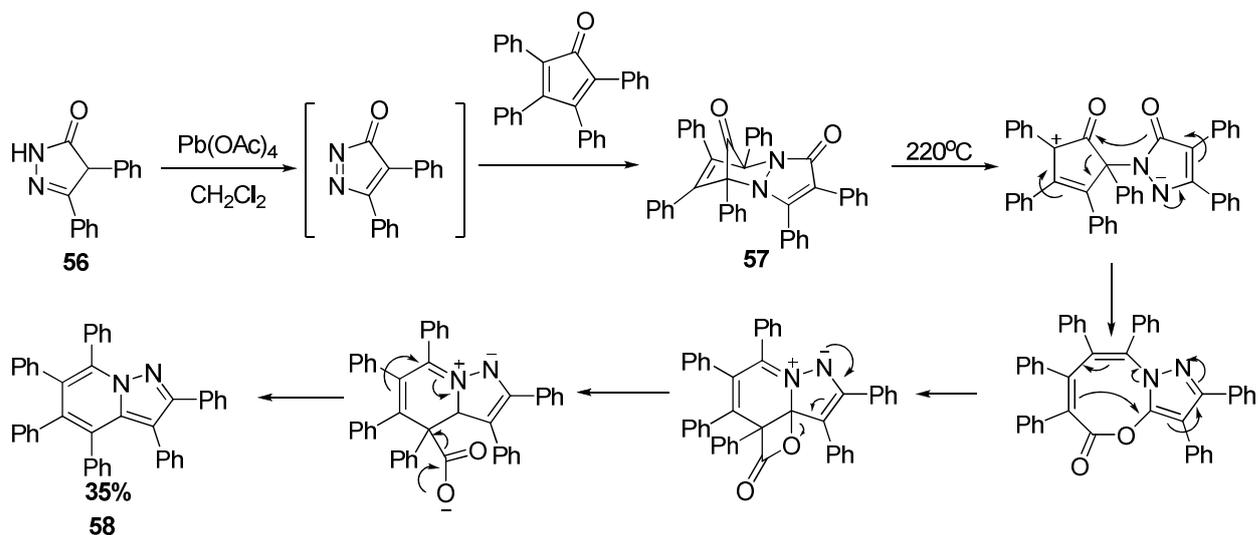
Пиразол **53** при взаимодействии с пираноном **54** дает продукт **55** (Схема 31) [66].

Схема 31



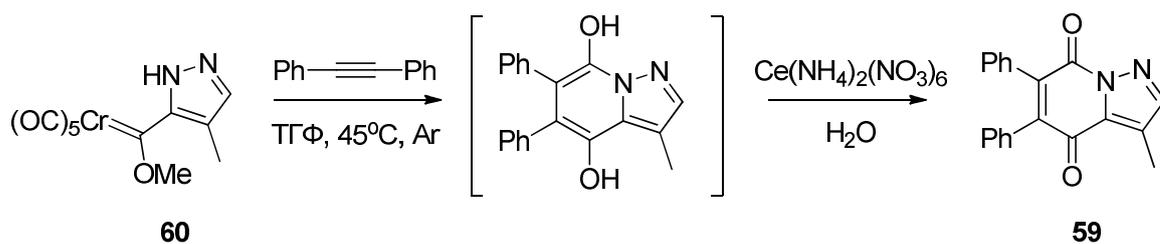
Под действием тетраацетата свинца из пиразолидона **56** был получен аддукт реакции Дильса-Альдера **57**, который при высоких температурах превращался в **58** (Схема 32) [67].

Схема 32



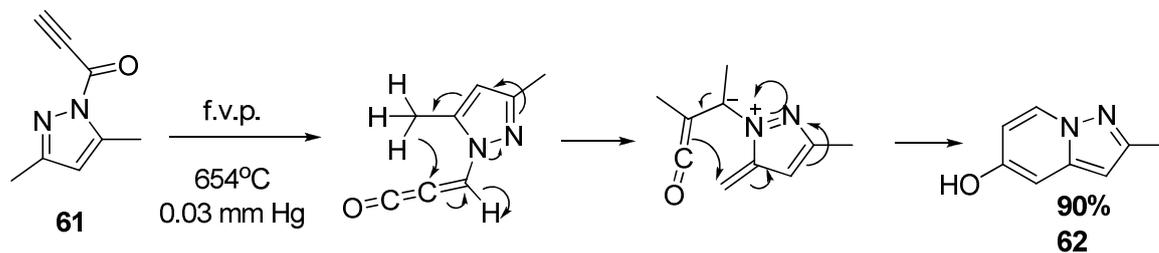
Реакция Вульффа-Дотса (Wulff–Dötz) была применена для получения **59** из карбенового комплекса Фишера **60** (Схема 33) [68].

Схема 33



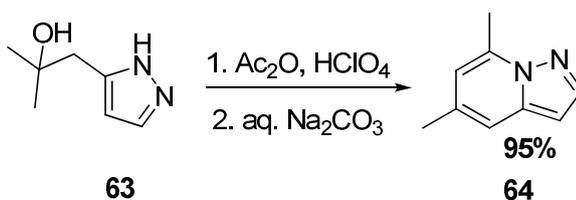
Вакуумный флеш-пиролиз пиразола **61** привел с высоким выходом к продукту **62** (Схема 34) [69].

## Схема 34



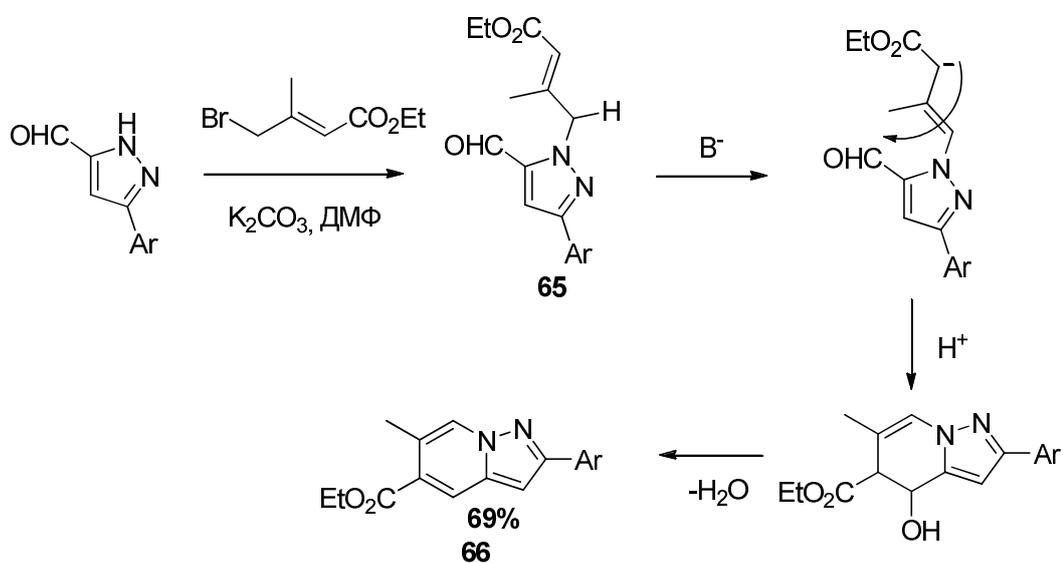
Кислотная циклизация третичного спирта **63** с последующей обработкой раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  дала **64** (Схема 35) [70].

## Схема 35



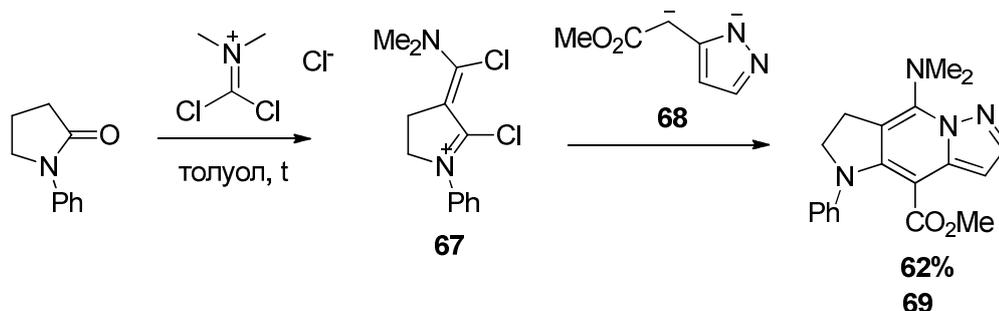
Анионная циклизация пиразола **65** привела к продукту **66** с выходом 69% (Схема 36) [71].

## Схема 36



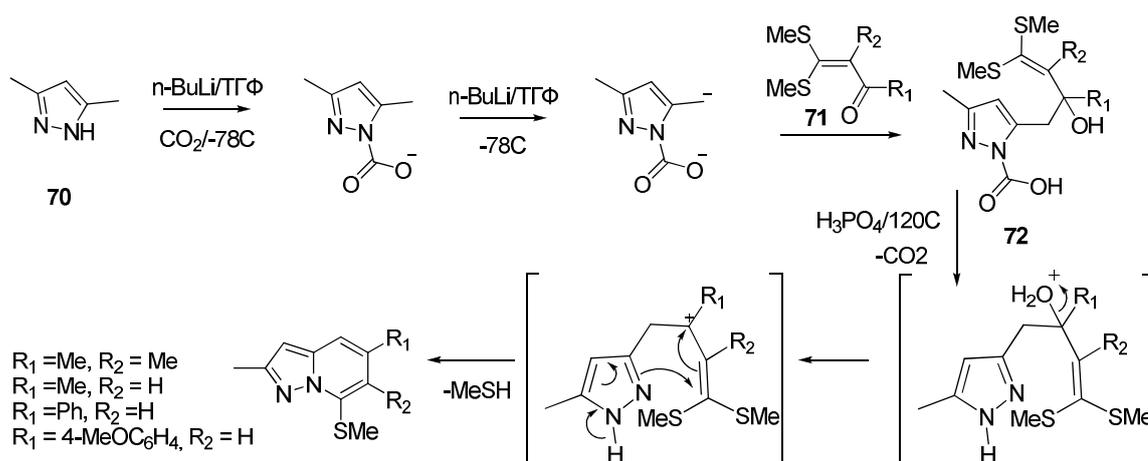
Генерируемый *in situ* аддукт **67** при сочетании с дианионом **68** дал продукт **69** с выходом 62% (Схема 37) [72].

Схема 37



Пиразол **70** удалось металлировать по метильному заместителю и ввести во взаимодействие с кетоном **71**, а из образующегося спирта **72** генерировать катион, претерпевающий внутримолекулярную циклизацию (Схема 38). Метод позволяет получить пиразоло[1,5-*a*]пиридины (**73** и **74**) с разнообразным остовом (Рис. 5) [73].

Схема 38



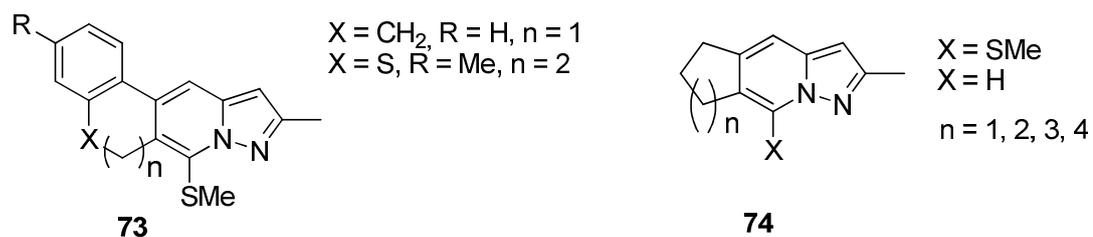
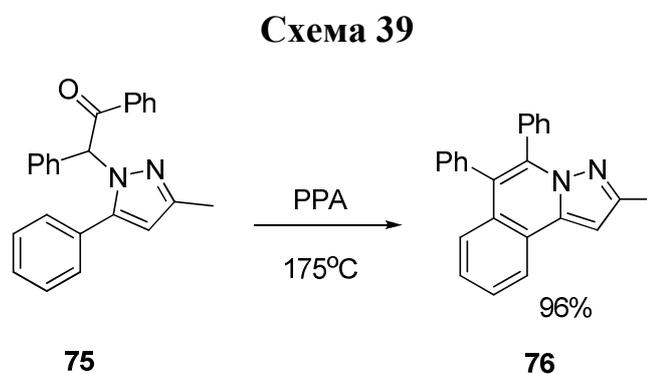


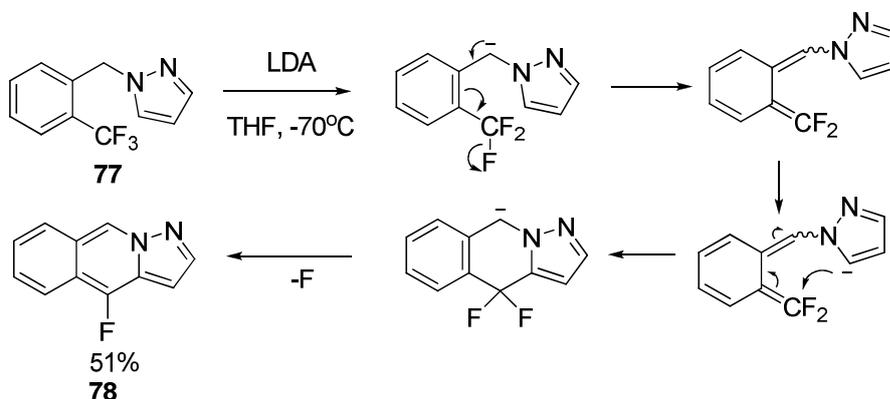
Рис. 5. Вещества, полученные из **70**

Кислотно-катализируемая циклизация арилкетона **75** приводила к **76** (Схема 39) [74].



Производное бензотрифторида **77** было использовано для получения 4-фторпиразоло[1,5-*b*]изохинолина **78** (Схема 40) [75].

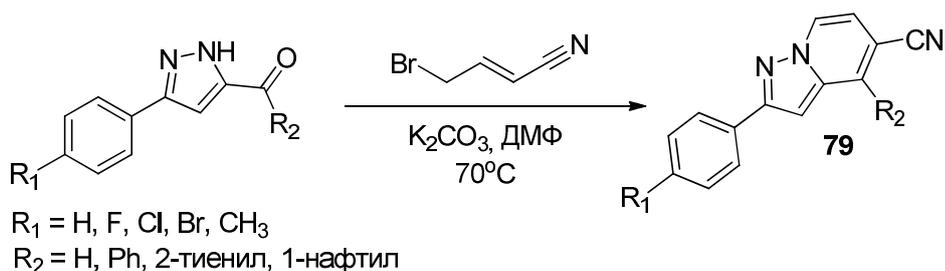
## Схема 40



В литературе после 2009 года, описанной ниже, среди новых методов, основанных на замыкании пиразольного кольца, появились также довольно общие решения для получения некоторых труднодоступных соединений.

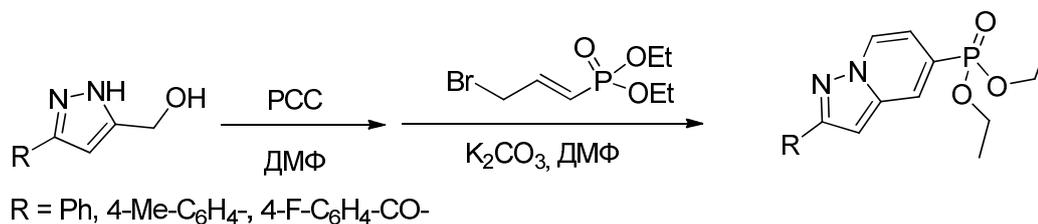
Группа из Китая предложила метод синтеза 5-цианопиразола[1,5-*a*]пиридинов **79** основанный на аллильном алкилировании пиразолов и циклизации (Схема 41) [76].

## Схема 41



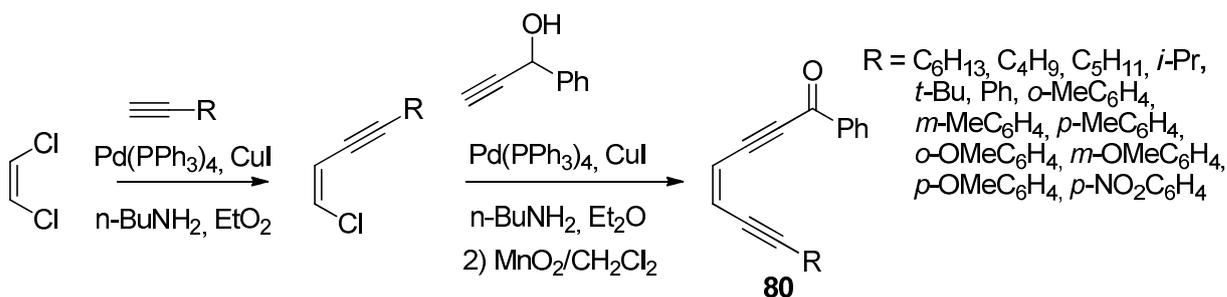
Авторы были в первую очередь заинтересованы в получении структур с ароматическими заместителями  $\text{R}_2$ . Для  $\text{R}_2 = \text{H, Ph, 2-тиенил}$  выходы соединений составили 50-80% и для  $\text{R}_2 = \text{1-нафтил}$  40-50%. В случае  $\text{R}_2 = \text{п-трифторметилтолуил}$  желаемый продукт не был получен. Аналогичная работа была выполнена этой группой для фосфорсодержащего реагента (Схема 42) [77].

## Схема 42



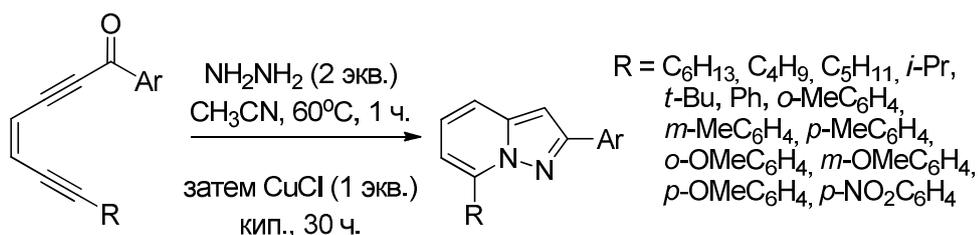
Ву (Wu) с соавторами описали ассистированное медью замыкание эндиинонов **80** в 2,7-дизамещенные пиразоло[1,5-а]пиридины [78]. Ряд эндиинонов **80** был получен из коммерчески доступного 1,2-дихлорэтилена (Схема 43).

## Схема 43



Такие соединения при кипячении в метаноле с гидразином обычно приводят к пиразолам, но авторы смогли подобрать условия для дальнейшего протекания циклизации (Схема 44).

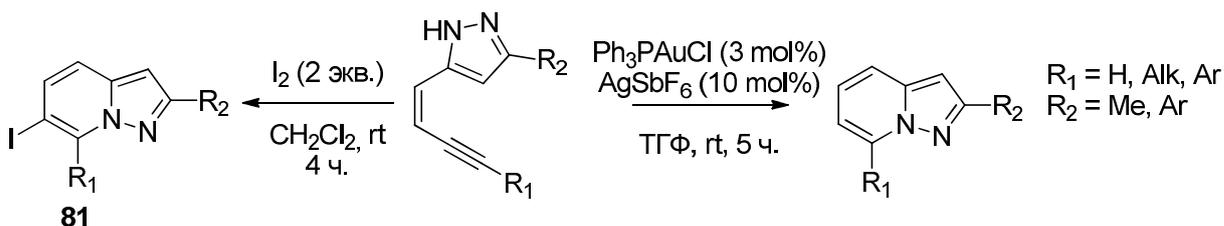
## Схема 44



В случае  $Ar = Ph$ , первичные и вторичные алкильные группы в качестве  $R$  привели к продуктам с выходами 75-80%. Выходы при использовании субстратов с арильными заместителями оказались несколько меньше (45-70%). В случае  $R = t-Bu$ , целевое соединение было получено с выходом 13%, а оставшаяся часть вещества осталась в виде стабильного комплекса меди с соответствующим пиразолом. Замещение в арильном кольце не оказывает сильного влияния на реакцию.

Эта работа была развита дальше [79]. Для реакции замыкания, обсуждавшейся выше, был найден более эффективный катализатор. Кроме того, оказалось возможным получить 6-йод производные **81** через ассистируемую молекулярным йодом циклизацию (Схема 45).

Схема 45

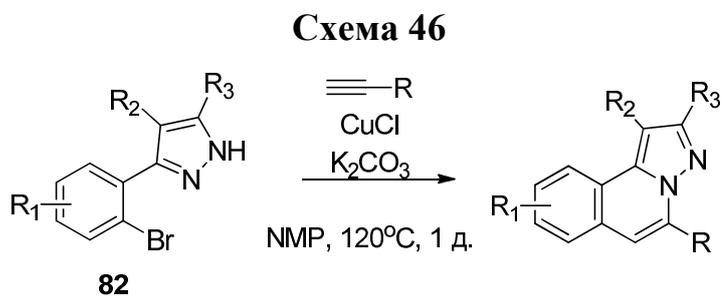


Выходы в катализируемой солями  $Ph_3PAuCl$  и  $AgSbF_6$  реакции были выше 90%, а для циклизации с участием йода 60-90%.

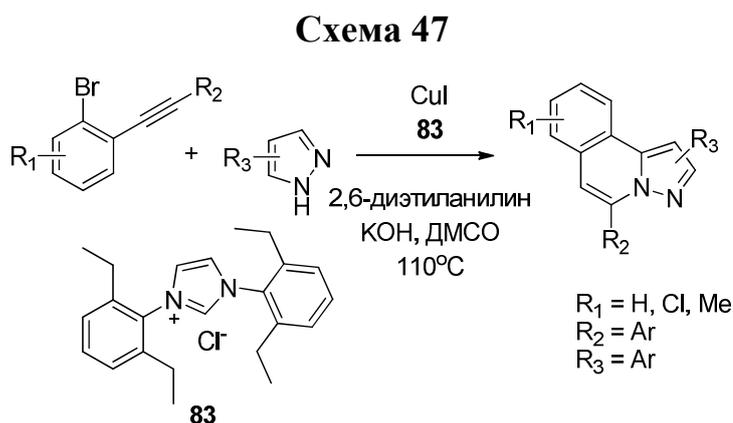
Стоит отметить, что хотя использованные субстраты не так легко доступны, как  $N$ -аминосоли простых пиридинов, на сегодняшний день разработанный метод не имеет аналогов для эффективного синтеза таких соединений.

В концептуально похожей работе алкинильный фрагмент, получаемый *in situ* из бромида, был связан с пиразолом через 1,2-центры фенильного кольца [80] (Схема 46). Исследователи реализовали тандемную реакцию Стефана-Кастро и циклизацию. Была проведена оптимизация по основанию и растворителю. Как ароматические, так и алифатические ацетилены были

успешно использованы в этой реакции. Субстрат **82** допускает широкое варьирование в структуре ароматического и пиразольного колец.



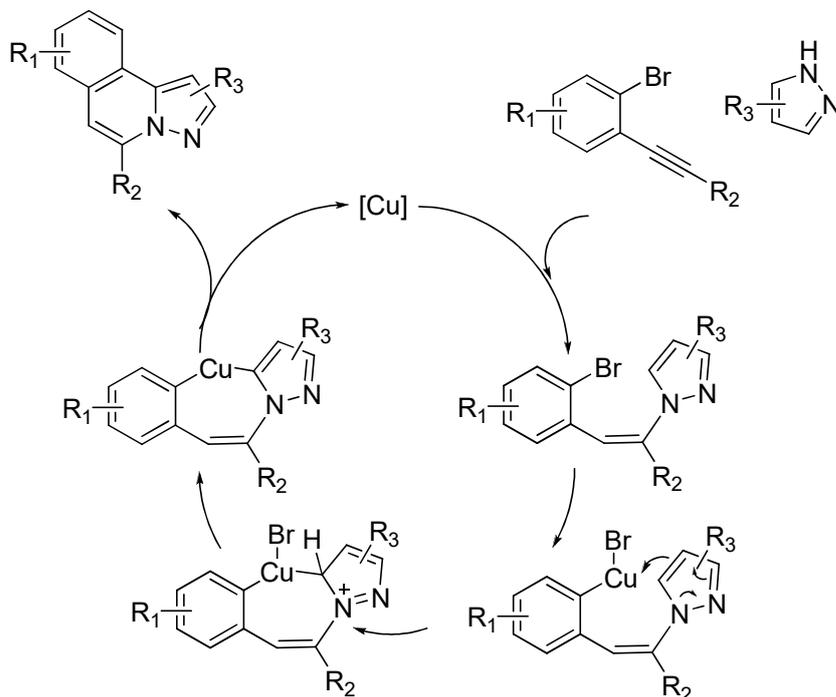
Другая группа использовала похожий метод (Схема 47) [81].



Ключевым моментом для достижения препаративно приемлемых выходов явилось использование лиганда **83**. Если в реакцию вводились терминальные или алкилзамещенные алкины, то были обнаружены только следовые количества целевых продуктов, а в случаях арилзамещенных алкинов выходы составили 45-80%. Показана возможность использования субстратов с замещенным бензольным кольцом ( $\text{R}_1 = \text{Cl, Me}$ ). Несимметричные пиразолы приводят к 2-замещенным продуктам.

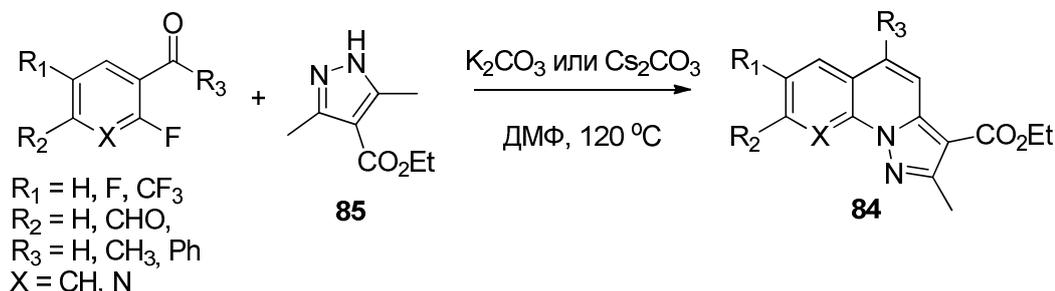
По аналогии с литературными данными, авторы предложили механизм, включающий гидроаминирование алкина с последующей циклизацией и C-H активацией пиразольного кольца (Схема 48).

## Схема 48



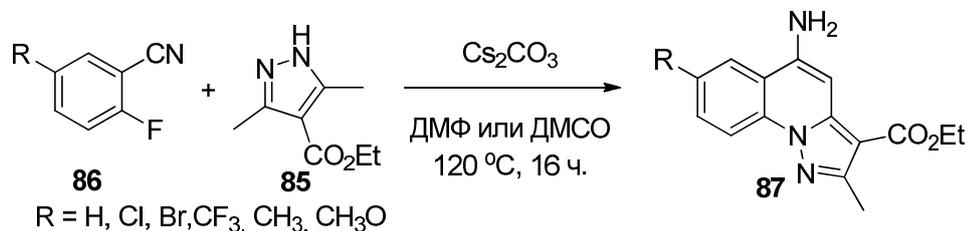
Недавно группа из Японии предложила метод получения полизамещенных пиразоло[1,5-а]хинолинов **84** из пиразолов **85** (Схема 49) [82, 83]. Авторы использовали каскадную реакцию  $S_NAr$ /циклизацию Кновенагеля для реакции 1-карбонил-2-фторароматических субстратов. Интересно отметить, что выбор между похожими основаниями – карбонат калия или цезия – оказывал критическое влияние на величину выхода продукта в случае использования в качестве субстрата ароматического кетона. Выходы в реакции варьировались от 50% до количественного.

## Схема 49



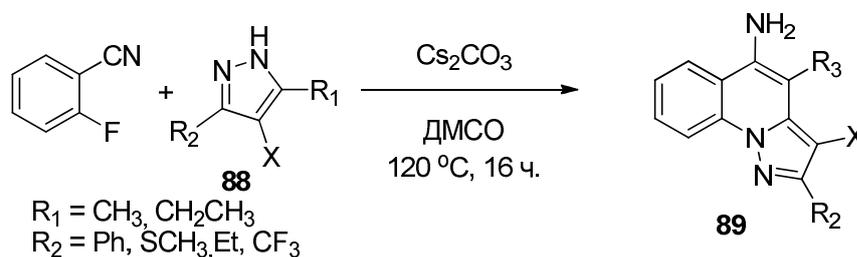
2-Фторбензонитрилы **86** в аналогичной реакции приводят к 4-аминопроизводным **87** через каскадное превращение  $S_NAr$ /Дикман-Торпа. В некоторых случаях при проведении реакции в ДМФ были выделены  $S_NAr$  аддукты; в таких случаях авторы использовали ДМСО, как растворитель. Выходы составили от 30 до 70%. (Схема 50)

## Схема 50



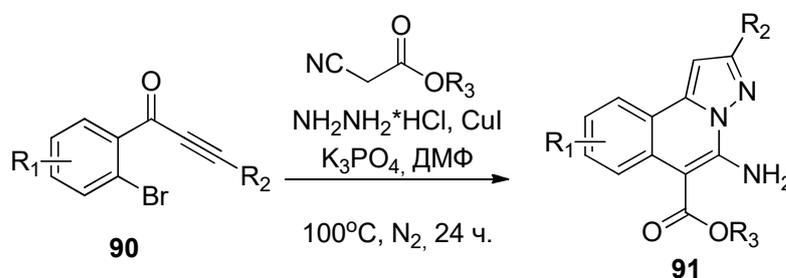
Кроме того, авторы провели ряд экспериментов с несимметричными пиразолами **88**, в которых была лишь одна группа, способная участвовать в конденсации. Соответствующие продукты **89** удалось выделить; однако выходы оказались невысокими – от 20 до 50% (Схема 51).

## Схема 51

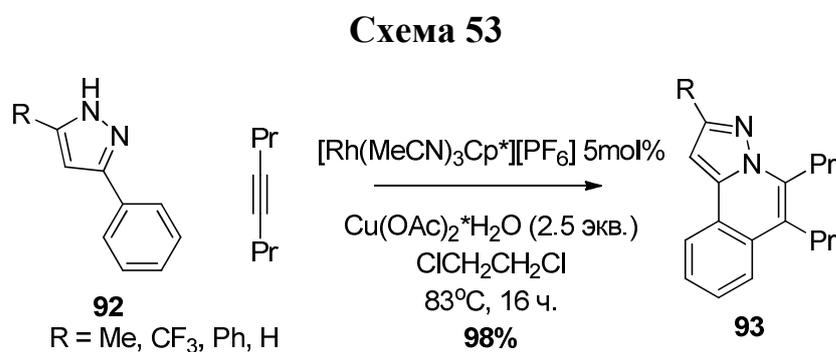


Среди прочих, был предложен метод, где пиразольное кольцо собирается в условиях реакции с участием ароматического алкинилзамещенного кетона **90**, после чего функциональное замещение ароматического кольца используется для циклизации с 2-цианоацетатом (Схема 52) [84]. Изученные субстраты привели к продуктам **91** с выходами от умеренных до хороших. Субстраты, замещенные электронодонорными группами ( $R_1$ ) показали лучшие результаты, чем замещенные электроноакцепторными группами. Субстраты с ароматическими заместителями привели к продуктам с более высокими выходами, чем с алифатическими заместителями. Метод применим к субстратам, содержащим эфирные группы (простые и сложные), атом хлора, цианогруппу. Была показана возможность аналогичной реакции с малонодинитрилом, ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром.

## Схема 52



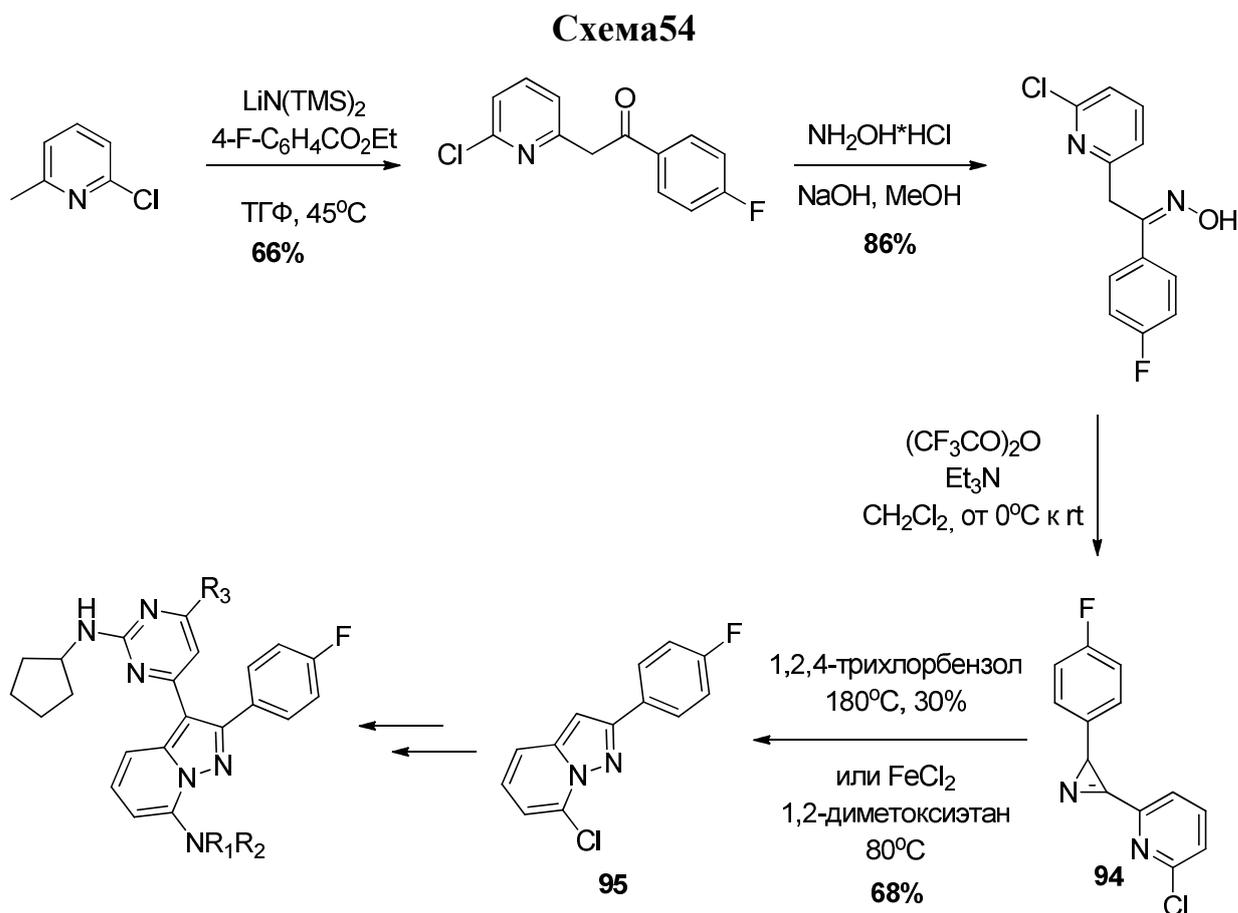
Некоторые 3-фенилпиразолы **92** могут быть превращены в пиразоло[5,1-*a*]изохинолины **93** через C-H активацию комплексами родия и взаимодействие с алкинами (Схема 53) [85]. Авторы работы были заинтересованы в изучении механизма реакции, поэтому подробного исследования синтетического потенциала реакции проведено не было. Субстраты с иным, чем метильная группа, заместителем привели к соответствующим продуктам с хорошими выходами (R=CF<sub>3</sub> 80%, Ph 91%, H 87%). 3-(2'-Тиофен)-5-метилпиразол привел к продукту с выходом 79%. Дифенилацетилен реагировал аналогично 4-октину. На примере нескольких несимметрично замещенных ацетиленов было показано, что реакция в общем случае не селективна. В реакции могут быть использованы катализаторы на основе рутения, хотя родиевый катализатор показал заметно лучшие результаты.



#### § 1.4. Перегруппировка пиридилзамещенных азиринов

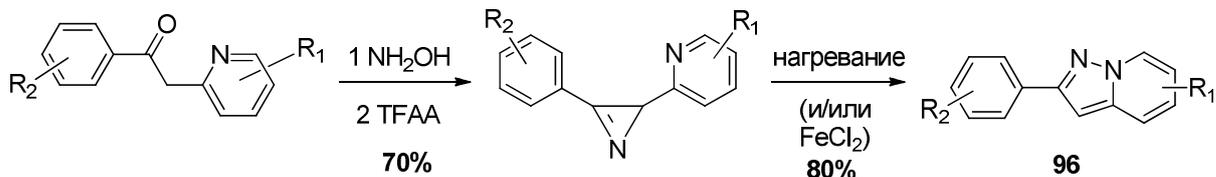
Некоторые производные пиразоло[1,5-*a*]пиридина могут быть получены посредством перегруппировки 2-пиридилзамещенных азиринов. Так был получен, например, 7-хлоропиразоло[1,5-*a*]пиридин **94**, который использовался как исходное соединение для получения ряда 7-амино-3-пиримидинил-6'-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов – класса веществ, обладающих антигерпесной активностью (Схема 54) [86, 87].

Первоначально, азириновый интермедиат **94** нагревали до 180°C, при этом продукт получался с низким выходом. Использование каталитических количеств железа (II) позволило провести перегруппировку в значительно более мягких условиях.



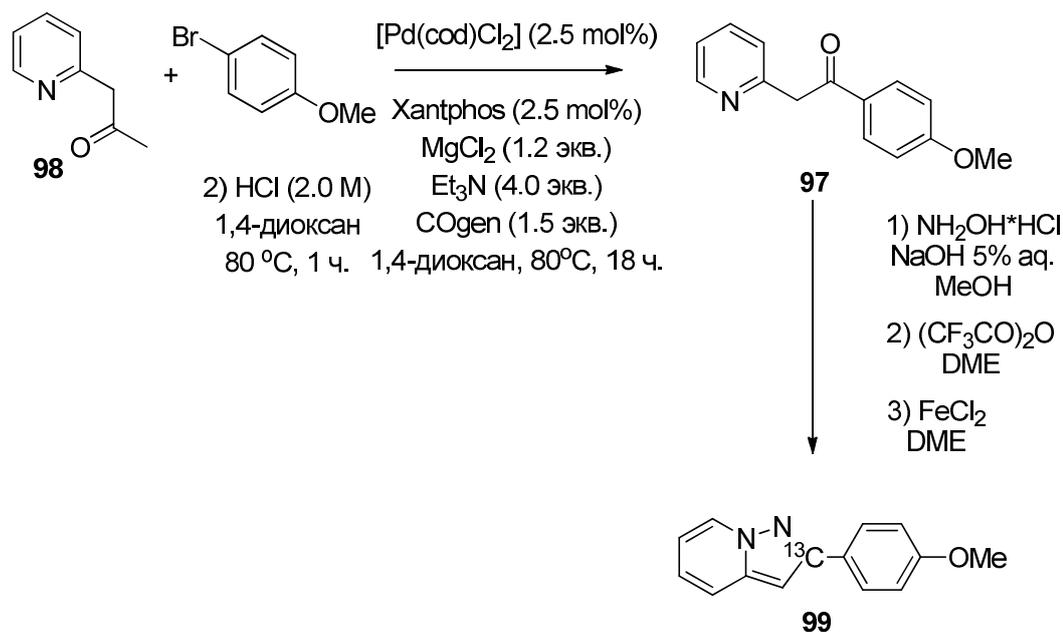
Этот же метод использовали для получения ряда ингибиторов p38 киназы **96** (Схема 55) [88]. Первые соединения для изучения биологической активности были получены с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Однако, для получения большего ряда, авторы предпочли использовать обсуждаемый метод. Полученные вещества содержали разнообразные функциональные группы (4-F, 6- $\text{CF}_3/\text{CONH}_2/\text{CN}/\text{CO}_2\text{NMe}_2$ , 7-OMe/SMe/Me). Однако, и в этой работе нет подробного обсуждения границ применимости метода.

## Схема 55



Недавно был разработан удобный подход для получения 1-арил-2-пиридил-2'-этан-1-онов **97** из синтонов  $\alpha$ -пинаколинонов **99**, арилбромидов и источника CO. Разработанный метод позволил авторам исследования получить 1- $^{13}C$  меченный пиразоло[1,5-*a*]пиридин **99** (Схема 56) [89].

## Схема 56

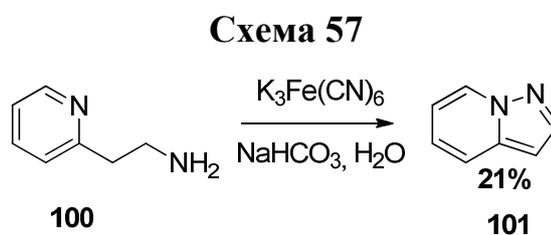


Таким образом, рассмотренный метод позволяет получать 2-арилпиразоло[1,5-*a*]пиридины из сравнительно доступных субстратов. Отсутствует проблема селективности, как в случае 1,3-диполярного циклоприсоединения. Ограничения на замещение в арильном фрагменте

определяются устойчивостью функции к трифторуксусному ангидриду и условиям выбранной конденсации для получения предшественника **97**.

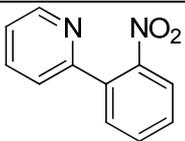
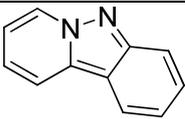
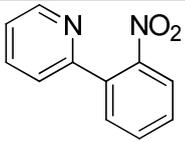
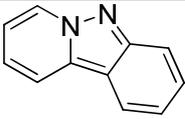
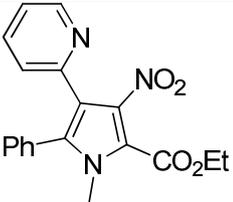
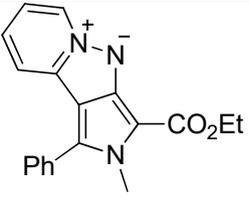
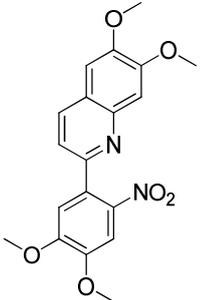
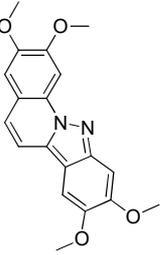
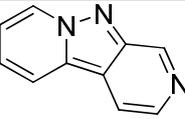
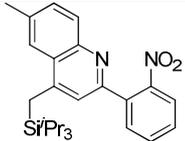
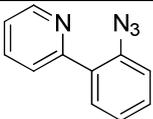
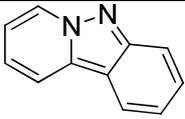
### § 1.5. Циклизации с участием нитренов

Первый подобный синтез был опубликован Бовером и Рамаджем (Bower, Ramage) в 1957 году [90]. Они проводили окисление амина **100** с использованием гексацианоферрата (III) калия, при этом получался продукт **101**, который был выделен с выходом 21% (Схема 57).



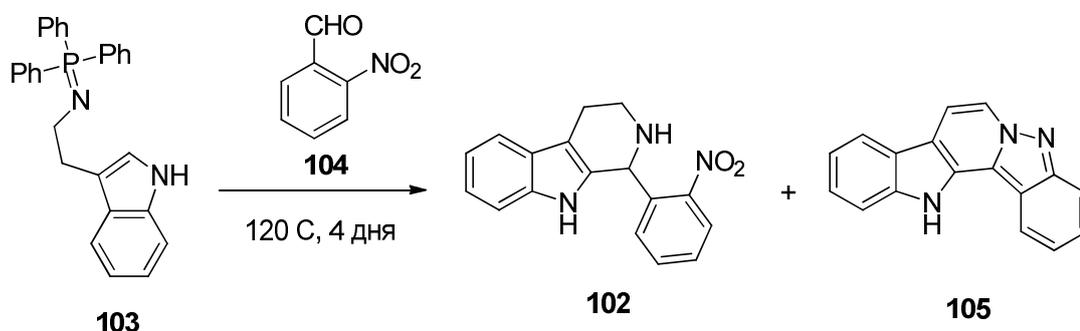
Вскоре появилась первая работа, содержащая сообщение о циклизации пиридиновых нитросоединений [91]. Подобные работы публикуются до сих пор (Таблица 2).

Таблица 2 Некоторые примеры получения пиразоло[1,5-а]пиридинов с участием нитренов.

N	Реагент	Продукт	Условия	Выход (%)	Сс.
1			Fe(C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O, Pb, 300 °C	60	[91]
2			P(OEt) <sub>3</sub> бензол Т	98	[92]
3			P(OEt) <sub>3</sub> ксилол Т	40	[93]
4			P(OEt) <sub>3</sub> ксилол Т	60	[94]
5			P(OEt) <sub>3</sub> MW, 12 мин.	71	[95]
6			PPh <sub>3</sub> , o-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Т	98	[96]
7			Декалин, 160-170°C	52	[91]

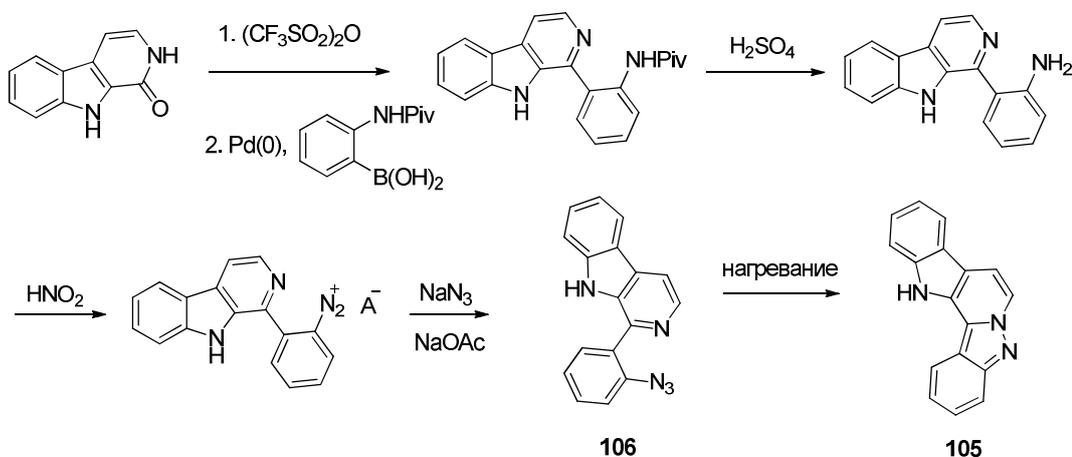
При получении производных 1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина **102** было найдено, что для этой цели можно использовать иминофосфоран триптамина **103**. Иминофосфоран вводился во взаимодействие с *o*-нитробензальдегидом **104**. Нагревание в запаянной трубке при 120°C в течение четырех дней привело к двум продуктам. Помимо ожидаемого 1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина **102** (31%), был получен не известный ранее индазоло[1,5-а]- $\beta$ -карболин **105** (15%) (Схема 58) [97].

Схема 58



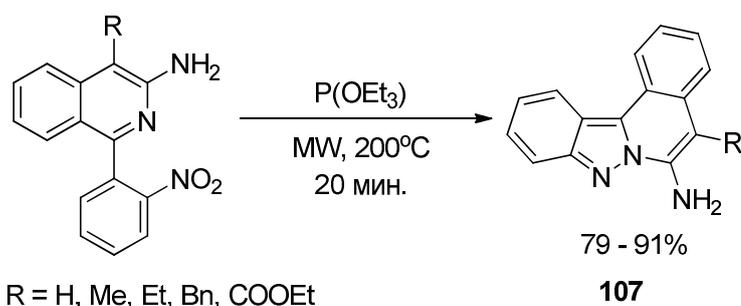
Авторы предложили более удобный метод синтеза соединения **105**. Ключевая стадия – термическая генерация нитрена из азида **106**.

Схема 59



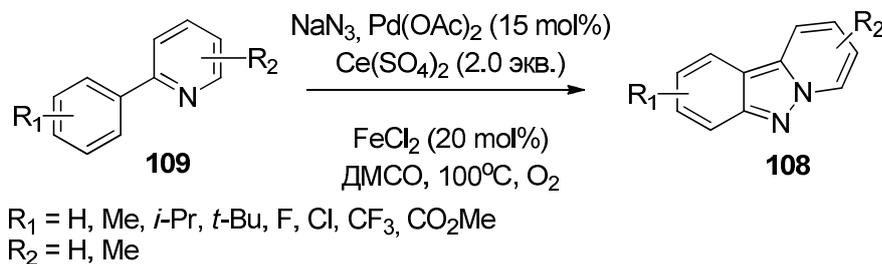
Исследователи института органической химии в Будапеште получили ряд 7-замещенных 6-аминоиндазоло[3,2-а]изохинолинов **107** через реакцию Сузуки коммерчески доступного 1-бром-3-аминоизохинолина и его производных с 2-нитрофенилбороновой кислотой и последующую циклизацию нитропроизводных (Схема 60) [98]. Циклизация осуществлялась нагреванием в избытке триэтилфосфита в микроволновом реакторе с отличными выходами. Сообщается, что незамещенный продукт обладает флюоресцентными свойствами. 6-Амино группу можно успешно заменить на атом брома или ацилировать стандартными методами.

Схема 60



Представленные выше реакции носят довольно частный характер. Однако, исследователи из университета Пекина разработали более общий подход для синтеза индазоло[2,3-а]пиридинов **108**. Авторы использовали CН активацию для введения азидного заместителя во второе положение фенильного кольца 2-арилпиридинов **109**. Азид в условиях реакции подвергается циклизации. В одном случае такой интермедиат (2-(2-азидофенил)-3-метоксипиридин) был выделен. Надо отметить, что это первый пример введения азидов в подобные субстраты через C-H активацию [99] (Схема 61).

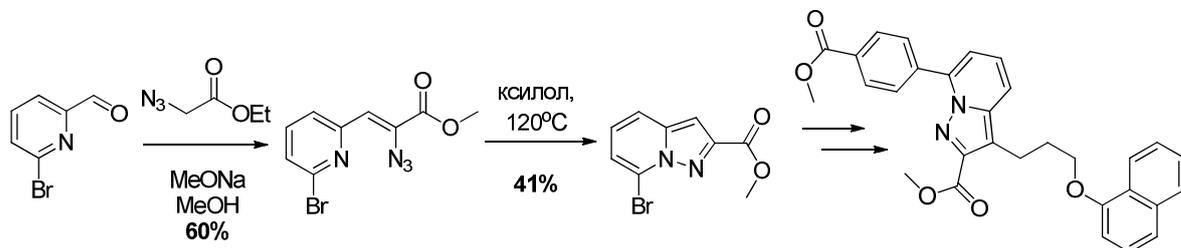
## Схема 61



Метод допускает широкое варьирование заместителя  $\text{R}_1$  в бензольном кольце (Me, *i*-Pr, *t*-Bu, OMe, F, Cl, COOMe). Производные с метилированным пиридиновым кольцом ( $\text{R}_2 = 4\text{-Me, } 5\text{-Me, } 3,5\text{-diMe}$ ) были успешно использованы в реакции. Типичные выходы составили 40-80 %. Вероятно, авторы не провели более широкого исследования из-за малой доступности соответствующих замещенных пиридинов. Значительный кинетический изотопный эффект ( $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 4.0$ ) для 5-D-фенил-2-пиридина указывает на участие  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$  связи на стадии, лимитирующей скорость реакции.

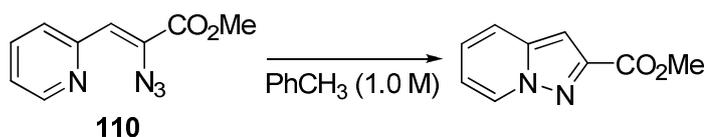
Подход также позволяет получать производные неаннелированного пиазоло[1,5-*a*]пиридина [100, 101]. Так, он был с успехом применен для получения ряда дуальных ингибиторов Mcl-1/Vcl-xL [102] (Схема 62).

## Схема 62



Использование проточного реактора позволило О'Брину (O'Brien) с соавторами получить продукт перегруппировки  $\beta$ -азид-2-винилпиридина **110** с количественным выходом (Схема 63) [103]. Стоит отметить, что этот метод существенно не отличается от обычного термического варианта проведения реакции [104].

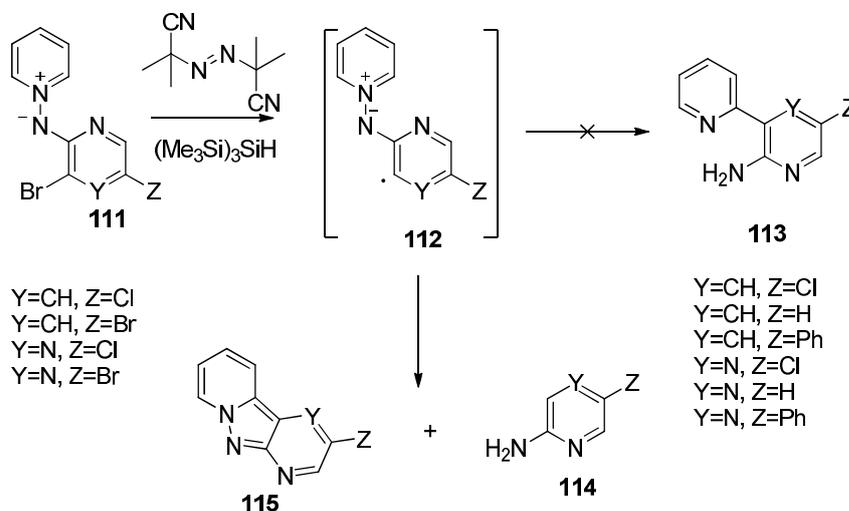
Схема 63



### § 1.6. Радикальная циклизация пиридиный-*N*-азинил-2'-иминов

При изучении реакционной способности пиридиный-*N*-азинил-2'-иминов **111** (Схема 64), вместо ожидаемого внутримолекулярного арилирования илида **111** через радикал **112**, которое должно было привести к бипиридилу **113** через 5-экзо-триг циклизацию и последующее расщепление N-N связи [105], авторы получили только восстановленное соединение **114** и циклический продукт **115** [106].

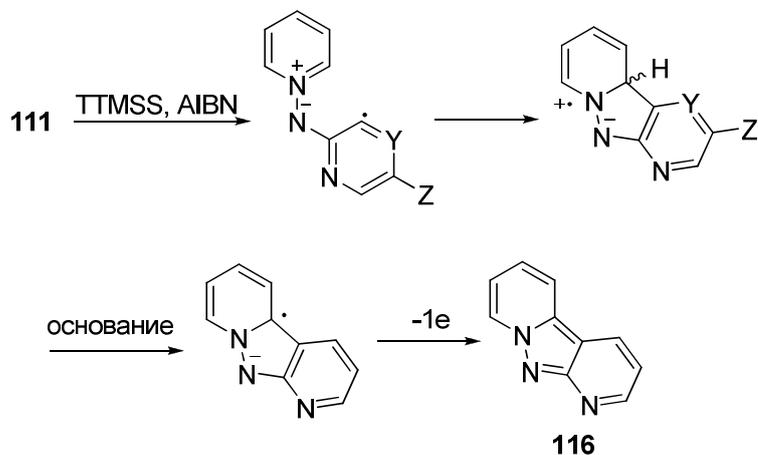
Схема 64



Для дипиридопиразольного ядра известны некоторые примеры соединений, полученные альтернативными методами. В этой работе, однако, впервые получено соединение **115** с незамещенным кольцом ( $Z=H$ ).

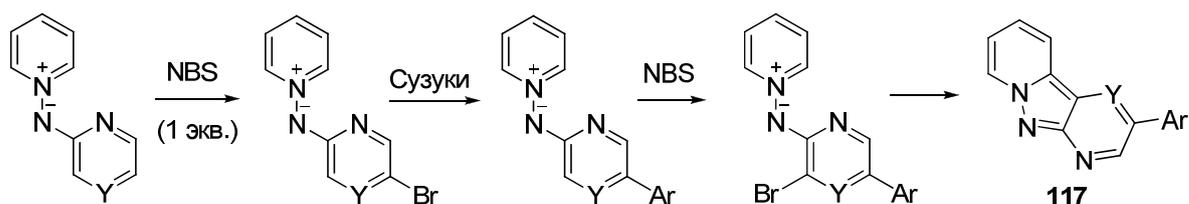
Дипиридопиразол **116** был получен с удовлетворительным выходом путем медленного прибавления раствора трис(триметилсилил)силана (TTMSS) и азобисизобутиронитрила (AIBN) в смеси сухого бензола/ацетонитрила к диспергированному карбонату калия и галогенированному иминому **111** в сухом ацетонитриле при  $80^{\circ}\text{C}$ . Реакция не проходит полностью при использовании лишь одного эквивалента TTMSS и AIBN. Когда реакцию проводили в отсутствие карбоната калия, наблюдался низкий выход пиразоло[1,5-*a*]пиридина **116**, и восстановление *N*-имины было преобладающим процессом. Для объяснения авторы предлагают механизм, включающий 5-экзо/эндо-триг циклизацию (Схема 65).

Схема 65



В последующей работе была показана общность метода для получения дипиридопиразолов и пиридопиразолопиразинов **117**, замещенных в третьем положении [107] (Схема 66).

## Схема 66

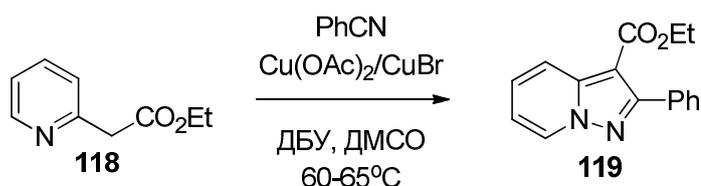


## § 1.7. Другие циклизации

Авторами из Индии описан метод превращения  $\alpha$ -(2-карбоксииалкил)пиридинов **118** в пиразоло[1,5-*a*]пиридины **119** при взаимодействии с ароматическими нитрилами [108].

Для этилового эфира пиридина и бензонитрила были оптимизированы условия реакции. Результатом явилось повышение выхода **119** до 62% при использовании ДБУ (3.0 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{CuBr}$  (1.0 экв./1.0 экв.) и нагревании в течение 6 часов в ДМСО, в инертной атмосфере.

## Схема 67

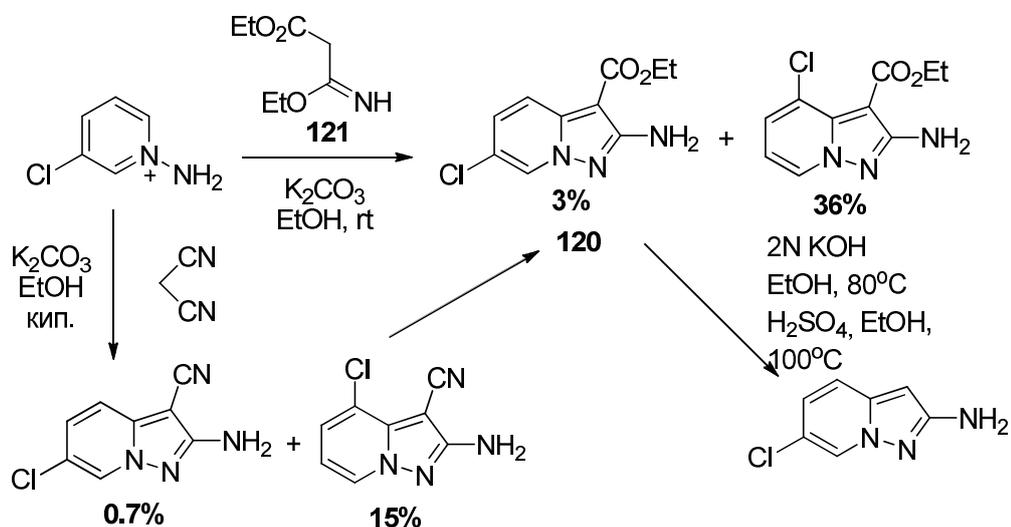


Замена этильной группы на объемные алкильные группы в сложном эфире не осложнила протекание реакции.  $\alpha$ -(2-Цианоалкил)пиридины, в отличие от  $\alpha$ -(2-карбоксииалкил)пиридинов **118**, не приводили в условиях реакции к желаемым продуктам. Широкий ряд ароматических нитрилов (4-Ме, 4-Ph, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-CF<sub>3</sub>, 4-CO<sub>2</sub>Me, 4-NO<sub>2</sub>, 2-Br, 2-Cl, 3-Br, 3-Cl, 3-F) привел к продуктам с выходами 30-80%. О реакции алифатических нитрилов в работе

не упоминается. Показано, что реакция протекает в присутствии радикальных ловушек.

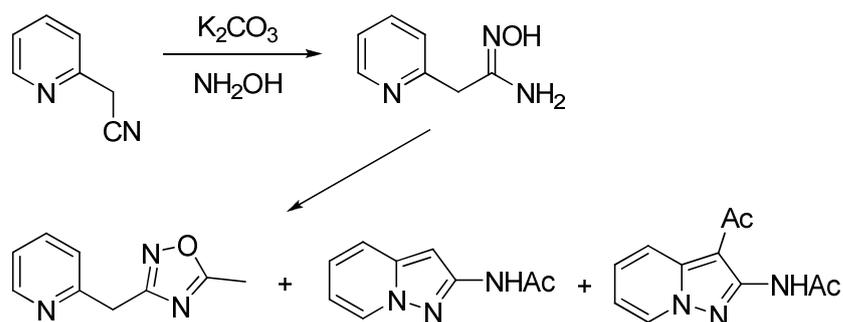
Группа из Японии разработала общий метод получения 2-аминопиразоло[1,5-*a*]пиридинов [109]. Изначально перед авторами стояла проблема получения 6-хлор-2-аминопиразоло[1,5-*a*]пиридина **120** для фармакологических исследований. Существующие немногочисленные методы получения таких соединений показали свою непригодность (Схема 68). Ранее описанная реакция с малодинитрилом, которая и без того не отличается высокими выходами (25%, единственный пример [110]), оказалась в данном случае совершенно не применимой по причинам низкой селективности. При использовании этил 3-этоксикарбонилиминпропаноата **121** наблюдалось некоторое улучшение выхода реакции, но не селективности.

Схема 68



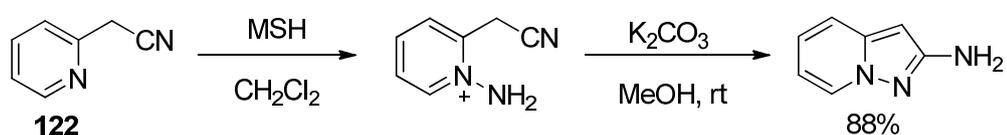
Другой метод, описанный ранее, не использовался, поскольку давал смесь продуктов, и препаративно значимых выходов удавалось добиться только в жестких условиях, при нагревании в серной кислоте (Схема 69) [111].

## Схема 69



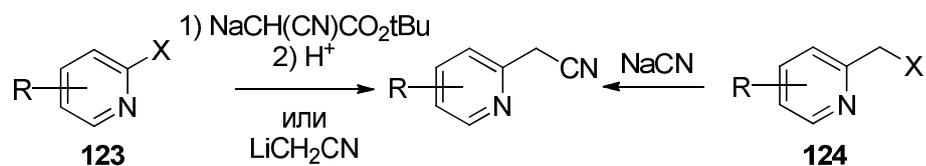
Авторы предложили метод синтеза, основанный на аминировании 2-пиридилацетонитрилов **122** и циклизации в основных условиях (Схема 70). Циклизация протекала в мягких условиях, допускала варьирование заместителя в 4-ом положении пиридинового кольца (Cl, Br, I, Me, OMe,  $\text{CF}_3$ ) (50-90 %). 6-Хлорпроизводное **120** (начальная задача) было получено с 66% выходом.

## Схема 70



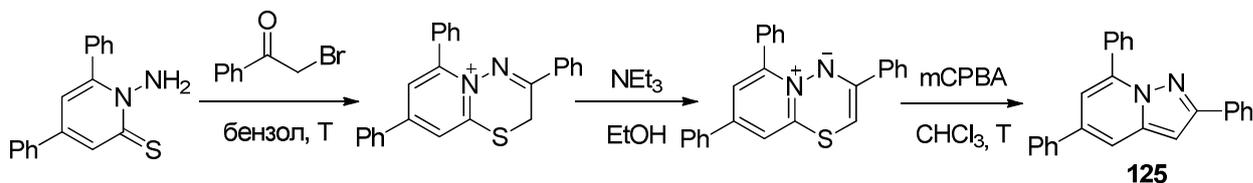
Некоторую проблему, конечно, представляет получение исходных замещенных пиридиновых субстратов. Эту задачу удалось свести к получению соответствующих 2-галогенпиридинов **123** или 2-галогенметилпиридинов **124** (Схема 71).

## Схема 71



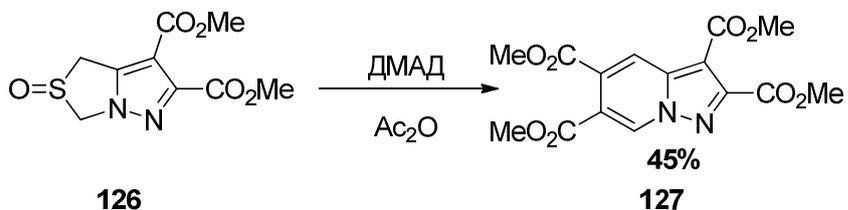
Нейтральные *N*-аминопиридоны и тиapiидоны могут быть использованы, как альтернатива *N*-амино солям в некоторых циклизациях. Таким способом было получено соединение **125** (Схема 72) [112].

Схема 72



Представленная реакция не была использована для разработки синтетического метода, но единственный пример представляется интересным ввиду необычности использованного подхода. Пиразоло[1,5-*c*]тиазол **126** в реакции с уксусным ангидридом приводит к диеновому интермедиату, который улавливается ДМАД и дает пиразоло[1,5-*a*]пиридин **127** [113].

Схема 73



## § 1.8. Заключение

Из приведенного обзора можно видеть, что за последнее десятилетие методы получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов получили существенное развитие. Классическая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения предоставляет удобный метод получения 2,3-замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Низкие выходы этой реакции, по крайней мере в некоторых случаях, могут быть оптимизированы вплоть до количественных, а реакция может успешно применяться для получения многокилограммовых количеств продукта [37]. Каталитический вариант циклизации пиридиний-*N*-иминов и терминальных ацетиленов, разработанный группой Чаррета [59], является хорошей альтернативой для получения 2-замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов.

Получение 2-алкинил-*N*-аминопиридиниевых солей, 2-пиридинилазиридинов и  $\beta$ -азидо-2-винилпиридина требуют больше стадий, но эти вещества циклизуются селективно, что выгодно отличает эту реакцию от 1,3-диполярного циклоприсоединения. Эти методы используют сравнительно доступные субстраты, что позволяет получить широкий круг замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов.

Получение полиароматических соединений, содержащих фрагмент пиразоло[1,5-*a*]пиридина, хорошо представлено методами нитреновой и радикальной циклизации.

Кроме этих общих методов есть еще множество частных решений, применяющих самые различные концепции для построения пиразоло[1,5-*a*]пиридинового остова с разнообразным замещением. Хотя такие синтезы обычно оказываются трудоемкими, они обеспечивают существенное дополнение круга продуктов, доступных с использованием общих методов.

## ГЛАВА II. ПОЛУЧЕНИЕ *N*-АМИНОПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ

### § 2.1. Получение *N*-аминопиридиниевых солей

Как видно из литературного обзора, использование солей *N*-аминопиридиниевых катионов имеет важное значение для получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Также, группа  $N^+-NH_2$  является относительно редким структурным фрагментом, и структурные исследования соответствующих *N*-аминопиридиниевых катионов представляют самостоятельный интерес [114, 115, 116, 117, 118].

Для достижения целей работы нами был получен ряд 2-замещенных *N*-аминопиридиниевых солей. В качестве аминирующего реагента был использован *O*-мезитиленсульфонилгидроксиламин (MSH) (Рис. 6) [13]. Соли **128 а-г,е-з** были получены по известным методикам (Рис. 6) [7, 119]. Методика получения димезитиленсульфоната *N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиния **128а** была нами существенно улучшена. Так, если в литературной методике выход целевого продукта был 42% [7], то мы добились выхода в 73%, применяя стадийное аминирование, с использованием в качестве растворителя метанола при введении второй аминогруппы.

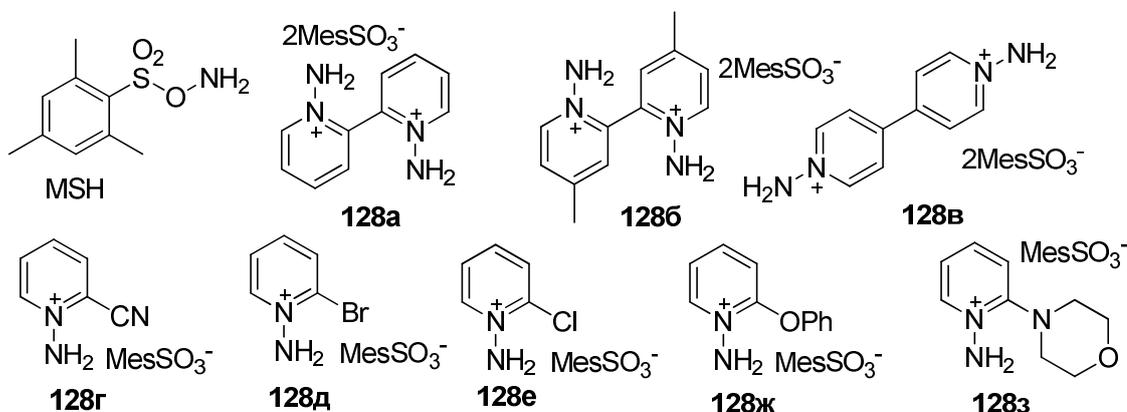
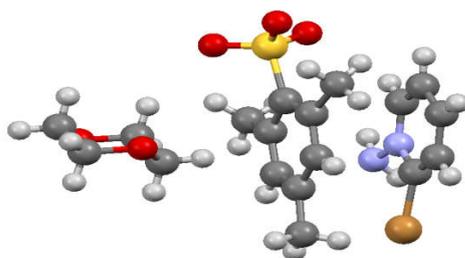
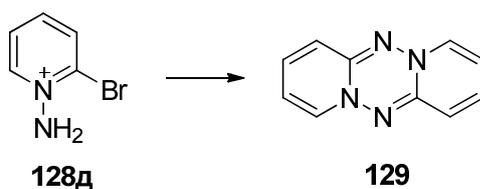


Рис. 6. Аминирующий реагент и некоторые полученные *N*-аминопиридиниевые соли.

Мезитиленсульфонат 2-бром-*N*-аминопиридиния **128д** не удалось очистить перекристаллизацией из этанола. По всей видимости, наличие нуклеофильно подвижного атома брома в этом соединении приводит к образованию нежелательных продуктов при нагревании раствора этой соли; основной побочный процесс здесь – образование тетразаантрацена **129** (Схема 74) [120]. Однако, когда мы использовали систему метанол/диоксан 1:1 и эфир для переосаждения, были получены крупные бесцветные кристаллы, устойчивые при хранении (в отличие от кристаллов, полученных при переосаждении из системы метанол-эфир). Рентгеноструктурным анализом было показано, что диоксан образует с этой солью сокристалл (Рис. 7).

Схема 74

Рис. 7. Монокристалльный РСА 2-бром-*N*-аминопиридиниевой соли

При попытке получить димезитиленсульфонат 5,5'-диметил-*N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиния **130** прибавлением к раствору 5,5'-диметил-2,2'-бипиридила раствора MSH было получено масло, которое кристаллизовалось с большим трудом, приводя к малым выходам. Проблему удалось решить при помощи осаждения моно *N*-аминосоли 5-Метил-2-(5'-метилпиридил-2'-)-*N*-

аминопиридиний мезитиленсульфоната **131** и повторного аминирования. Также, нами впервые были получены мезитиленсульфонат *N'*-амино-2,2'-бипиридиния-*N*-оксида **132** (Рис. 8). Для последнего нами были опробованы несколько различающихся методик, поскольку вещество достаточно трудно аминируется. Использование системы растворителей метанол – хлористый метилен приводило к низкому выходу (29%). Проводя аминирование в ацетонитриле, нам удалось поднять выход соли **132** до 47%.

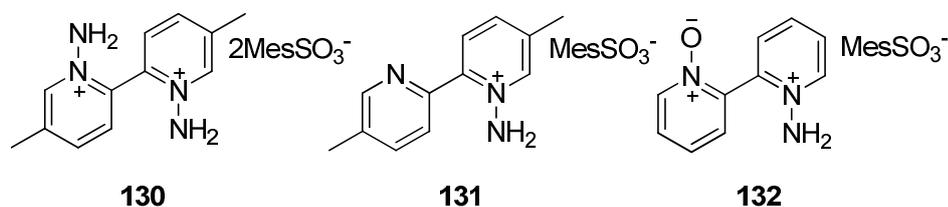


Рис. 8. Соли *N*-амино производных 2,2'-бипиридилов

## § 2.2. Рентгеноструктурный анализ 2-*X*-*N*-аминопиридиниевых солей и *N,N'*-диамино 2,2'- и 4,4'- бипиридиниевых солей

Как было упомянуто выше, изучение структуры *N*-аминопиридиниевых солей представляет самостоятельный интерес. Нами был проведен рентгеноструктурный анализ для некоторых 2-*X*-*N*-аминопиридиновых солей ( $X = \text{CN}, \text{Cl}, \text{Br}$ ). Было обнаружено, длины N-N связей близки к одинарной связи N-N связи ( $N_{\text{планарн.}}-N_{\text{планарн.}}$  (1.401 Å),  $N_{\text{планарн.}}-N_{\text{пирамид.}}$  (1.420 Å) [121]) (Таблица 3). Полученные значения несколько меньше, чем ранее было определено для *N*-аминопиридиния (1.414(5) Å) [115], но не меньше, чем для для 3,5-диметил-*N*-аминопиридиния (1.399(4) Å) [114]. Сумма валентных углов при  $\text{NH}_2$ , во всех случаях близка к  $320^\circ$ , то есть аминогруппа имеет пирамидальную геометрию. Это указывает на малый эффект сопряжения неподеленной пары атома азота аминогруппы с  $\pi$ -системой пиридиниевого кольца. Пиридиновые кольца в обоих катионах практически плоские, отклонения составляют менее  $1^\circ$ . Атомы азота аминогрупп в случаях  $X=\text{Cl}$ ,

Br выведены из плоскости пиридиновых колец примерно на  $5^\circ$ , а в случае X=CN атом азота аминогруппы лежит практически в плоскости кольца. Валентные углы внутренних связей кольца отличаются от  $120^\circ$  не более чем на  $1^\circ$ . Значения индексов  $\text{НОМА}_d$  (гармоническая осцилляционная модель ароматичности) для изученных *N*-аминокатионов свидетельствуют об их ароматическом характере [122, 123].

$$\text{НОМА}_d = 1 - (98.89 / n) * [\Sigma(1.397 - l_{CC})^2 + \Sigma(1.338 - l_{CN})^2].$$

(где  $n = 6$ ,  $l_{CN}$  и  $l_{CC}$  длины CN и CC связей пиридиновых колец)

Интересным представляется также, насколько хорошо квантово-химические расчеты предсказывают геометрию *N*-аминопиридиновых катионов. Нами были проведены квантово-химические расчеты методом B3LYP/6-31G(d) [124, 125] в программе GAMESS [126]. Было обнаружено, что предсказанные величины близки к полученным экспериментально (Таблица 3).

Таблица 3. Некоторые значения геометрических параметров для 2-Х-N-аминопиридиновых катионов (РСА), их сопоставление с расчетными значениями (B3LYP/6-31G(d)) и индексы  $\text{НОМА}_d$ .

X	CN (128г)		Br (128д)		Cl (128е)	
	РСА	DFT	РСА	DFT	РСА	DFT
N-N (Å)	1.403(1)	(1.419)	1.408(3)	(1.401)	1.399(2)	(1.399)
N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> (Å)	1.356(1)	(1.375)	1.354(3)	(1.367)	1.358(3)	(1.366)
C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> (Å)	1.377(2)	(1.391)	1.380(4)	(1.393)	1.370(3)	(1.392)
C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup> (Å)	1.387(2)	(1.399)	1.386(3)	(1.391)	1.381(3)	(1.390)
C <sup>4</sup> -C <sup>5</sup> (Å)	1.381(2)	(1.395)	1.385(4)	(1.398)	1.376(3)	(1.399)
C <sup>5</sup> -C <sup>6</sup> (Å)	1.379(2)	(1.389)	1.369(4)	(1.379)	1.368(3)	(1.379)
N <sup>1</sup> -C <sup>6</sup> (Å)	1.342(2)	(1.350)	1.355(2)	(1.363)	1.356(2)	(1.363)
C <sup>2</sup> -X (Å)	1.440(2)	(1.428)	1.863(2)	(1.874)	1.701(2)	(1.713)
Валентные и некоторые торсионные углы (град.)						
N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup>	120.2(1)	119.7	120.0(2)	119.5	120.5(2)	119.9
C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup>	119.6(1)	119.4	119.8(2)	120.2	119.8(2)	120.0
C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup> -C <sup>5</sup>	119.1(1)	119.7	119.1(2)	119.3	119.0(2)	119.1
C <sup>4</sup> -C <sup>5</sup> -C <sup>6</sup>	119.7(1)	119.3	119.5(2)	119.2	120.0(2)	119.4
C <sup>5</sup> -C <sup>6</sup> -N <sup>1</sup>	120.4(1)	120.5	120.9(2)	120.0	120.7(2)	121.0
C <sup>6</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup>	121.0(1)	121.5	120.5(2)	120.9	119.9(2)	120.6
∑ углов при NH <sub>2</sub>	324°	(325°)	322°	(329°)	324°	(329°)
N <sup>N</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup>	178.7(1)	180.0	177.0(2)	175.0	-177.5(2)	174.2
N <sup>N</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>6</sup> -C <sup>5</sup>	179.9(1)	179.9	175.4(2)	173.4	175.2(2)	173.5
H <sup>(A)</sup> -N <sup>N</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup>	75(1)	58	-59(2)	-62	46(2)	46
H <sup>(B)</sup> -N <sup>N</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup>	14(1)	120	9(2)	2	25(2)	20
$\text{НОМА}_d$	0.977		0.969		0.951	

Ранее были описаны только простейшие  $N,N'$ -диаминоазиниевые соли – производные 2,2'-бипиридила **128a** и 4,4'-бипиридила **128в** [7]. Однако, данные о структуре подобных соединений (до нашей работы [127]) не были представлены в литературе. В связи с чем, задача изучения молекулярной структуры катионов  $N,N'$ -диаминопроизводных 4,4'- и 2,2'-бипиридиния представляется интересной.

Нам удалось получить кристаллы мезитиленсульфонатных солей данных катионов, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Кристаллическая структура солей в обоих случаях образована мезитиленсульфонат-анионами и катионами соответствующего  $N,N'$ -диаминобипиридиния. Структура катионов приведена ниже (Рис. 9).

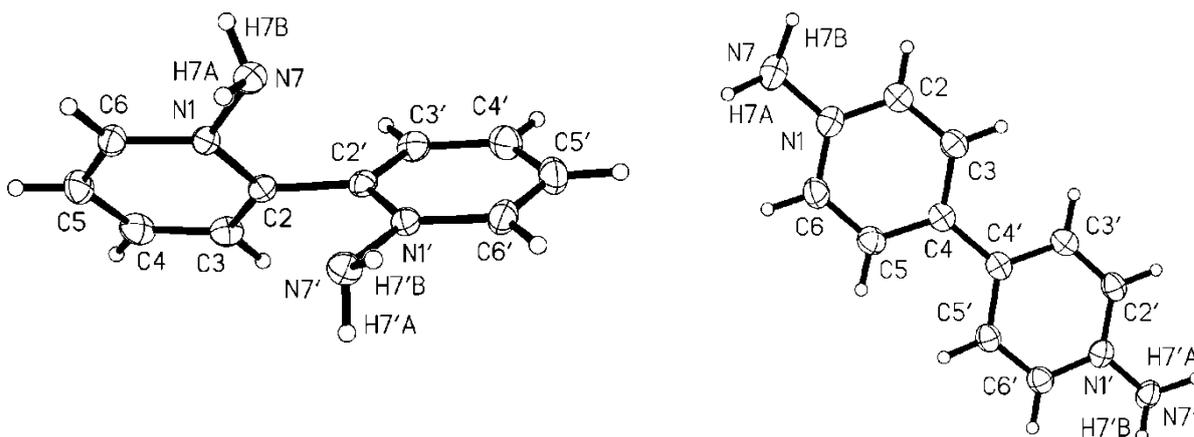


Рис. 9. Структуры катионов  $N,N'$ -диамино-2,2'- и 4,4'-бипиридиния

Пиридиновые кольца в обоих катионах практически плоские, отклонения составляют менее  $1^\circ$ . Атомы азота аминогруппы во всех случаях выведены из плоскости пиридиновых колец на  $5-9^\circ$ . В случае 4,4'-бипиридинильного остова пиридиновые кольца лежат практически в одной плоскости, диэдральный угол между плоскостями колец составляет  $\sim 8^\circ$ . Однако для 2,2'-бипиридинильного остова наблюдается значительный ( $\sim 65^\circ$ ) поворот пиридиновых колец друг относительно друга, что, по-видимому, связано с

неблагоприятным взаимодействием *N*-аминогрупп между собой, а также с атомами водорода в положениях 3 и 3' пиридиновых колец. При этом интересно отметить, что аминогруппы не связаны между собой водородной связью, а атомы водорода направлены в противоположную сторону от соседнего пиридинового кольца. Вероятно, это обусловлено электроноакцепторным влиянием положительно заряженного пиридиниевого кольца, уменьшающего основные свойства неподеленной пары азота.

Существенный сильнополюсный сдвиг сигнала группы NH<sub>2</sub> катиона соли **128a** в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (8.30 мд) по сравнению с катионом соли **128b** (8.82 мд) указывает на неплоскую конформации 2,2'-бипиридилного остова в растворе ДМСО, поскольку, такой сдвиг, вероятно, обусловлен анизотропным эффектом второго ароматического кольца.

В обоих катионах *N*-аминогруппы имеют пирамидальное строение: сумма валентных углов при атоме азота существенно меньше 360°. Причем для 4,4'-бипиридилного остова это значение (~328°) немного выше, чем для 2,2' аналога (~320°). Длины связей N-N в катионе *N,N'*-диамино-4,4'-бипиридиния отличаются не значительно (1.382 и 1.385 Å), и их величины существенно меньше длины одинарной связи N<sub>планарн.</sub>-N<sub>планарн.</sub> (1.401 Å) [121] или N<sub>планарн.</sub>-N<sub>пирамид.</sub> (1.420 Å), но существенно больше длины двойной связи N=N (1.25 Å) [128]. Это свидетельствует о слабом вовлечении неподеленной электронной пары аминогруппы в сопряжение с пиридиновым фрагментом. Кроме того, в пользу наличия сопряжения говорят значения диэдральных углов H(A/B)-N(7)-N(1)-C(6), которые свидетельствуют о том, что неподеленная пара расположена практически перпендикулярно плоскости пиридинового кольца. В случае *N,N'*-диамино-2,2'-бипиридилния длины N-N связей также существенно не различаются (1.424 и 1.418 Å), но их величины, в отличие от 4,4'- аналога, соответствует длине одинарной связи N<sub>планарн.</sub>-N<sub>пирамид.</sub> (1.420 Å). Значения диэдральных углов H(A/B)-N(7)-N(1)-C(6) в данном случае также говорят о том, что неподеленная электронная пара

выведена из сопряжения и расположена почти параллельно плоскости пиридинового остова. Такое разное поведение может быть связано как с эффектами кристаллической упаковки, так и с влиянием  $\pi$ -сопряжения, которое проявляется наиболее сильно в случае 4,4'-бипиридинного остова (при этом соседний цикл можно рассматривать как сильный акцепторный заместитель), так как система практически плоская. Такое сопряжение существенно меньше в случае 2,2' остова, т.к. пиридиновые циклы развернуты друг относительно друга.

Нами были проведены квантовохимические расчеты для сопоставления с экспериментально найденными геометрическими параметрами методом B3LYP/6-31G(d). Ниже приведено сравнение экспериментальных и рассчитанных значений для некоторых длин связей и углов (Таблица 4).

Таблица 4. Некоторые значения геометрических параметров для  $N,N'$ -диаминобипиридиновых катионов (РСА), их сопоставление с расчетными значениями (B3LYP/6-31G(d)) и индексы  $\text{НОМА}_d$ .

Дикатион	$N,N'$ -диамино- 2,2'-бипиридилий		$N,N'$ -диамино- 4,4'-бипиридилий	
N-N (Å) *	1.421	(1.417)	1.384	(1.385)
C <sub>py</sub> -C' <sub>py</sub> (Å)	1.479(2)	(1.497)	1.471(3)	(1.488)
N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> (Å) *	1.353	(1.374)	1.348	(1.358)
C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> (Å) *	1.381	(1.390)	1.367	(1.381)
C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup> (Å) *	1.389	(1.403)	1.402	(1.408)
C <sup>4</sup> -C <sup>5</sup> (Å) *	1.385	(1.392)		
C <sup>5</sup> -C <sup>6</sup> (Å) *	1.380	(1.394)		
N <sup>1</sup> -C <sup>6</sup> (Å) *	1.346	(1.354)		
УГЛЫ				
N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> *	120.0	118.6	120.4	120.6
C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup> *	119.3	120.4	120.5	121.4
C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup> -C <sup>5</sup> *	119.5	119.3	117.1	115.9
C <sup>4</sup> -C <sup>5</sup> -C <sup>6</sup> *	119.6	119.0		
C <sup>5</sup> -C <sup>6</sup> -N <sup>1</sup> *	120.0	120.9		
C <sup>6</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> *	121.7	121.8	121.1	120.2
∑ углов при NH <sub>2</sub> *	320	(331)	328	(333)
N <sup>N</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> *	173.8	179.1	174.4	174.0
N <sup>N</sup> -N <sup>1</sup> -C <sup>6</sup> -C <sup>5</sup> *	175.2	178.2		
Диэдральный угол между плоскостями колец	63	(62)	8	(0)
$\text{НОМА}_d$	0.933		0.926	
*приведено среднее значение по двум кольцам				

Как оказалось, предсказанная с помощью расчетов геометрия близка к экспериментально определенной. Некоторое отклонение наблюдается для длины связи С-С' между бипиридилными кольцами, однако, разница и в этих значениях не превышает 1% от измеренных величин. Интересно также отметить, что глобальный минимум энергии дикатиона *N,N'*-диамино-4,4'-бипиридиния предсказывается для неплоского расположения пиридилных колец (37–45°).

Для расчета геометрии дикатионов мы также применили методы PBE/3z [129, 130], RI-B3LYP/L1 и RI-MP2/L1 [131, 132] с использованием программы PRIRODA [133]. Среднеквадратичные отклонения для значений длин связей приведены ниже (Таблица 5). Метод RI-MP2/L1 показал хорошие результаты для дикатиона соли **128a**, однако, при расчете дикатиона соли **128b** были сильно завышены значения длин N-N связей (Приложение 1, Приложение 2).

Таблица 5. Среднеквадратичные отклонения значений рассчитанных длин связей в дикатионах солей **128a,b** от определенных экспериментально (РСА).

Метод	B3LYP/6-31G(d)	PBE/3z	RI-B3LYP/L1	RI-MP2/L1
<b>128a</b>	0.0121	0.0125	0.0060	0.0059
<b>128b</b>	0.0110	0.0120	0.0096	0.0185

Таким образом, метод B3LYP/6-31G(d) хорошо предсказывает геометрию *N*-аминопиридиниевых катионов, по крайней мере, для пяти рассмотренных случаев. Методы PBE/3z и RI-B3LYP/L1 приводят к сопоставимым результатам, а RI-MP2/L1 в некоторых случаях существенно завышает длину N-N связи.

## ГЛАВА III. РЕАКЦИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНИЙ-*N*-ИМИНОВ С ДИМЕТИЛАЦЕТИЛЕНДИКАРБОКСИЛАТОМ

### § 3.1 Введение

Несмотря на существенное развитие химии *N*-аминопиридиновых солей, в том числе интенсивное изучение 1,3-диполярного циклоприсоединения их *N*-иминов, только несколько опубликованных работ затронули обсуждение реакции 2-замещенных пиридиновых-*N*-иминов [3, 4, 134]. В данном случае первоначальная циклизация может протекать не только по шестому положению (N-C<sup>6</sup>), но и по замещенному второму (N-C<sup>2</sup>). Известны как единичные примеры N-C<sup>2</sup> реакции (для 2-метил-*N'*-этоксикарбонил-пиридиновых-*N*-иминов [134] и для олефиновых диполярофилов [3, 4]), как и несколько большее число примеров N-C<sup>6</sup> циклизации (R = Me [9, 25], CF<sub>3</sub> [10, 11], OMe [8, 41], Ar [42]). Однако, систематического исследования селективности этой реакции не проводилось.

Для случая, когда заместитель во втором положении *N*-аминопиридина может выступать в качестве уходящей группы (в виде аниона), представляется возможным протекание N-C<sup>2</sup> циклоприсоединения с последующей ароматизацией интермедиата через элиминирование. До настоящей работы осуществление 1,3-циклоприсоединения с участием ацетиленов с отщеплением заместителей не было известно, поэтому изучение этой возможности имеет принципиальное значение. Наиболее интересными вопросами представляются: влияние заместителя во втором положении на селективность реакции и возможность препаративного получения 7-замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов из соответствующих пиридиновых-*N*-иминов. Для освещения этих вопросов мы решили изучить реакции ряда простых 2-замещенных (атомами галогенов, циано-, фенокси-, (*N'*-морфолин)- группами) пиридиновых-*N*-иминов. Сильные

электроакцепторные заместители, такие как нитрогруппа, оказалось невозможно использовать, поскольку электрофильное аминирование соответствующих пиридинов крайне затруднено.

### § 3.2 Реакция 2-замещенных пиридиний-*N*-иминов с ДМАД

Соли **128г-ж** были введены в реакцию с ДМАД в основных условиях. Наряду с продуктами циклоприсоединения **133а-г** наблюдался пиразоло[1,5-*a*]пиридин **134** (Схема 75, Таблица 6). Насколько нам известно, это первое наблюдение ипсо N-C<sup>2</sup> циклоприсоединения с уходом заместителя для реакции пиридиний-*N*-иминов с ацетиленами [135].

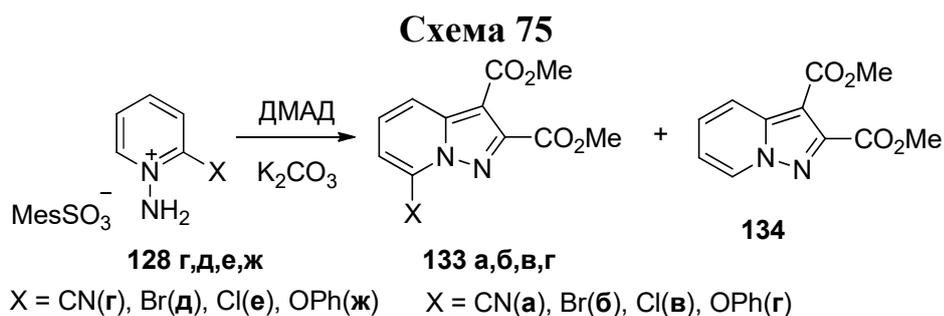


Таблица 6. Влияние растворителя на отношение выходов **134/133** для реакции *N*-аминопиридиениевых солей **128г-ж** с ДМАД в основных условиях.

Растворитель	<b>134/133а</b>	<b>134/133б</b>	<b>134/133в</b>	<b>134/133г*</b>
Толуол	39/24	3/21	5/21	6/27
Ацетонитрил	79/14	12/52	5/39	6/64
ДМФ	66/12	31/35	26/40	14/50
ДМСО	60/7	16/25	17/33	19/49

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

Соль **128г** с электроакцепторной CN-группой привела к заметно меньшему количеству N-C<sup>6</sup> продукта циклоприсоединения **133а**, чем соли

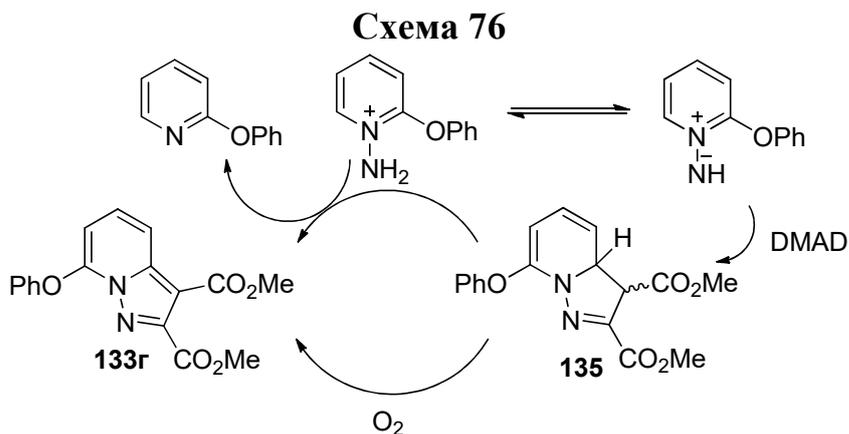
**128д-ж** с  $\pi$ -донорными заместителями. Интересно, что полярные растворители обычно увеличивали отношение **134:133** (Таблица 6.) Результаты экспериментов для соединения **128г** с более широким рядом растворителей подтверждают эту тенденцию (Таблица 7). Для ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторобората ( $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ ) значение диэлектрической постоянной довольно небольшое (8.9-10.5). Тем не менее, этот растворитель является, по сути, расплавом соли и поэтому, без сомнения, относится к полярным растворителям.

Таблица 7. Соотношение **134/133а** для ряда растворителей и диэлектрические константы.

Растворитель	<b>134/133а</b>	$\epsilon$
$[\text{Bmim}]\text{BF}_4$	0.10	8.9 - 10.5 [136]
N-метилпирролидон	0.10	32.2 [137]
ДМСО	0.11	49 [128]
ДМФ	0.18	36.7 [128]
Ацетонитрил	0.18	36.2 [128]
Хлористый метилен	0.50	6.7 [128]
Толуол	0.62	2.38 [128]

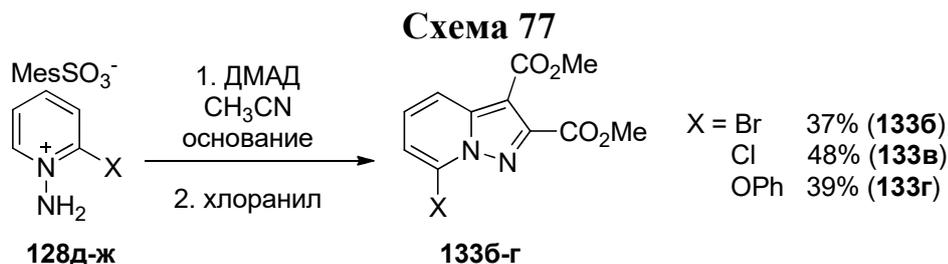
При использовании соли **128ж** наряду с продуктами **133г** и **134** нами были обнаружены значительные количества 2-феноксипиридина (8-19 %). Образование 2-феноксипиридина может быть вызвано пониженной кислотностью соли **128ж** вследствие  $\pi$ -донорного эффекта феноксигруппы. Это может привести к присутствию заметного количества соли **128ж** в реакционной смеси вместе с *N*-иминой формой, и эта соль может быть

восстановлена интермедиатом **135** (Схема 76). В литературе уже высказывалось предположение, что *N*-аминопиридиновая соль может выступать окислителем для дигидроинтермедиатов реакции циклоприсоединения пиридиной-*N*-иминов с ацетиленами [44].



В соответствии с этой схемой, более сильное основание должно уменьшать образование побочного продукта. В самом деле, когда мы провели реакцию с *t*-BuOK в CH<sub>3</sub>CN, только лишь 5% 2-феноксипиридина образовалось в реакционной смеси (наряду с **133г** (38%) и **134** (3%)).

Использование хлоранила как окислителя увеличило выход **133б** до 68%. При этом выход **134** значительно не изменился. Таким образом, без специального добавления окислителя значительная часть продукта теряется при превращении первично образующегося дигидроинтермедиата. Окисление хлоранилом также увеличило выход **133в** в ацетонитриле. Хотя отношение **134/133б** наименьшее в толуоле, смесь продуктов, полученная из **128е** в ацетонитриле, чище и содержит бóльшие количества **133б**, что позволило выделить его с выходом 37%. Аналогично, реакция **128д** с ДМАД в ацетонитриле привела к **133в** с выходом 48% (Схема 77).



Соль 2-фтор-*N*-аминопиридиния оказалась неустойчивой и быстро разлагалась. Видимо, это связано с высокой нуклеофильной подвижностью атома фтора. Немедленное введение этой соли, сразу после получения, в реакцию с ДМАД привело к сложным смесям, где были обнаружены лишь следы продуктов циклоприсоединения. Морфолин-содержащая **128з** соль также привела к сложным смесям, единственным идентифицированным компонентом которой был 2-(*N'*-морфолин)-пиридин. Интересно отметить, что мезитиленсульфонат 1,2-диаминопиридиния **136** приводит в условиях реакции к пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазиному **137**, строение которого было подтверждено методом РСА (Схема 78, Рис. 10).

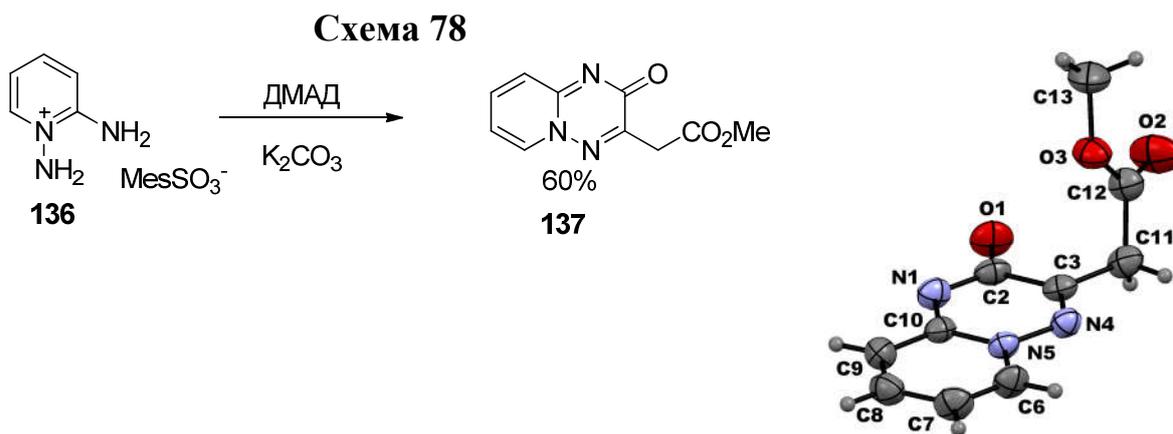
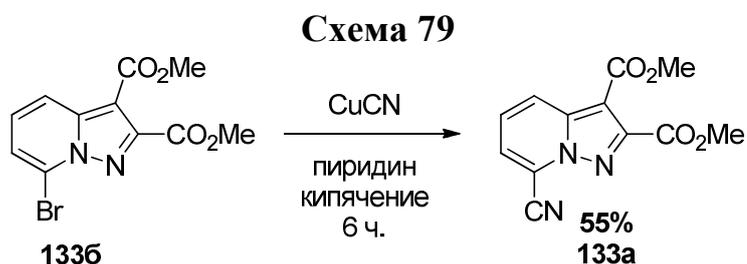


Рис. 10.  
Рентгеноструктурный анализ пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазина **137**.

Как можно видеть из приведенных выше данных (Таблица 6), реакцию 2-циано соли **128г** и ДМАД нельзя использовать для успешного получения 7-цианопиразоло[1,5-*a*]пиридина **133а**. Тем не менее, 7-бромпиразоло[1,5-*a*]пиридин **133б** был превращен нами в 7-цианопиразоло[1,5-*a*]пиридин **133а** посредством хорошо разработанного метода цианирования ароматических галогенидов с использованием CuCN (Схема 79) [138].



Ацетилены, менее активные чем ДМАД (были изучены этилпропионат и метилфенилпропионат), приводили в реакции с субстратами **128г-ж** к сложным реакционным смесям, содержащим значительное количество тетразаантрацена **129**.

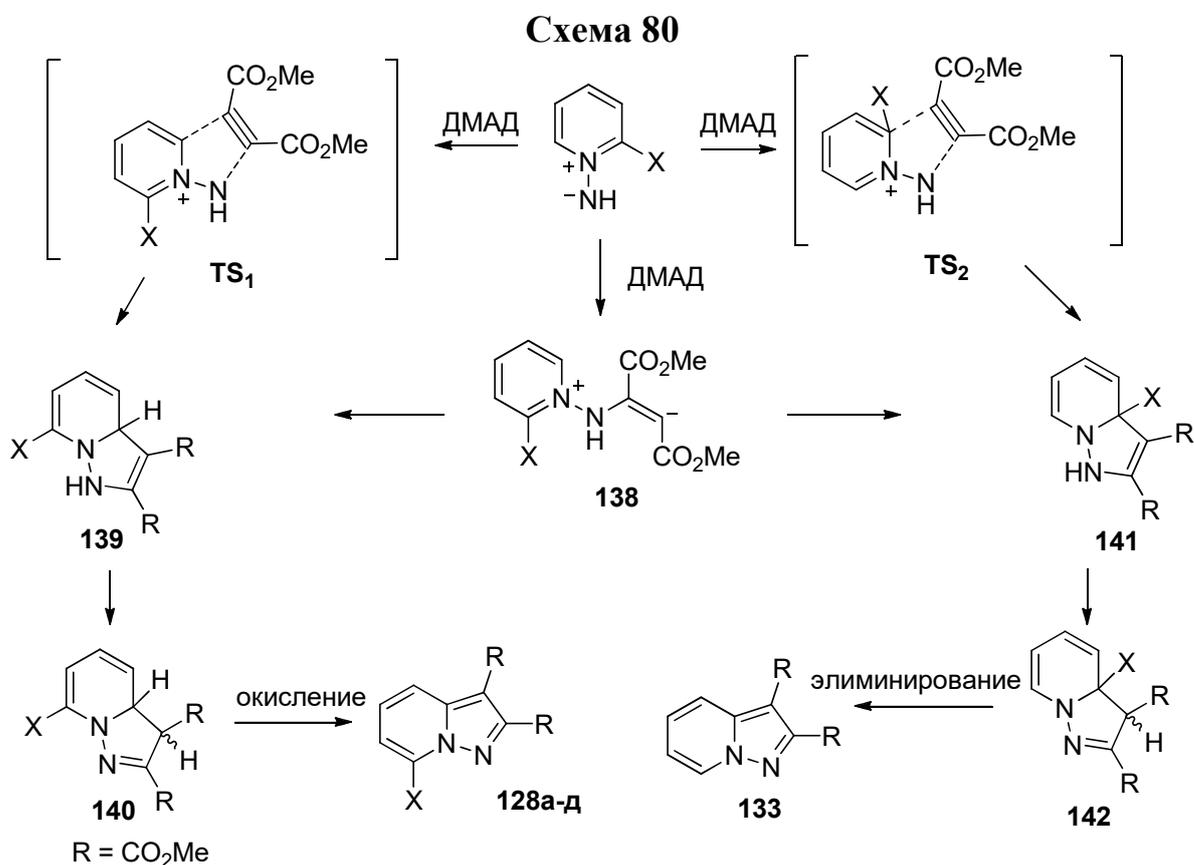
Таким образом, некоторые 7-замещенные пиразоло[1,5-*a*]пиридины (R = Cl, Br, OPh) могут быть получены препаративно из соответствующих солей, хотя лишь только с умеренными выходами. В реакции следует использовать только очень активные диполярофилы (такие, как ДМАД), иначе возникают осложнения, связанные с димеризацией субстрата.

### § 3.3 Теоретическое изучение циклоприсоединения 2-замещенных пиридинов-N-иминов.

Образование продуктов **128а-д** и **133**, вероятно, протекает по механизмам, представленным ниже (Схема 80). Существуют две несколько различающихся альтернативы для протекания первой стадии этого процесса.

Первая – согласованное 1,3-диполярное циклоприсоединение. Вторая – стадийное присоединение ДМАД с промежуточным образованием биполярного интермедиата **138**.

Образование **128а-д** осуществляется через первоначальное N-C<sup>6</sup> циклоприсоединение с образованием интермедиата **139**. Интермедиат **139** может изомеризоваться в **140** перед тем, как превратиться в продукты **128а-д** посредством окисления. Альтернативное N-C<sup>2</sup> циклоприсоединение приведет к интермедиату **141**, который также может изомеризоваться в **142** перед тем, как привести к **133** посредством элиминирования.



Возможность равновесия между интермедиатами **139**, **140** и **141**, **142** была отвергнута с помощью исключения кислорода из сферы реакции для 2-Br- и 2-CN-пиридилий-N-иминов. Поскольку скорость расщедования **139**, **140** зависит от концентрации кислорода, а скорость расщедования **141**, **142** нет, то

исключение кислорода должно изменять соотношение продуктов **133а,б:134** при существовании достаточно быстро устанавливающегося равновесия между соответствующими интермедиями. Однако, выдерживание реакционной смеси в инертной атмосфере не привело к изменению состава реакционных смесей даже при нагревании. Это говорит об отсутствии предполагаемого равновесия в данных условиях для реакций 2-Br- и 2-CN-пиридиний-*N*-иминов с ДМАД.

Предложенная схема (Схема 80) была изучена нами с помощью квантово-химических расчетов методом B3LYP/6-31+G(d) для 2-CN- и 2-Cl-пиридиний-*N*-иминов. Были найдены переходные состояния, приводящие к продуктам реакции (**TS<sub>1</sub>** и **TS<sub>2</sub>**, Рис. 11).

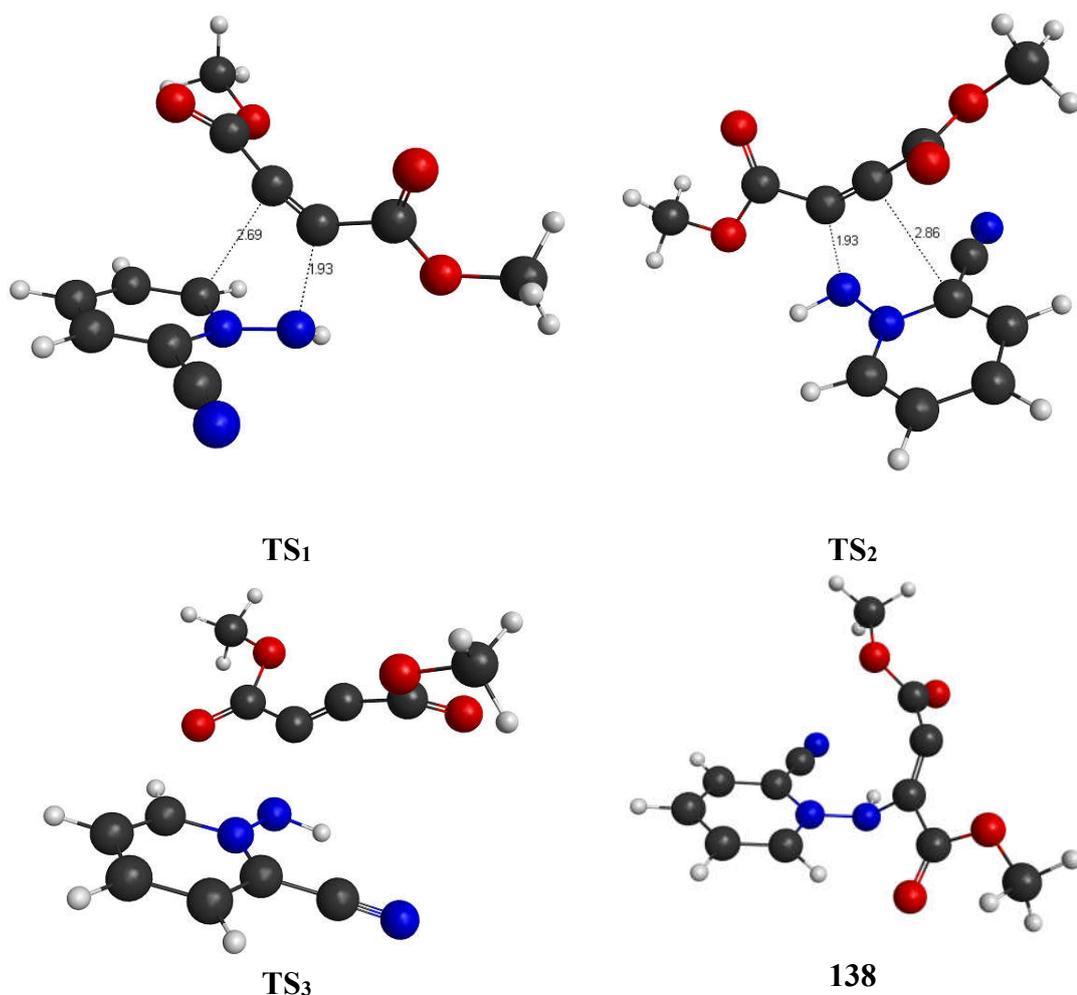


Рис. 11. Переходные состояния, приводящие к **133а** (**TS<sub>1</sub>**), **134** (**TS<sub>2</sub>**), биполярному интермедиату (**TS<sub>3</sub>**) и биполярный интермедиат **138**.

Результаты расчета дальнейшего превращения реагентов представлены ниже (Рис. 12). Как видно, реакция в целом сильно экзотермична. Переходное состояние, приводящее к биполярному интермедиату ( $TS_3$ ), несколько выше по энергии, чем согласованные переходные состояния ( $TS_1$ ,  $TS_2$ ), что делает более предпочтительным протекание реакции через последние.

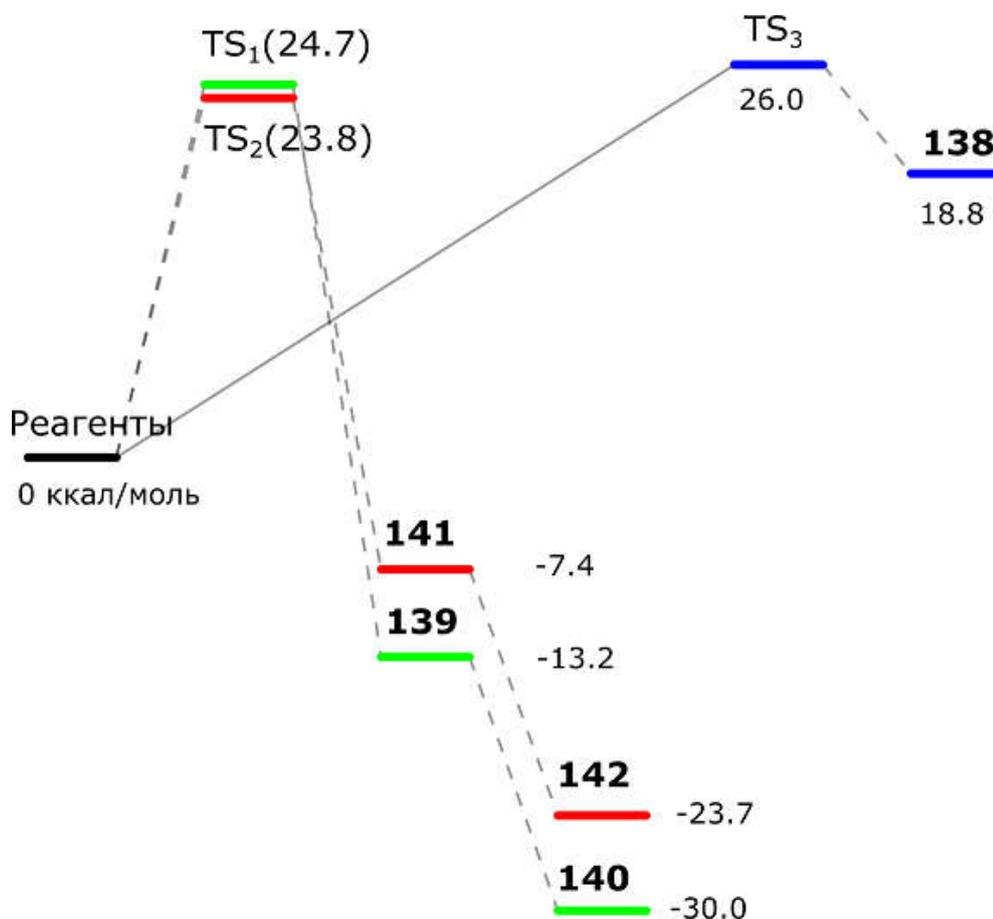


Рис. 12. Энергетическая диаграмма для реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД ( $\Delta G$ , ккал/моль).

Для найденных переходных состояний  $TS_1$  и  $TS_2$  (Рис. 11) был проведен учет сольватации методом SMD [139] чтобы установить, воспроизводит ли расчет экспериментально наблюдаемое изменение селективности реакции для ряда растворителей (Таблица 6, Таблица 7). Было обнаружено, что для обоих случаев учет сольватации качественно отражает картину,

наблюдаемую в эксперименте (Таблица 8). То есть, с увеличением полярности растворителя, предсказываемое соотношение продуктов несколько увеличивается в пользу незамещенного продукта **134**.

Таблица 8. Разности свободных энергий активации при образовании **139** и **141** (X = CN, Cl) и соответствующее рассчитанное соотношение продуктов.

Растворитель	$\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger (TS_1) - \Delta G^\ddagger (TS_2)$ , кДж/моль			
	X = CN	<b>134/133a</b>	X = Cl	<b>134/133b</b>
Газовая фаза	1.55	1.9	-3.98	0.2
Толуол	2.02	2.3	-1.22	0.6
Ацетонитрил	4.03	5.1	1.91	2.2
ДМФ	3.94	4.9	1.37	1.7
ДМСО	4.03	5.1	1.37	1.7

Полученные методом B3LYP/6-31+G(d) результаты оставили ряд вопросов открытыми. В том числе стоит отметить, что в переходных состояниях  $TS_1$  и  $TS_2$  (Рис. 11) наблюдаются большие расстояния между реагирующими центрами. В таком случае, существенное значение для расчета энергии структур могут иметь слабые нековалентные взаимодействия. С другой стороны, хорошо известно, что метод B3LYP/6-31+G(d) не учитывает корректно дисперсионные силы Лондона [140, 141].

Для дополнительного теоретического изучения реакции циклоприсоединения нами был выбран метод M06-2X-D3 [142, 140], который показал лучшие результаты, чем B3LYP-D3, при определении энергий реакций и оценке нековалентных взаимодействий [143].

Расчет методом M06-2X-D3 привел к некоторым дополнительным результатам для полученных методом B3LYP данных. При использовании этого метода было найдено переходное состояние  $TS_{N-C}$  (Рис. 13), которое геометрически очень близко к  $TS_2$ , полученному методом B3LYP/6-31+G(d)

(Рис. 11). Однако, аналогичное для  $\text{TS}_1$  (N-C<sup>6</sup> циклизация, Рис. 11) переходное состояние не было обнаружено методом M06-2X-D3.

К несколько различным результатам приводит выполнение процедуры IRC для  $\text{TS}_2$  (Рис. 11, B3LYP) и  $\text{TS}_{\text{N-C}}$  (Рис. 13, M06-2X-D3). В первом случае в качестве продукта выступает интермедиат реакции циклоприсоединения **141**. К этому интермедиату приводит одновременное образование C-N и C-C связей. То есть, в газовой фазе IRC методом B3LYP соответствует согласованному циклоприсоединению. Во втором же случае продуктом выступает биполярный интермедиат **Int\_1** (Рис. 14). К нему приводит образование C-N связи. То есть, здесь метод M06-2X-D3 выделяет интермедиат, который не локализуется методом B3LYP. Переходное состояние  $\text{TS}_{\text{int}}$  (Рис. 16) близко по структуре к биполярному интермедиату **Int\_1** (Рис. 14) и, соответственно, близко по энергии.

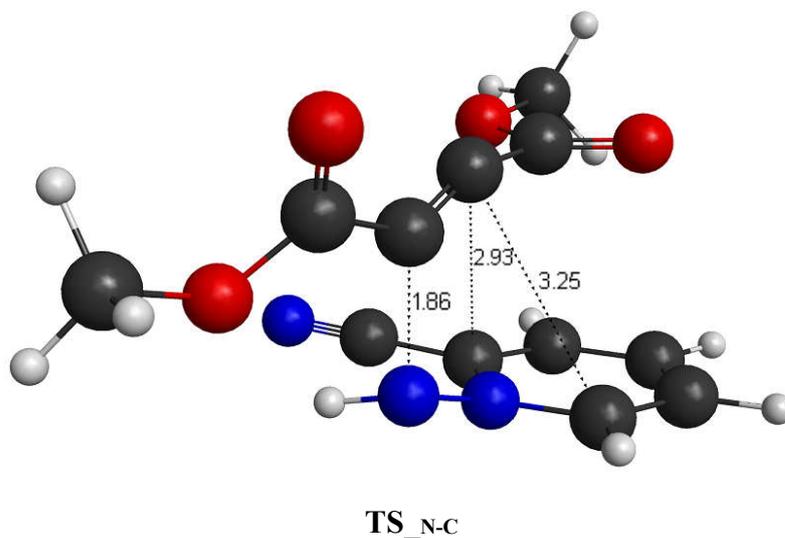
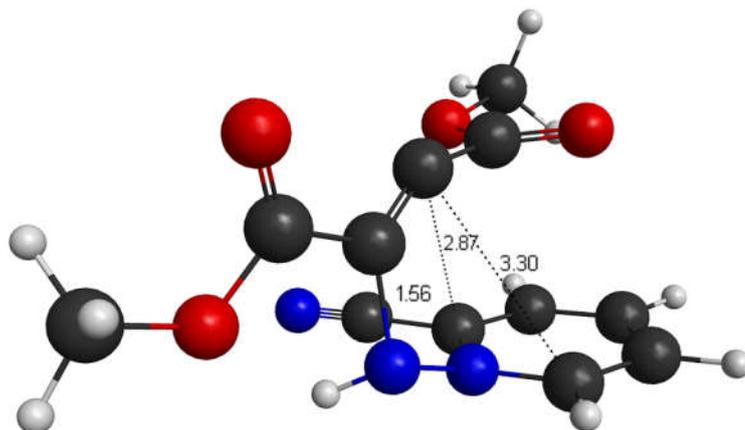


Рис. 13. Переходное состояние образования N-C связи в реакции 2-CN-пиридиний-N-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p)



Int\_1

Рис. 14. Биполярный интермедиат реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p)

Методом M06-2X-D3 был рассчитан предреакционный комплекс, который образуют реагенты (Рис. 15).

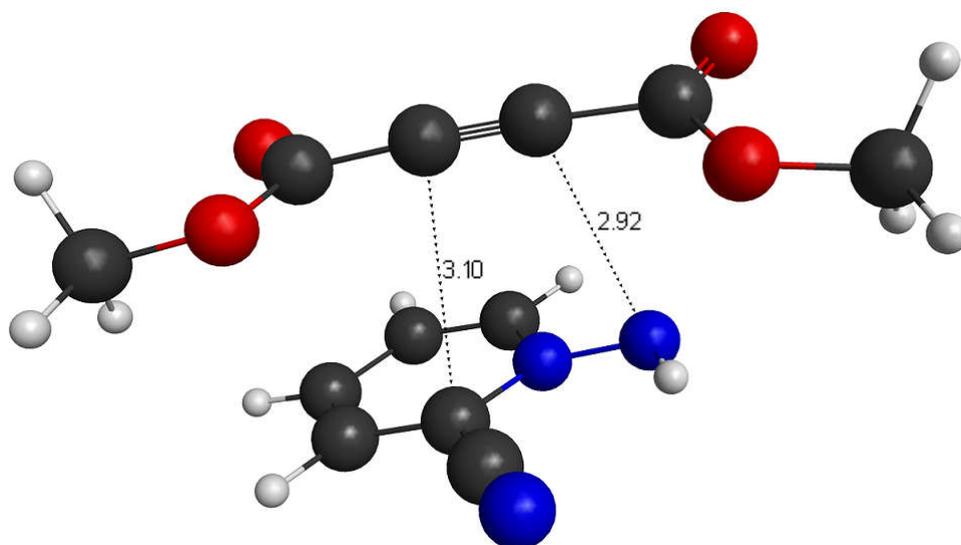


Рис. 15 Предреакционный комплекс 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p).

Далее мы искали переходные состояния, приближаясь «со стороны» интермедиатов реакции циклоприсоединения. При таком подходе было найдено переходное состояние между двумя возможными интермедиатами реакции циклоприсоединения **TS\_int** (Рис. 16). К сожалению, переходные состояния между биполярным интермедиатом (Рис. 14) и циклоаддуктами реакции **139** или **141** найти не удалось.

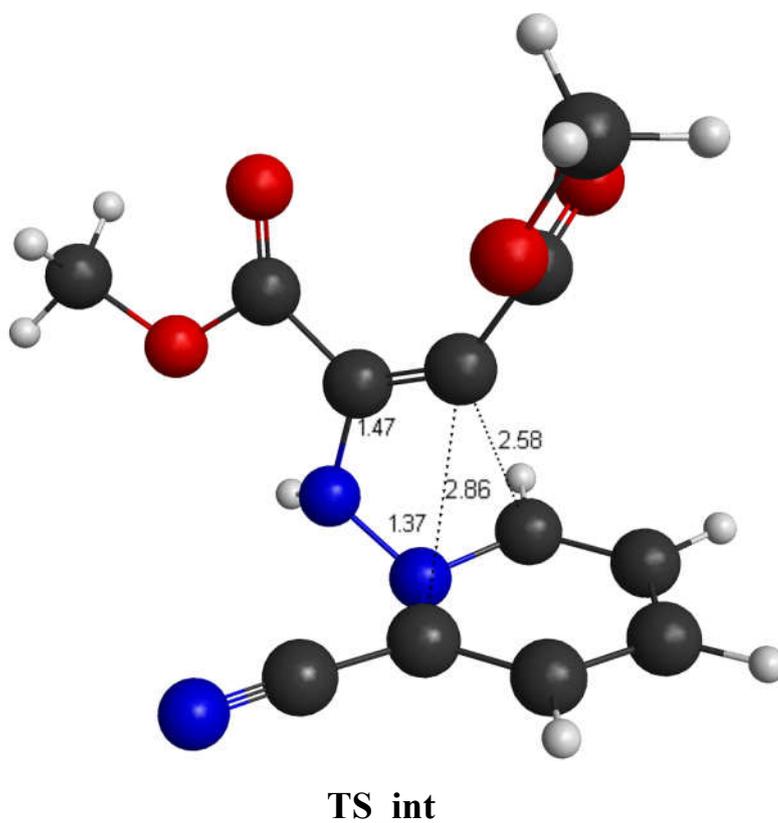


Рис. 16. Переходное состояние между альтернативными интермедиатами реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p).

В предсказании энергии первой стадии реакции между результатами, полученными методами B3LYP и M06-2X-D3 наблюдается некоторое отличие. В последнем случае обнаруженное переходное состояние в газовой фазе обладает меньшей электронной энергией, чем реагенты. Такая разница, вероятно, обусловлена учетом дисперсионных поправок D3. Само по себе то,

что переходное состояние обладает меньшей энергией чем реагенты, вполне допустимо для реакций с участием активных частиц (ср. [144]).

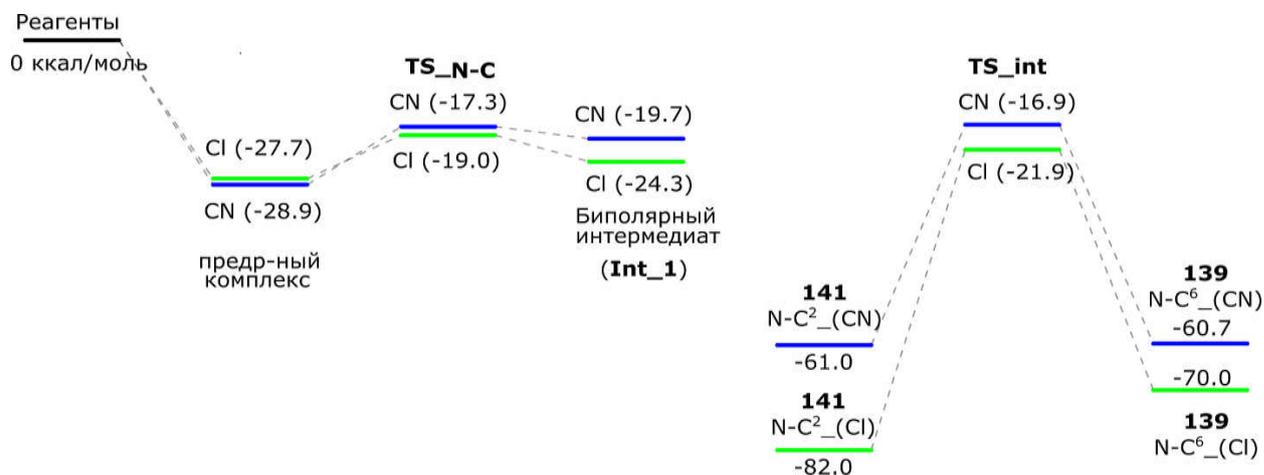


Рис. 17. Энергетическая диаграмма для реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина с ДМАД, 2-Cl-пиридиний-*N*-имина с ДМАД ( $\Delta E$ , ккал/моль), M06-2X-D3/6-31+G(d,p).

Таким образом, с использованием метода M06-2X-D3 были получены следующие дополнительные результаты:

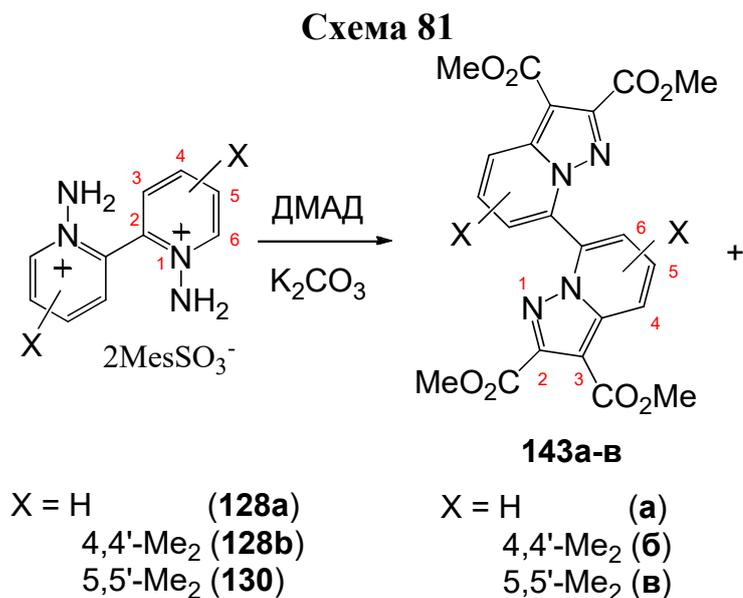
1) Был выявлен предреакционный комплекс, имеющий энергию ниже, чем энергии исходных реагента и субстрата;

2) метод B3LYP предсказывает одновременное образование C-N и C-C связей при «спуске» от  $TS_1$  к соединению **141**, тогда как метод M06-2X-D3, выявил дополнительно биполярный интермедиат **Int-1** до образования соединения **141**. (Ранее в литературе были описаны случаи, когда используемые методы расходились в предсказании детальной картины изучаемых реакций [145]);

3) Обнаружено переходное состояние между альтернативными интермедиатами реакции **139** и **141**.

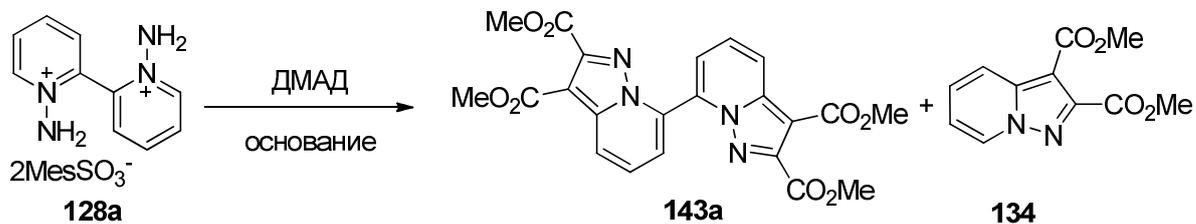
ГЛАВА IV. ИЗУЧЕНИЕ ФРАГМЕНТАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ  $N,N'$ -ДИАМИНО-2,2'-БИПИРИДИНИЙ ДИМЕЗИТИЛЕНСУЛЬФОНАТОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Особый случай 2-замещенных пиридилий- $N$ -иминов – производные  $N,N'$ -дииминов 2,2'-бипиридила. В работе Тамуры и соавторов [7] было изучено поведение 4,4'-диметил-2,2'-бипиридилий- $N,N'$ -диимина в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с ДМАД. Было установлено, такой  $N,N'$ -диимин (генерируется из **1286** *in situ*) ведет себя аналогично пиридилий- $N$ -иминову, приводя к замещенному 4,4'-диметил-7,7'-бис(пирозоло[1,5-а]пиридину) **1436** (Схема 81).



Однако, нами в аналогичных условиях было обнаружено, что  $N,N'$ -диимино производные 2,2'-бипиридила (например, **128a**) приводят не только к продуктам циклоприсоединения (например, **143a**), но и к продуктам, образующимся путем расщепления С-С связи между кольцами бипиридила (**134**) (Схема 82) [146].

## Схема 82



По сравнению с реакцией 2-Х-пиридилий-*N*-иминов данное превращение несколько более интересно, так как здесь расщепляется связь  $\text{C}_{\text{py}}-\text{C}_{\text{py}}$ , а в качестве уходящей группы выступает ароматический фрагмент, что необычно. В связи с таким неожиданным поведением *N,N'*-диимино-2,2'-бипиридила мы поставили своей целью подробно изучить данную реакцию.

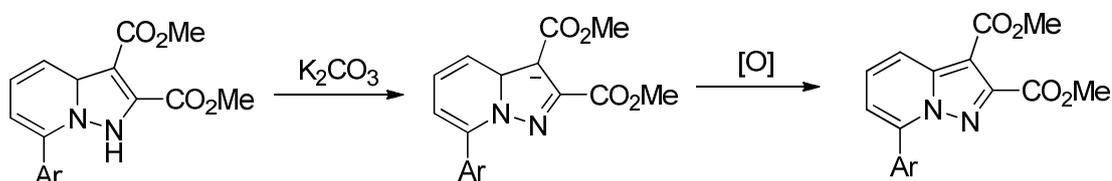
Для изучения этой реакции было проведено варьирование различных факторов. Так, в первую очередь было изучено влияние количества используемого основания на состав реакционной смеси (Таблица 9).

Таблица 9. Состав реакционной смеси в случае субстрата **128a** в зависимости от количества эквивалентов  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

$\text{K}_2\text{CO}_3/128a$	<b>143a</b>	<b>134</b>	<b>143a/134</b>
2	12	35	0,4
5	18	37	0,5
10	23	35	0,7
20	28	47	0,7
30	29	45	0,6

Оказалось, что повышение количества основания увеличивает суммарный выход продуктов **143a** и **134**. В Главе III было показано, что значительная часть продукта реакции может «теряться» на стадии окисления дигидроинтермедиатов. Возможно, что наблюдаемый эффект увеличения общего выхода продуктов реакции с ростом количества основания достигается за счет облегчения этой стадии. Интересно отметить, что в случае использования относительно малых количеств основания (2 и 5 эквивалентов) наблюдались сигналы в области спектра, характерной для олефиновых соединений (4 – 5 мд). Это косвенно подтверждает, что основание способствует окислению дигидроинтермедиатов, поскольку именно в этой области проявляются их сигналы. Такой эффект может быть достигнут за счет депротонирования интермедиатов, анионы которых могут быть более склонны к окислению, чем их нейтральные аналоги (Схема 83).

Схема 83



Далее мы изучали зависимость состава реакционной смеси от используемого растворителя. Были, в том числе, воспроизведены эксперименты Тамуры [7], чтобы установить, обусловлен ли наблюдавшийся там низкий выход продуктов рассматриваемой побочной реакцией (Схема 84, Таблица 10). Последнее предположение нашло подтверждение в проведенном нами эксперименте.

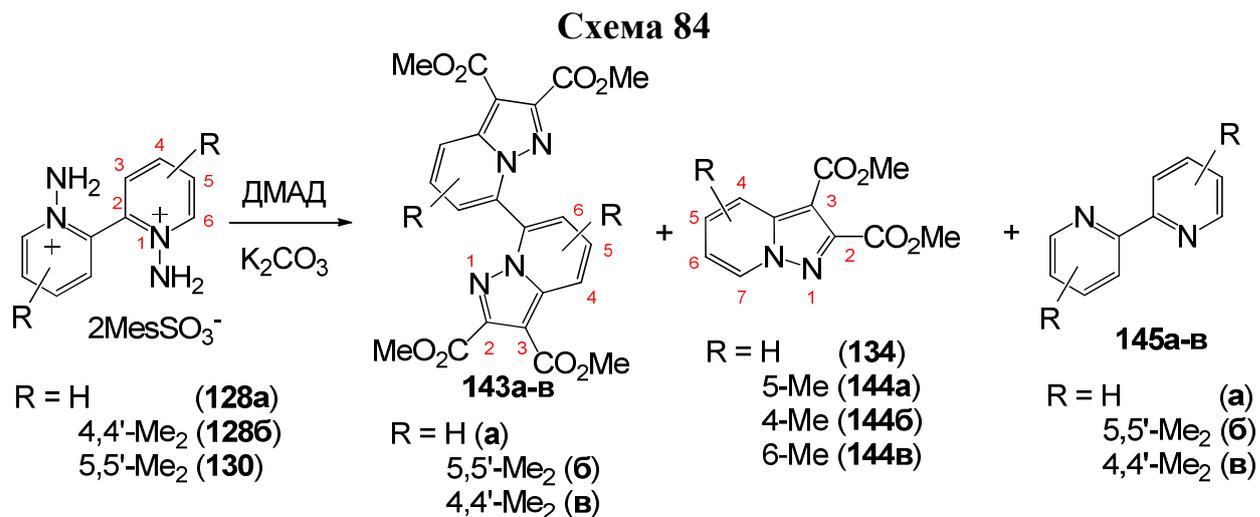


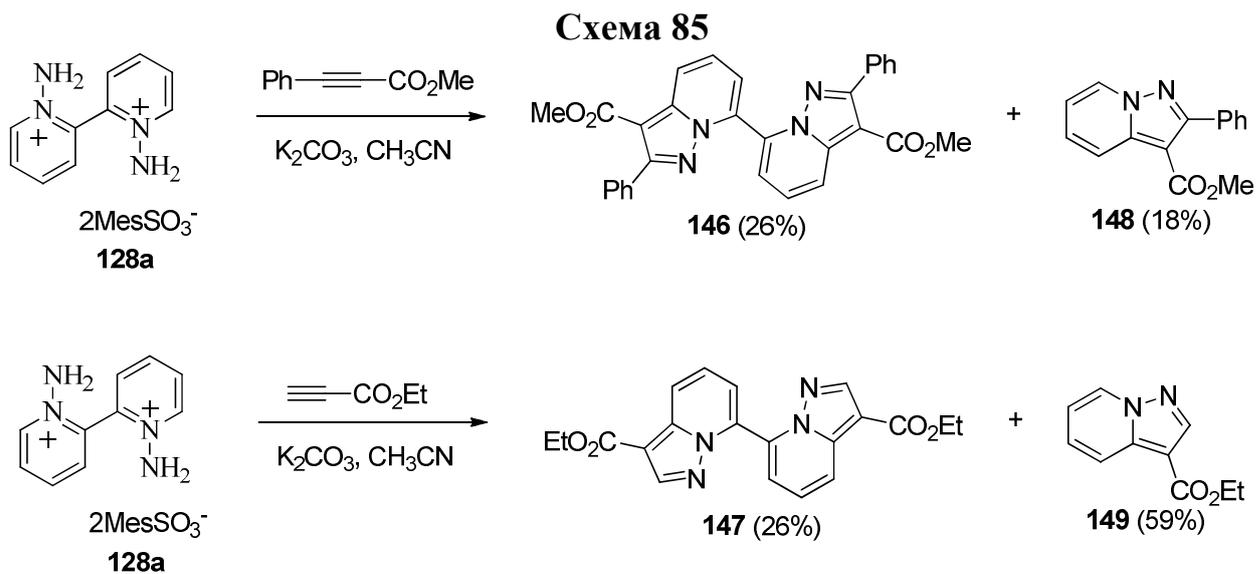
Таблица 10. Состав реакционных смесей солей **128a,б, 130** и ДМАД в зависимости от растворителя; приведены выходы продуктов в соответствующих реакционных смесях (%)

Субстрат	Растворитель	<b>143a</b>	<b>134</b>	<b>145a</b>
<b>128a</b>	ДМФ	29	29	5
<b>128a</b>	ДМСО	29	25	
<b>128a</b>	MeCN	23	35	
<b>128a</b>	диоксан	18	35	
<b>128a</b>	толуол	11	12	28
		<b>143б</b>	<b>144a</b>	<b>145б</b>
<b>128б</b>	ДМФ	31	38	
<b>128б</b>	ДМСО	26	24	
<b>128б</b>	MeCN	23	37	
<b>128б</b>	толуол	14	23	8
		<b>143в</b>	<b>144б,в</b>	<b>145в</b>
<b>130</b>	ДМСО	13	7, 11	
<b>130</b>	MeCN	14	5, 14	
<b>130</b>	толуол	22	8, 19	

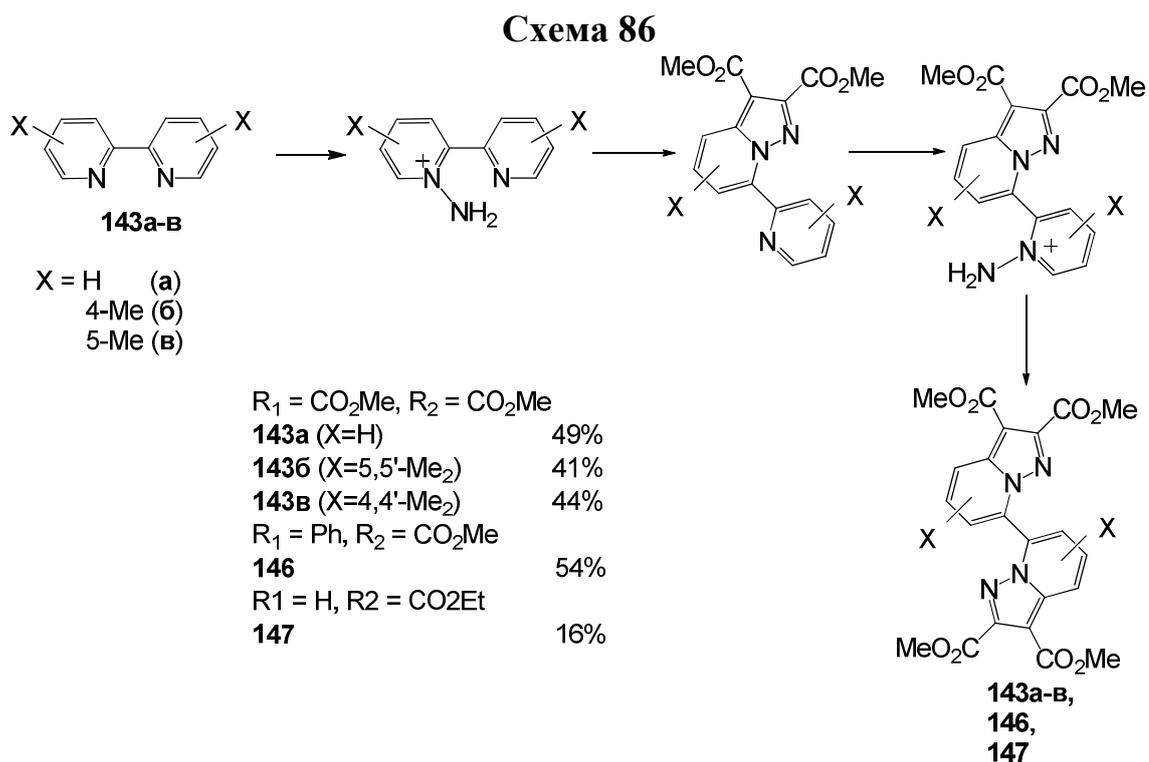
Как видно (Таблица 10), метильный заместитель в кольце не оказывает существенного влияния на соотношение продуктов **143б,в** и **144а-в**. Это согласуется с ранее опубликованными данными, где была показана малая роль электронных эффектов заместителя в определении направления циклоприсоединения в несимметричных 3-замещенных субстратах [5] (Таблица 1, Схема 5). В отличие от простых 2-замещенных пиридинов, увеличение полярности растворителя не вызывает тенденции преобладания одного из продуктов.

Подобно образованию 2-феноксипиридина, которое обсуждалось в Главе III, при использовании толуола в качестве растворителя образуются 2,2'-бипиридилы. Здесь можно применить аналогичное объяснение. Поскольку толуол малополярный растворитель, можно считать, что «доступность» используемого основания в нем существенно ниже, как и растворимость *N*-аминосолей, чем в полярных растворителях. Это приводит к одновременному накоплению в реакционной смеси дигидроинтермедиатов, которые являются восстановителями *N*-аминосолей, выступающих окислителями. Видимо, именно восстановление солей циклоаддуктами приводит к образованию 2,2'-бипиридилов.

Кроме ДМАД, другие ацетилены также были использованы в качестве диполярофилов в изучаемой реакции. Было показано, что могут образоваться как продукты двойного циклоприсоединения по положениям C<sup>6</sup> и C<sup>6</sup> субстрата: **146** и **147**, так и циклоприсоединения с фрагментацией **148** и **149** (Схема 85), причем без значительных количеств побочных продуктов. Это существенно отличается от реакции соединений, рассмотренных в главе III, где в аналогичных условиях образовывались сложные смеси.

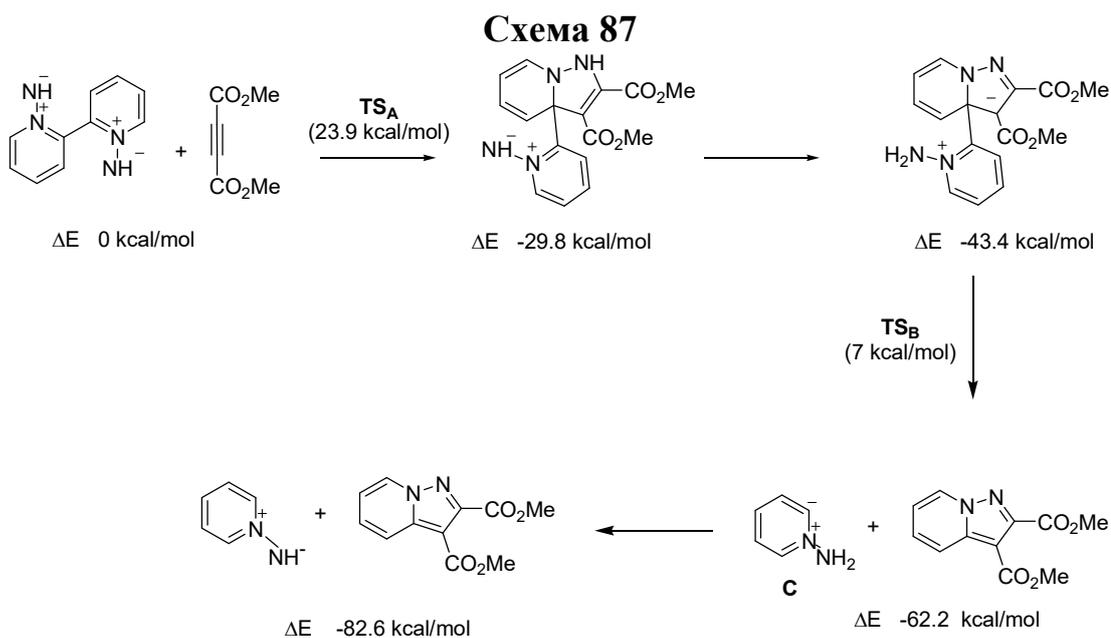


Обнаруженная нами побочная реакция делает трудным получение 7,7'-бис(пиразоло[1,5-*a*]пиридинов) данным методом. Мы предложили стадийный метод получения 7,7'-бис(пиразолопиридинов) с использованием хлоранила для окисления промежуточных дигидроинтермедиатов. Данный подход позволил получить целевые соединения с умеренными или хорошими выходами (Схема 86).

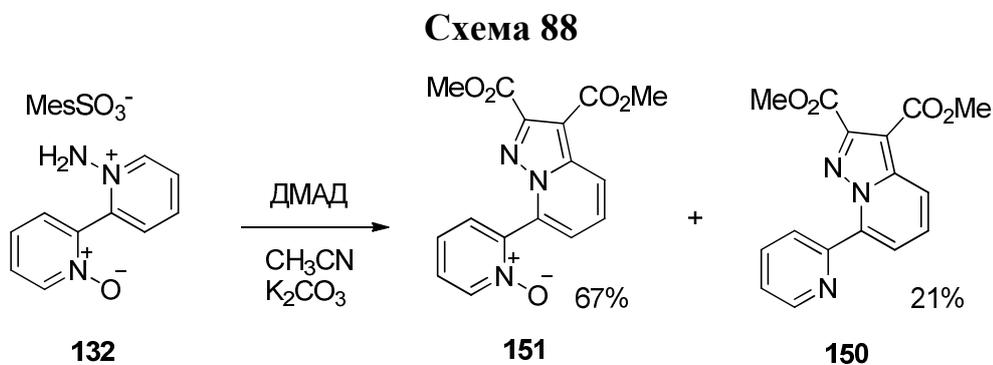


Нами была предложена схема механизма для изученной реакции (Схема 87). Схема основана на первоначальной N-C<sup>2</sup> циклизации с последующим переносом протона и элиминированием ароматического фрагмента.

Предложенная схема была изучена методом B3LYP/6-31G(d,p). Полученные результаты указывают на высокую экзотермичность реакции и необратимость стадии циклоприсоединения. Интересно, что элиминирование ароматического фрагмента имеет, согласно данному методу, небольшой энергетический барьер – 7 ккал/моль, а стадия элиминирования значительно экзотермична (19 ккал/моль).

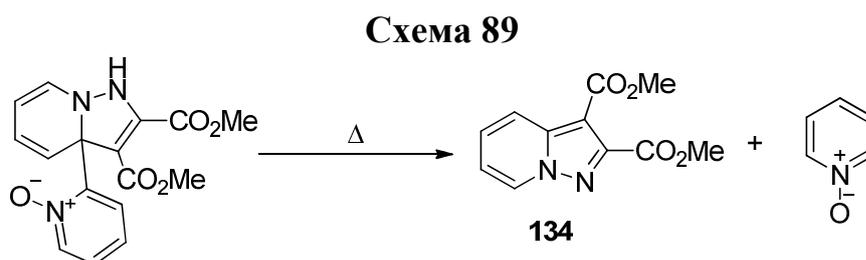


Нами также было изучено поведение в реакции аналога  $N,N'$ -диаминокатионов **128** –  $N$ -оксид- $N'$ -имин-2,2'-бипиридила **132** (Схема 88).



При взаимодействии аминокатиона **132** с ДМАД в основных условиях методом ПМР были обнаружены продукты циклоприсоединения **151** и **150**. Последний, очевидно, образуется путем дезоксигенирования (Схема 88). Помимо этого, в области спектра, отвечающей олефиновым продуктам, наблюдались сигналы нескольких соединений. Когда мы проанализировали реакцию методом ГЖХ/МС, среди продуктов реакции

обнаружились продукт фрагментации – пиразоло[1,5-*a*]пиридин **134**, а также *N*-оксид пиридина, не идентифицированные методом ПМР. Продукты, образующиеся при N-C<sup>2</sup> циклоприсоединении, очевидно, довольно устойчивы в условиях проведения реакции; дальнейшее их превращение, приводящее к соединению **134** и *N*-оксиду пиридина происходит в испарителе хроматографа, при большой температуре (280°C) (Схема 89).



В случае субстрата **132**, в отличие от диамино-аналогов, наблюдалось более высоко содержание продуктов N-C<sup>6</sup> циклоприсоединения **150** и **151**.

Методом M06-2X-D3/6-31+G(d,p) были рассчитаны переходные состояния образования N-C связи для реакции **132** с ДМАД (Рис. 18). При синклинальном расположении *N*-иминой и *N*-оксидной групп, между ними может образоваться водородная связь, что, в самом деле, подтверждается расчетом. Тем не менее, переходное состояние с анти-расположением этих групп, согласно расчету, имеет заметно меньшую энергию. Переходные состояния приводят к биполярным интермедиатам **Int\_(syn)** и **Int\_(anti)**, причем интермедиат с анти-расположением атомов азота пиридиниевых колец **Int\_(anti)** имеет, подобно соответствующему переходному состоянию **TS\_anti**, меньшую энергию. Здесь, как ранее (Рис. 17), в газовой фазе для переходных состояний предсказывается меньшая энергия, чем для реагентов, что, видимо, является следствием учета дисперсионных поправок.

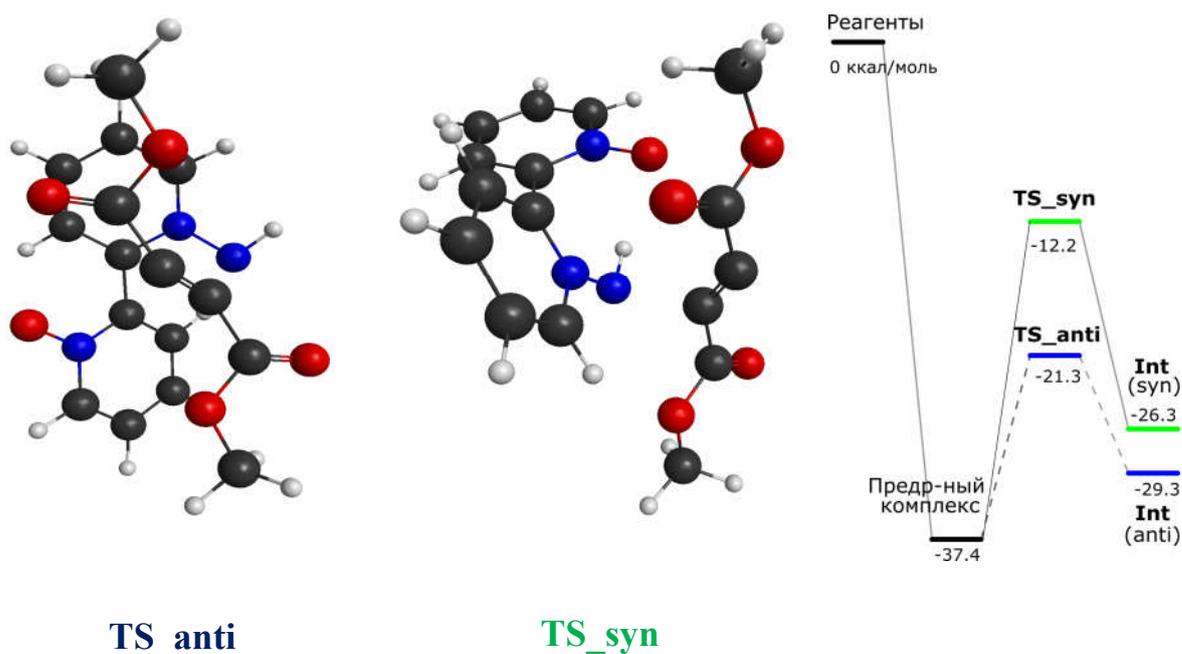


Рис. 18. Переходные состояния образования N-C связи в реакции субстрата **132** с ДМАД; Энергетическая диаграмма этой реакции ( $\Delta E$ , ккал/моль, M06-2X-D3/6-31+G(d,p))

Нами было показано, что *N,N'*-диимин 4,4'-бипиридила реагирует с ДМАД без образования продукта фрагментации. Следовательно, изученная фрагментация протекает только для производных 2,2'-бипиридила, что согласуется с предложенным механизмом.

## ГЛАВА V. СЕЛЕКТИВНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДЕЙТЕРИЯ В *N*-АМИНОПИРИДИНИЕВЫЕ СОЛИ И ПОЛУЧЕНИЕ 7-ДЕЙТОРОПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

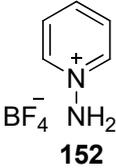
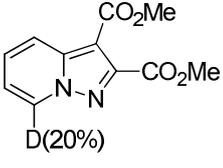
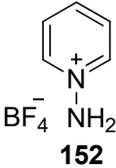
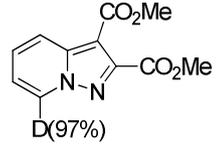
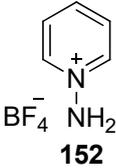
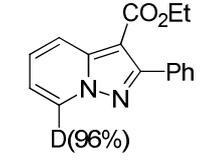
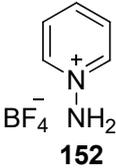
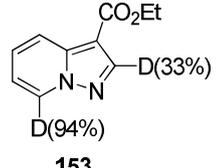
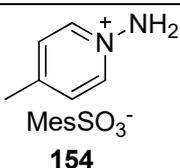
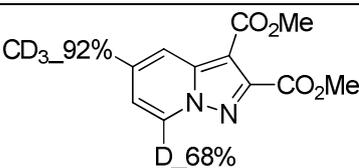
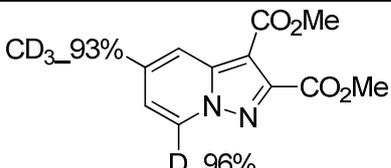
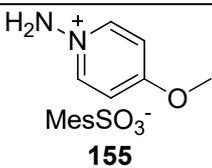
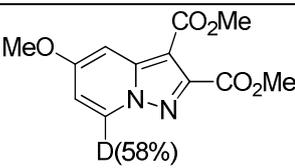
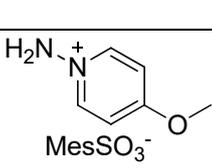
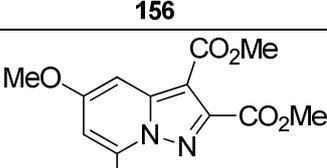
Согласно литературным данным, скорость дейтерообмена альфа протонов *N*-аминопиридиния в водной основной среде очень высока ( $k = 4.33 \times [\text{OD}^-] \text{ c}^{-1}$  при  $75^\circ\text{C}$ ) [12]. Хотя столь высокая кислотность необычна для ароматических соединений, возможное применение этой особенности до сих пор не было изучено. В связи с этим мы поставили целью изучить, для каких *N*-амино-солей возможен дейтерообмен в водных основных средах.

Дейтерообмен в *N*-аминопиридиниевых катионах проводился в водной среде, в качестве основания использовали карбонат калия. Поскольку в основной среде *N*-аминопиридиниевые катионы сосуществуют с *N*-имино формой, что приводит к уширению сигналов в спектре ПМР, мы вводили эти имины в реакцию циклоприсоединения с ацетиленами, а затем записывали спектры дейтерированных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов (Таблица 11).

Для незамещенной *N*-аминопиридиниевой соли **152** дейтерообмен при комнатной температуре протекал медленно и за 24 ч проходил не больше, чем на 20%. Нагревание до  $80^\circ\text{C}$  позволило провести обмен количественно за 5 минут. Обогащенная дейтерием соль реагировала с ДМАД и этилфенилпропиолатом, приводя к соответствующим 7-*D*-пиразоло[1,5-*a*]пиридинам. В реакции с этилпропиолатом продукт **153** содержал также значительные количества дейтерия (~30%) при  $\text{C}^2$ .

В катионе 4-метил-*N*-аминопиридиниевой соли **154** протоны метильной группы также подвержены обмену. Причем их обмен протекает быстрее, чем обмен при атоме  $\text{C}^2$ . Судя по спектру ПМР, за пять минут при  $80^\circ\text{C}$  при атоме  $\text{C}^2$  заменилось только 68% протонов, а в метильной группе 90%. Повторное введение частично дейтерированного продукта в реакцию позволило добиться более полного обогащения.

Таблица 11. Полученные 7-дейтеропиразоло[1,5-а]пиридины.

N	N-амино соль	Продукт, величина обогащения дейтерием (%)	Выход продукта (%) и условия
1	 <b>152</b>	 D(20%)	70% 24 часа, комн. т.
2	 <b>152</b>	 D(97%)	70% 5 мин, 80°C.
3	 <b>152</b>	 D(96%)	87 % 5 мин, 80°C.
4	 <b>152</b>	 D(94%) <b>153</b>	63 % 5 мин, 80°C.
5	 <b>154</b>	 CD <sub>3</sub> _92% D_68%	35% 5 мин, 80°C.
6	 <b>154</b>	 CD <sub>3</sub> _93% D_96%	34% 5 мин, 80°C. Выделение соли и повторение процедуры.
7	 <b>155</b>	 D(58%) <b>156</b>	25 % 5 мин, 80°C.
8	 <b>155</b>	 D(73%) <b>156</b>	19 % 1 час, 80°C.

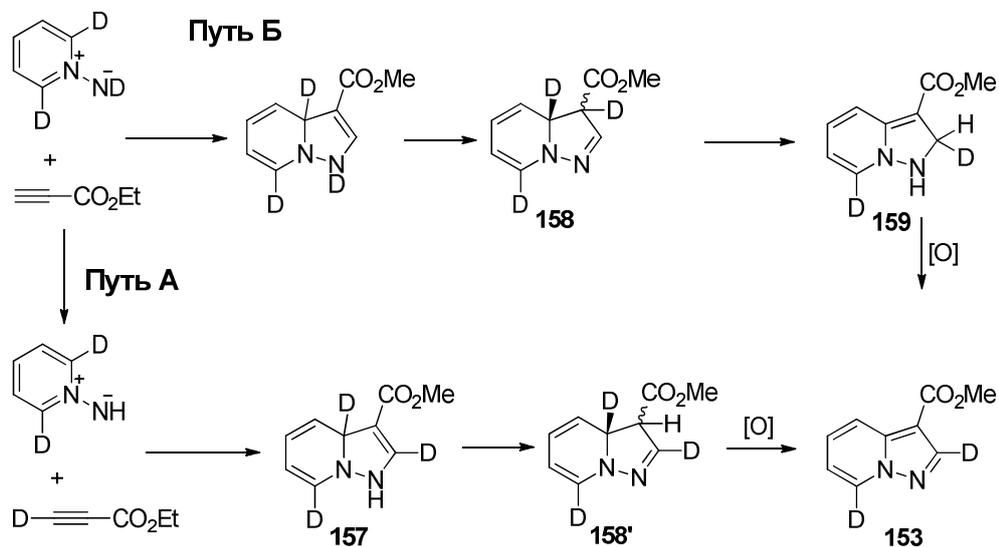
Условия для дейтерообмена: N-аминосоли (0.20 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.00 ммоль), D<sub>2</sub>O (1.5 мл)  
Циклоприсоединение: ацетиловое соединение (0.2 ммоль), ацетонитрил (5 мл), хлоранил (0.15 ммоль).

4-Метоксигруппа значительно замедляет дейтерообмен в соответствующей соли **155**. Кроме того, реакция циклоприсоединения с этим субстратом приводит к смеси продуктов. При увеличении времени выдерживания выход целевого продукта **156** уменьшается, а количество примесей, наблюдаемых по спектру ПМР, увеличивается.

*N*-Аминохинолиновая и *N*-аминоизохинолиновая соли в условиях дейтерообмена приводят к нерастворимым в воде димерам [147]. 4-Метоксикарбонил-*N*-аминопиридиновая соль также привела к нерастворимому в воде осадку.

Среди полученных результатов, нас заинтересовало обогащение дейтерием при атоме  $C^2$  соединения **153**, полученного в реакции дейтерированной соли **152** с этилпропиолатом. По всей видимости, дейтерообогащение при атоме  $C^2$  происходит по одному из вариантов, представленных ниже (Схема 90).

Схема 90



Путь А (Схема 90) вхождения дейтерия во второе положение продукта **153** состоит в реализации обмена дейтерия между кислым протоном этилпропиолата и  $N'$ -дейтерием пиридилий- $N$ -имина, который выступает в качестве основания. После такого обмена реакция 1,3-циклоприсоединения этих веществ приведет к  $C^2$ -D интермедиату **157**. В этом случае дейтерий этилпропиолата окажется, в конечном итоге, при атоме  $C^2$  продукта **153**. Путь Б (Схема 90) состоит в возможности миграции дейтерия в интермедиатах реакции. При рассмотрении можно выделить два возможных варианта такой миграции. Интермедиат **158** может изомеризоваться в структуру **159**. В таком случае, окисление интермедиата **159** приведет к дейтерообогащенному при  $C^2$  продукту **153**. Альтернативно, нельзя исключить миграцию дейтерия при окислении интермедиата **158** в продукт **153**.

Расчет методом M06-2X/6-31G(d,p) показал, что недейтерированный аналог соединения **159** значительно более устойчив, чем изомерные структуры (Рис. 19). Мы записали спектр ПМР реакционной смеси после проведения реакции недейтерированной соли **152** с этилпропиолатом в атмосфере аргона и при этом обнаружили, что недейтерированный аналог соединения **158** является основным соединением. Недейтерированный аналог интермедиата **159** оказалось возможным исключить на основании отсутствия сигнала метиленовой группы в спектре ЯМР  $^{13}C$  при применении методики JMOD. По всей вероятности, стадия, приводящая к образованию интермедиата **159**, имеет высокий энергетический барьер и процесс не реализуется, несмотря на высокую устойчивость этого интермедиата, предсказанную методом M06-2X/6-31G(d,p).

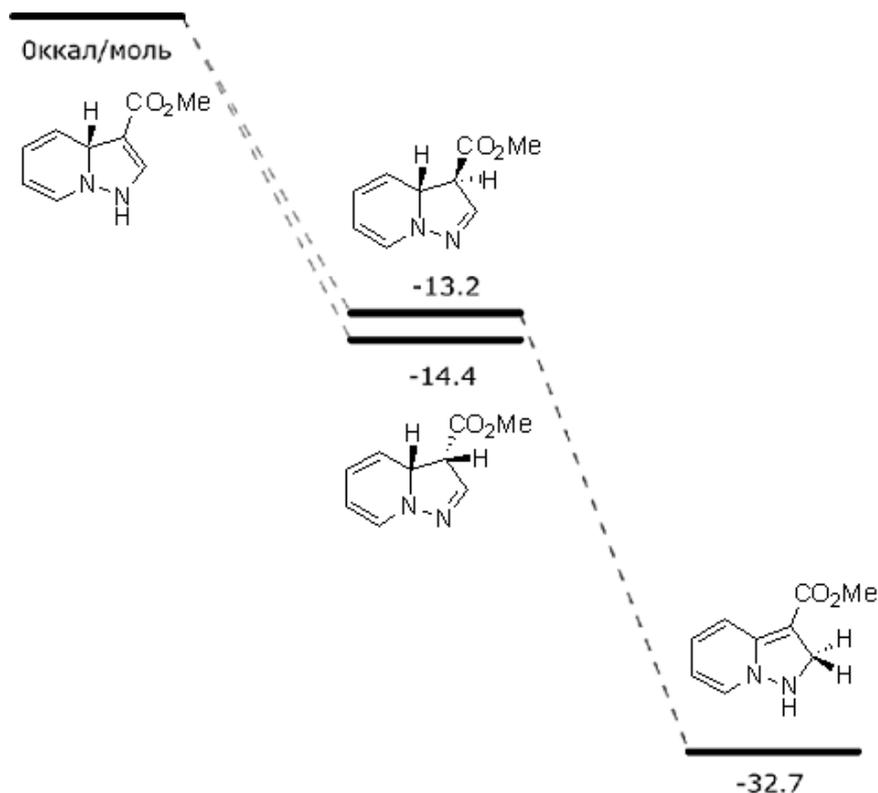


Рис. 19. Относительные энергии недеитерированных аналогов интермедиатов **157-159**, рассчитанные методом M06-2X/6-31G(d,p);  $\Delta E$  (ккал/моль).

Затем таким же образом мы изучили продукт реакции дейтерообогащенной ( $C^2$ -D,  $C^6$ -D,  $N'$ -D<sub>2</sub>) соли **152** с этилпропиолатом (Рис. 20).

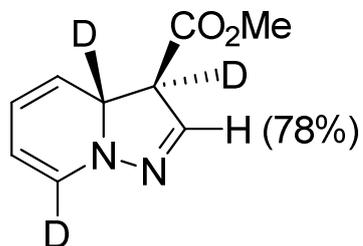


Рис. 20. Уменьшение интенсивности сигнала протона при  $C^2$  (ПМР спектр) в дейтерированном интермедиате **158** (% от недеитерированного аналога).

Было обнаружено, что интенсивность протонного сигнала при атоме  $C^2$  в дейтерированном интермедиате **158** уменьшается примерно на 20% по сравнению с недейтерированным интермедиатом **158**. Это свидетельствует в пользу протекания дейтеробогащения при атоме  $C^2$  продукта **153** через формирование интермедиата **157** (путь А, Схема 90), однако, не исключает частичное участие миграции при окислении интермедиата **158** в продукт **152**.

Таким образом, возможность получения 2,6-D-обогащенных пиридилий-N-иминов была использована для получения информации об интермедиатах реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

## ГЛАВА VI. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЯМР спектры  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборах AV-300, AV-400, DRX-500 фирмы “Bruker”, при комнатной температуре. В качестве растворителей использованы ДМСО- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$  с содержанием дейтерия  $\geq 99\%$ . Растворители для записи спектров ЯМР хранились над прокаленными (4 часа,  $400^\circ\text{C}$ ) молекулярными ситами 4 Å. В качестве внутреннего стандарта использовались сигналы остаточных протонов растворителей ДМСО- $d_6$  ( $\delta$ , 2.50 м.д.),  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , 7.24 м.д.) для ПМР и сигналы атомов углерода растворителя ДМСО- $d_6$  ( $\delta$ , 39.50 м.д.),  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , 77.16 м.д.) для ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Симуляция некоторых ПМР спектров выполнялась с использованием программы SpinWorks.

Температуры плавления определены на приборе Mettler-Toledo FP81 (определение по прозрачности образца, приведен интервал изменения прозрачности от 20% до 100%; если приведена точка – начало плавления с последующим разложением). ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vector 22 spectrometer (KBr). Микроанализ был выполнен на анализаторе Euro EA-3000 CHNS или Carlo Erba 1106 CHN. Монокристалльный Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Bruker Карра Apex II CCD дифрактометре с графит-монохроматизированным  $\text{MoK}\alpha$  излучением. Структуры были расшифрованы с использованием программы SHELX-97. Атомы водорода аминогрупп были локализованы из разностного синтеза и уточнены изотропно. Прочие атомы водорода были включены с помощью модели наездника. R-факторы и число отражений для проведенных экспериментов приведены ниже (Таблица 12).

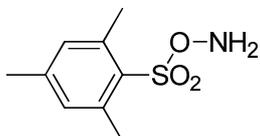
Таблица 12. R-факторы и число отражений для проведенных экспериментов.

N соединения	R-фактор (I>2(I $\sigma$ ))	Число отражений (I>2(I $\sigma$ ))
<b>128а</b>	0.037	6601
<b>128в</b>	0.049	5684
<b>128г</b>	0.033	3945
<b>128д</b>	0.036	4695
<b>128е</b>	0.038	2765
<b>137</b>	0.046	2130

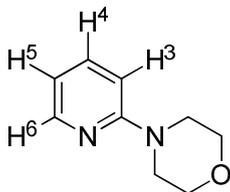
Для расчетов методом DFT с функционалом B3LYP [124] и M06-2X [142] использовали программу GAMESS [126]. Расчеты методом DFT с функционалом PBE [129] выполнены с помощью программы PRIRODA [133] (базис 3z [130]). Для определения типа критических точек на поверхности потенциальной энергии проводился расчет матрицы Гессе.

В работе использованы следующие реактивы: метилфенилпропионат 98+% (Lancaster), диметилацетилендикарбоксилат 99% (Aldrich), этилпропионат 99% (Acros Organic), 2,2'-бипиридил 99+% (Lancaster), 4,4'-бипиридил 98% (Lancaster), 2-цианопиридин 98% (Lancaster), 2,2'-диметил-4,4'-бипиридин 98% (Acros Organic), 2,2'-бипиридил N-оксид 98% (Aldrich), 5,5'-диметил-2,2'-бипиридил 98% (Aldrich), 2-бромпиридин ч. (Chemapol), 2-хлорпиридин 99% (Aldrich), этилфенилпропионат 98% (Acros Organic), силикагель 60 Å, 40-63  $\mu\text{m}$ , (Sorbent tech, Cat # 30930M). Ледяная уксусная кислота хч, азотная кислота ч, хлористый метилен хч (перегнан.), хлороформ хч (перегнан.), толуол чда, ацетонитрил (Acros, квалификации HPLC far UV, дополнительно перегнанный над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), диметилформамид чда (перегнанный над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, хранящийся над ситами 4 Å), диоксан, перегнанный над CuCl,

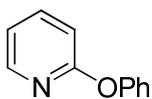
хранящийся над Na, 2-мезитилсульфохлорид 99% (Acros), 1-бутил-3-метил-имидазолий тетрафторборат 98% (Aldrich).



**O-мезитиленсульфонилгидроксиламин.** Получен по литературной методике [13]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 6.98 (2H, с, ArH), 4.77 (2H, с, уш,  $\text{NH}_2$ ), 2.62 (6H, с,  $\text{C}^{2,6}\text{-Me}$ ), 2.30 (3H, с) (ср. [148]). Вещество содержит 20-30% воды по массе.



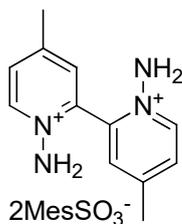
**2-(-N'-морфолин-)-пиридин.** Раствор 2-хлорпиридина (0.021 моль, 2.00 мл) в морфолине (10 мл) кипятили с обратным холодильником 9 часов. Выпавшие после охлаждения кристаллы отделили фильтрацией. Промыли морфолином (2 мл) и объединенный фильтрат кипятили еще 9 часов. После охлаждения смесь разбавили водой и экстрагировали хлористым метиленом. Органический слой промыли водой и осушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , после чего продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент хлористый метилен). Упаривание привело к 2.80 г (81%) желтоватого масла. Кристаллизация из смеси этанол/гексан дала 0.83 г (24%) бесцветных кристаллов. Маточный раствор можно использовать для дальнейшего выделения продукта. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.18 (1H,  $\text{H}^6$ , ддд,  $J(\text{H}^6\text{-H}^5)=5.0$ ,  $J(\text{H}^6\text{-H}^4)=2.1$ ,  $J(\text{H}^6\text{-H}^3)=0.8$ ), 7.49 (1H,  $\text{H}^5$ , ддд,  $J(\text{H}^5\text{-H}^4)=7.3$ ,  $J(\text{H}^6\text{-H}^5)=5.0$ ,  $J(\text{H}^5\text{-H}^3)=0.8$ ), 6.65 (1H,  $\text{H}^4$ , ддд,  $J(\text{H}^4\text{-H}^3)=8.3$ ,  $J(\text{H}^5\text{-H}^4)=7.3$ ,  $J(\text{H}^6\text{-H}^4)=2.1$ ), 6.63 (1H,  $\text{H}^3$ , дд,  $J(\text{H}^4\text{-H}^3)=8.3$ ,  $J(\text{H}^5\text{-H}^3)=0.8$ ,  $J(\text{H}^6\text{-H}^3)=0.8$ ), 3.82-3.79 (4H, м), 3.50-3.47 (4H, м). (ср [149]).



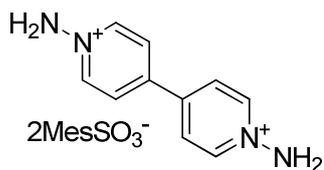
**2-Феноксипиридин.** Получен по методике [150]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.19 (1H, ддд, 5.1, 2.0, 0.8), 7.66 (1H, ддд, 9.2, 7.2, 2.1), 7.41-7.36 (2H, м), 7.18 (1H, тт, 7.5, 1.2), 7.14-7.11 (2H, м), 6.97 (1H, ддд, 7.3, 5.1, 0.8), 6.88 (1H, дд, 8.3, 0.8). (ср. [151]).



***N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиний димезитиленсульфонат 128a** [7]. К 2,2'-бипиридилу (312 мг, 2.00 ммоль) в хлористом метиле (1 мл) прибавляли при перемешивании раствор MSH (646 мг, 3.0 ммоль) в хлористом метиле (4 мл), предварительно осушенный ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). После двух часов перемешивания промежуточный продукт осаждали эфиром (10 мл). Растворитель над выпавшим маслом слили. Масло растворили в метаноле (2 мл) и прибавили при перемешивании раствор MSH (861 мг, 4.0 ммоль) в хлористом метиле (3 мл), также осушенный. После выдерживания в течение 2-х часов при комнатной температуре продукт осаждали эфиром (10 мл). Выпавшие кристаллы отфильтровали. Получили 681 мг бесцветных кристаллов. Выход 73%. Т. пл. 202.6-203.9 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.40 (2H, д, 6.3), 8.59 (2H, тд, 1.1, 7.9), 8.26-8.37 (4H, м), 8.30 (4H, с уш.,  $\text{NH}_2$ ), 6.74 (4H, с, Mes-H), 2.48 (12H, с, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (6H, с, Ar- $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ): 142.7, 142.0, 141.8, 139.4, 131.4, 136.3, 135.9, 130.3, 129.8, 22.6 (Ar-Me), 20.3 (Ar-Me). Найдено: C – 57.42%, H – 5.73%, N – 9.43%, S – 11.01%. Рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ : C – 57.32%, H – 5.84%, N – 9.55%, S – 10.93%.



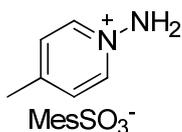
**4,4'-Диметил-*N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиний димезитиленсульфонат 128б.** Получен по литературной методике [7]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.99 (2H, д, 6.5), 8.20 (2H, д, 1.9), 8.13 (2H, дд, 1.9, 6.8), 8.00 (2H, с уш,  $\text{NH}_2$ ), 6.74 (4H, с, Mes-H), 2.63 (6H, с, py- $\text{CH}_3$ ) 2.48 (12H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (6H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ).



***N,N'*-Диамино-4,4'-бипиридиний димезитиленсульфонат 128в.** Получен по литературной методике [7]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.94 (4H, д, 6.7), 8.83 (4H, с, уш,  $\text{NH}_2$ ), 8.52 (4H, д, 6.8), 6.74 (4H, с, Mes-H), 2.48 (12H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (6H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ).



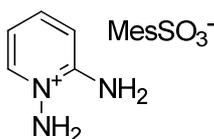
**2-Циано-*N*-аминопиридиний мезитиленсульфонат 128г.** Получен по литературной методике [119].



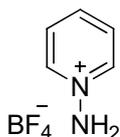
**4-Метил-*N*-аминопиридиный мезитиленсульфонат 154.** Получен по литературной методике [152].



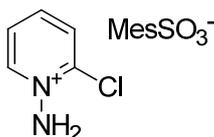
**4-Метокси-*N*-аминопиридиный мезитиленсульфонат 155.** Получен по литературной методике [153].



**2-Амино-*N*-аминопиридиный мезитиленсульфонат 136.** Получен по литературной методике [154].



***N*-аминопиридиный тетрафтороборат 152.** Получен аналогично литературной методике [155].



**2-Хлор-*N*-аминопиридиный мезитиленсульфонат 128e.** Получен по литературной методике [119].

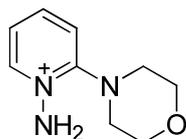


**2-Бром-*N*-аминопиридиний мезитиленсульфонат • 1/2 1,4-диоксан 128д.** Раствор MSH (1.5 ммоль, 323 мг) в хлористом метиле (3 мл) осушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и прибавили к перемешиваемому раствору 2-бромпиридина в хлористом метиле (1 мл). После двух часов добавили диоксан (4 мл) и затем осадил продукт эфиром. Продукт отделили фильтрацией и промыли эфиром. Получили 210 мг (50%) бесцветных кристаллов. Аналитический образец был получен переосаждением метанол/диоксан 1/1 – эфир. Т. пл. 110.3 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.99 (1H, дд, 1.5, 6.3), 8.42 (2H, с, уш,  $\text{NH}_2$ ), 8.41 (1H, дд, 1.5, 8.1), 8.15 (1H, ддд, 1.5, 7.8, 8.1), 7.99 (1H, ддд, 1.5, 6.3, 7.8), 6.76 (2H, с, Mes-H), 3.56 (4H, с, диоксан), 2.49 (6H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (3H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ): 20.3 (Mes- $\text{CH}_3$ ), 22.7 (Mes- $\text{CH}_3$ ), 66.4 (диоксан), 127.0, 129.9, 133.4, 133.5, 135.9, 136.5, 140.8, 141.6, 142.4. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428, 3321, 3210, 3117, 3080, 3019, 2849, 2743, 2695, 1705, 1642, 1603, 1563, 1493, 1445, 1406, 1374, 1293, 1187, 1094, 1023, 847, 791, 681, 612, 583, 550, 444. Найдено: С – 46.18%, Н – 5.09%, N – 6.86%, S – 7.95%. Рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ : С – 46.05%, Н – 5.07%, N – 6.71%, S – 7.68%.



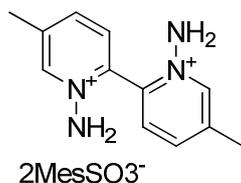
**2-Фенокси-*N*-аминопиридиний мезитиленсульфонат 128ж.** Раствор MSH (1.5 ммоль, 323 мг) в хлористом метиле (3 мл) осушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и прилили к перемешиваемому раствору 2-феноксипиридина (1.00 ммоль) в хлористом метиле (1 мл). Через 2 часа продукт осадил эфиром (10 мл). Отделили фильтрацией и тщательно промыли эфиром. Получено 210 мг (54

%) бесцветных кристаллов. Аналитический образец получен переосаждением из смеси метанол-эфир. Т. пл. 151.3 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.70 (1H, дд, 1.5, 6.6), 8.14 (1H, ддд, 1.7, 7.6, 8.7), 8.09 (2H, с, уш,  $\text{NH}_2$ ), 7.64-7.58 (3H, м), 7.50-7.43 (3H, м), 7.16 (1H, ддд, 1.1, 8.7), 6.74 (2H, с, Mes-H), 2.48 (6H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (3H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ): 154.8, 152.6, 142.9, 143.7, 138.7, 136.2, 135.9, 131.0, 129.9, 127.7, 120.8, 120.3, 113.1, 113.1, 22.8 (Mes- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (Mes- $\text{CH}_3$ ). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443, 3281, 3131, 3059, 2970, 2932, 1640, 1607, 1574, 1487, 1457, 1406, 1320, 1270, 1190, 1090, 1017, 893, 851, 791, 753, 681, 583, 550. Найдено: С – 62.16%, Н – 5.74%, N – 7.25%, S – 8.30%. Рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : С – 62.13%, Н – 5.63%, N – 7.25%, S – 8.32%.



### 2-(*N'*-морфолин)-*N*-аминопиридиний мезитиленсульфонат 128з.

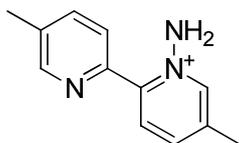
Синтезировано по методике аналогичной для 2-фенокси-*N*-аминопиридиния мезитиленсульфоната. Получено 261 мг (69 %) бесцветных кристаллов. Аналитический образец получен переосаждением из смеси метанол-эфир. Т. пл. 138.9-140.2 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.70 (1H, ддд, 0.7, 1.9, 4.7), 8.29 (1H, ддд, 1.9, 7.5, 8.5), 8.14 (1H, дт, 0.7, 8.5), 7.76 (1H, ддд, 0.7, 4.7, 7.5), 6.74 (2H, с, Mes-H), 6.54 (2H, с, уш,  $\text{NH}_2$ ), 4.30-4.19 (4H, м), 3.96-3.81 (4H, м), 2.48 (6H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ), 2.17 (3H, с, Mes- $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ): 159.0, 148.9, 143.2, 141.7, 136.5, 136.2, 130.2, 127.1, 115.8, 62.3, 61.1, 23.1 (Mes- $\text{CH}_3$ ), 20.6 (Mes- $\text{CH}_3$ ). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3237, 3125, 3046, 2974, 2936, 2884, 1647, 1597, 1572, 1437, 1402, 1298, 1265, 1211, 1173, 1125, 1088, 1013, 914, 884, 849, 776, 735, 681, 581, 548, 502, 407. Найдено: С – 56.75%, Н – 6.57%, N – 11.04%, S – 8.44%. Рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : С – 56.97%, Н – 6.64%, N – 11.07%, S – 8.45%.



**5,5'-Диметил-*N,N'*-диамино-2,2'-бипиридиний димезитиленсульфонат**

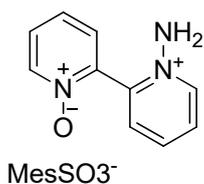
**130.** К раствору 5,5'-диметил-2,2'-бипиридилу (368 мг, 2.00 ммоль) в хлористого метилена (1 мл) прибавляли раствор MSH (646 мг, 3.0 ммоль) в хлористом метилена (4 мл), предварительно осушенный (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 5 мин). После выдерживания в течении 2-х часов продукт осаждали эфиром (10 мл). Раствор над выпавшими за ночь кристаллами слили. Кристаллы растворяли в метаноле (2 мл) и прибавили раствор MSH (861 мг, 4.0 ммоль) в хлористом метилена (3 мл) также предварительно осушенный. После выдерживания в течении 2-х часов аккуратно осаждали продукт гексаном, давая выпадающему над кристаллами маслу кристаллизоваться при охлаждении (-19°C). Выпавший осадок отфильтровали, после чего его переосаждали в системе метанол - гексан. Получили 580 мг (47%) бесцветных кристаллов. Т. пл. 219-222 °C\*. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, J<sub>HH</sub>, Гц): 8.97 (2H, с), 8.44 (2H, д, 8.1), 8.21 (2H, д, 8.1), 8.19 (4H, с, уш, NH<sub>2</sub>), 6.75 (4H, с, Mes-H), 3.17 (6H, с, ру-CH<sub>3</sub>), 2.48 (12H, с, Mes-CH<sub>3</sub>), 2.17 (6H, с, Mes-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>): 142.7, 142.4, 142.1, 141.5, 137.5, 136.9, 136.3, 130.9, 130.3, 23.1, 20.7, 18.3. ИК (см<sup>-1</sup>): 3346, 3213, 3063, 2933, 1668, 1603, 1566, 1510, 1454, 1408, 1379, 1217, 1173, 1086, 1012, 910, 849, 679, 580, 548, 463. Найдено: С – 56.83%, Н – 6.45%, N – 8.86%. Рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O: С – 56.94%, Н – 6.37%, N – 8.85%.

\*Интервал плавления определен на столике Кофлера без калировки.

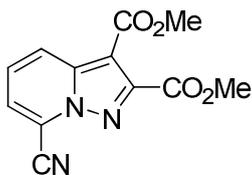
MesSO<sub>3</sub><sup>-</sup>

### 5-Метил-2-(5'-метилпиридил-2'-)-N-аминопиридиний

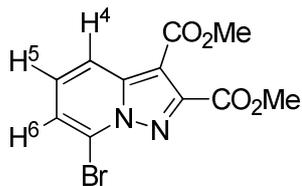
**мезитиленсульфонат 131.** К раствору 5,5'-диметил-2,2'-бипиридилу (368 мг, 2.00 ммоль) в растворе хлористого метилена (1 мл) прибавляли раствор MSH (646 мг, 3.0 ммоль) в хлористом метилене (3 мл), предварительно осушенный (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 5 мин). После выдерживания в течение 2-х часов при комнатной температуре разбавляли эфиром (10 мл), после чего охлаждали (-19°C). Выпавший осадок отделяли фильтрацией, промыли гексаном. Получено 672 мг бесцветных кристаллов. Выход 81%. Т. пл. 72.5-75.8 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, J<sub>HH</sub>, Гц): 8.88 (2H, с, уш, NH<sub>2</sub>), 8.84 (1H, с), 8.76 (1H, с), 8.32-8.25 (2H, м), 8.09-8.04 (2H, м), 6.73 (2H, с), 3.22 (3H, с), 2.54 (6H, с), 2.50 (3H, с), 2.21 (3H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>): 149.9, 146.4, 143.3, 143.2, 142.8, 141.3, 139.9, 139.1, 138.8, 136.7, 136.6, 136.3, 129.2, 126.1, 23.2, 20.7, 18.4, 18.1. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 3444, 3240, 3138, 3091, 3043, 2980, 2933, 2742, 1635, 1603, 1568, 1539, 1481, 1446, 1381, 1221, 1171, 1086, 1013, 901, 829, 717, 679, 579, 550. Найдено: С – 60.10%, Н – 6.42%, N – 9.97%, S – 7.32%. Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S\*H<sub>2</sub>O: С – 60.41%, Н – 6.52%, N – 10.06%, S – 7.68%.



**Мезитиленсульфонат *N'*-амино-2,2'-бипиридиния-*N*-оксида 132.** К раствору *N*-оксиду-2,2'-бипиридила (344 мг, 2.00 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) прибавили при перемешивании раствор MSH (861 мг, 4.0 ммоль) в хлористом метиле (3 мл). Через 2 часа выдерживания при комнатной температуре осаждали эфиром (10 мл). Выпавший осадок отделяли фильтрацией: полученные 656 мг вещества переосаждали в системе метанол-эфир с охлаждением (-19 °С). Выпавшие кристаллы отделяли фильтрацией, получили 365 мг желтого порошка. Выход 47%. Т. пл. = 196.0-197.4 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, J<sub>HH</sub>, Гц): 9.10 (1H, дд, 6.4, 0.7), 8.66 (1H, д, 6.4), 8.48 (1H, тд, 7.8, 1.2), 8.45 (2H, с, уш, NH<sub>2</sub>), 8.29 (1H, дд, 8.0, 1.6), 8.20 (1H, ддд, 7.8, 6.5, 1.8), 7.94 (1H, дд, 7.8, 2.1), 7.84 (1H, ддд, 7.8, 6.5, 2.1), 7.75 (1H, тд, 7.8, 1.1), 6.74 (2H, с, Mes-H), 3.57 (4H, с), 2.49 (6H, с, Mes-CH<sub>3</sub>), 2.16 (3H, с, Mes-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>): 142.8, 142.1, 141.1, 140.7, 140.5, 140.0, 136.2, 135.9, 131.1, 130.0, 129.8, 129.3, 128.9, 127.8, 22.8 (Mes-CH<sub>3</sub>), 20.3 (Mes-CH<sub>3</sub>). ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 3435, 3273, 3207, 3165, 3107, 3074, 2968, 2931, 1622, 1564, 1510, 1483, 1452, 1423, 1377, 1215, 1186, 1118, 1088, 1014, 958, 935, 844, 800, 765, 719, 682, 640, 580, 549, 480, 438. Найдено: С – 58.62%, Н – 5.42%, N – 10.96%, S – 8.01%. Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: С – 58.90%, Н – 5.46%, N – 10.85%, S – 8.28%.

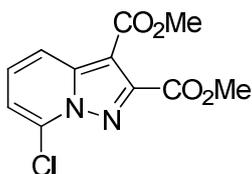


**2,3-Диметоксикарбонил-7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин 133а.** Раствор 2,3-Диметоксикарбонил-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридина **133б** (157 мг, 0.50 ммоль) и CuCN (895 мг, 10 ммоль) в пиридине (15 мл) кипятили с обратным холодильником 6 часов. После охлаждения выпал осадок, который отделили фильтрацией. Фильтрат упарили, остаток тщательно промыли хлороформом. Раствор в хлорофоре пропустили через слой окиси алюминия. Упаривание привело к 92 мг смеси, которая содержала 20% исходного 2,3-диметоксикарбонил-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридина. Очистку продукта осуществили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – хлороформ. Получили 71 мг (55 %) бесцветных кристаллов. Аналитический образец получили переосаждением из хлороформа-гексана и последующей сублимацией. Т. пл. 159.0-160.0 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.42 (1H, дд, 1.2 Hz, 9.1), 7.58 (1H, дд, 1.2 Hz, 7.1), 7.51 (1H, дд, 7.1 Hz, 9.1), 4.02 (3H, с, OMe), 3.92 (3H, с, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 162.2, 161.4, 147.8, 140.6, 126.0, 124.2, 123.2, 113.7, 110.7, 104.4, 52.9 (OMe), 51.7 (OMe). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3237, 3125, 3046, 2974, 2936, 2884, 1647, 1597, 1572, 1437, 1402, 1298, 1265, 1211, 1173, 1125, 1088, 1013, 914, 884, 849, 776, 735, 681, 581, 548, 502, 407. Найдено: С – 55.48%, Н – 3.48%, N – 16.30%. Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ : С – 55.60%, Н – 3.50%, N – 16.21%. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 259.0584,  $m/z$  (вычислено) = 259.0588, формула  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ .



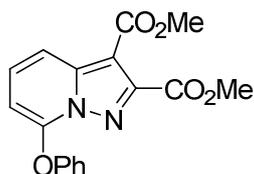
**2,3-Диметоксикарбонил-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин 1336.**

Безводный поташ (690 мг, 5.0 ммоль) добавили к перемешиваемому раствору 2-бром-*N*-аминопиридиновой соли **128д** (417 мг, 1.00 ммоль) и ДМАД (142 мг, 1.0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Через 10 минут к смеси добавили хлоранил (245 мг, 1.0 ммоль) и полученная смесь выдерживалась 24 часа. Осадок после упаривания промыли хлороформом. Раствор в хлороформе пропустили через слой окиси алюминия. Элюент упарили и продукт переосадили их хлороформа-гексана. Получили 116 мг (37 %) бесцветных кристаллов. Аналитический образец получен дальнейшим переосаждением из хлороформа-гексана. Т. пл. 124.2-124.2 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.19 (1H, H<sup>4</sup>,  $J(\text{H}^4\text{-H}^5) = 6.9$  Hz,  $J(\text{H}^4\text{-H}^6) = 2.2$  Hz), 7.33 (1H, H<sup>6</sup>,  $J(\text{H}^4\text{-H}^6) = 2.2$  Hz,  $J(\text{H}^5\text{-H}^6) = 7.3$  Hz), 7.32 (1H, H<sup>5</sup>,  $J(\text{H}^4\text{-H}^5) = 6.9$  Hz,  $J(\text{H}^5\text{-H}^6) = 7.3$  Hz), 4.01 (3H, с), 3.91 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 163.2, 162.4, 147.5, 142.7, 128.2, 119.8, 119.4, 118.7, 104.1, 53.2, 51.9. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 3034, 2957, 1748, 1709, 1620, 1514, 1443, 1391, 1341, 1256, 1227, 1177, 1088, 1001, 967, 934, 855, 793, 720, 558. Найдено: С – 42.40%, Н – 2.64%, N – 8.60%. Рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$ : С – 42.20%, Н – 2.90%, N – 8.95%. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 311.9736,  $m/z$  (вычислено) = 311.9740, формула  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$ .



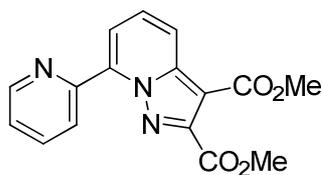
**2,3-Диметоксикарбонил-7-хлорпирозоло[1,5-а]пиридин 133в.**

Безводный поташ (690 мг, 5.0 ммоль) добавили к перемешиваемому раствору 2-хлор- *N*-аминопиридиниевой соли **128е** (306 мг, 0.93 ммоль) и ДМАД (142 мг, 1.0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Через 10 минут к смеси добавили хлоранил (245 мг, 1.0 ммоль) и полученная смесь выдерживалась 24 часа. Осадок после упаривания промыли хлороформом. Раствор пропустили через тонкий слой окиси алюминия. Элюент упарили и продукт переосадили их хлороформа-гексана. Получили 120 мг (48 %) бесцветных кристаллов. Аналитический образец получен перекристаллизацией из гексана. Т. пл. 116.0-117.0 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.15 (1H, дд, 1.2, 9.0), 7.41 (1H, дд, 7.3, 8.9), 7.16 (1H, дд, 1.2, 7.4), 4.02 (3H, с, OMe), 3.91 (3H, с, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 163.0, 162.2, 147.5, 142.8, 130.9, 128.1, 118.0, 115.1, 103.8, 53.0 (OMe), 51.8 (OMe). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3096, 3034, 2957, 1748, 1711, 1628, 1512, 1445, 1393, 1345, 1258, 1231, 1187, 1094, 1015, 968, 857, 797, 722, 565. Найдено: С – 49.02%, Н – 3.07%, N – 10.53%. Рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$ : С – 49.17%, Н – 3.38%, N – 10.42%. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 268.0242,  $m/z$  (вычислено) = 268.0245, формула  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$ .



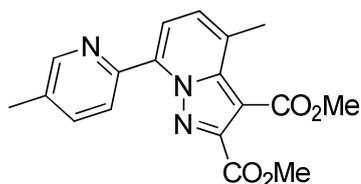
### 2,3-Диметоксикарбонил-7-феноксипиразоло[1,5-а]пиридин 133д.

Третбутилат калия (45 мг, 0.40 ммоль) добавили к перемешивающемуся раствору 2-фенокси-*N*-аминопиридиниевой соли **128ж** (77 мг, 0.20 ммоль) и ДМАД (32 мг, 0.22 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Через 10 минут к смеси добавили хлоранил (245 мг, 1.0 ммоль), и смесь выдерживалась 24 часа. Осадок после упаривания промыли хлороформом. Элюент упарили и полученное вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюент хлороформом). Получили 26 мг (39 %) бесцветных кристаллов. Аналитический образец получили перекристаллизацией из гексана. Т. пл. 85.6-87.7 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 7.85 (1H, дд, 1.0, 8.9), 7.51-7.23 (6H, м), 6.18 (1H, дд, 0.9, 7.7), 4.03 (3H, с, OMe), 3.94 (3H, с, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 163.3, 162.5, 152.9, 150.8, 147.9, 143.1, 130.3, 129.5, 126.4, 120.8, 112.3, 102.5, 96.2, 52.9 (OMe), 51.6 (OMe). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3456, 3401, 3065, 3001, 2955, 2851, 1740, 1703, 1638, 1547, 1516, 1487, 1447, 1343, 1281, 1227, 1187, 1150, 1111, 1052, 965, 922, 886, 861, 780, 743, 697, 662, 614, 488. Найдено: C – 62.37%, H – 4.11%, N – 8.57%. Рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ : C – 62.57%, H – 4.32%, N – 8.59%. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 326.0896,  $m/z$  (вычислено) = 326.0897, формула  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ .



**7-(2-Пиридил)-2,3-диметоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиридин 150.**

К раствору 2,2'-бипиридила (31 мг, 0.20 ммоль) в хлористом метиле (1 мл) добавили раствор MSH (65 мг, 0.3 ммоль) в хлористом метиле (1 мл) при перемешивании. Реакционную смесь выдерживали пол часа, после чего разбавили эфиром (10 мл). Отделившееся при охлаждении масло (-19 °С) отделили декантацией. Масло тщательно высушили в вакууме, после чего растворили в ацетонитриле (3 мл). Раствор перемешивали с  $K_2CO_3$  (138 мг, 1.0 ммоль) пять минут, после чего добавили ДМАД (28 мг, 0.20 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Через час к смеси добавили хлоранил (37 мг, 0.15 ммоль) и смесь оставили на ночь. Растворитель упарили, остаток растворили в хлороформе. Раствор пропустили через слой окиси алюминия. Упаривание элюента привело к 43 мг сырого продукта, который далее очищали переосаждением из смеси толуол-гексан. Получили 30 мг (48 %) бесцветных кристаллов. Т. пл. = 114.8-115.5 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $J_{HH}$ , Гц): 8.74 (1H, ддд, 4.7, 1.7, 0.9), 8.68 (1H, дт, 8.1, 0.9), 8.25 (1H, дд, 8.9, 1.4), 7.87 (1H, ддд, 8.0, 7.6, 1.8), 7.80 (1H, дд, 8.9, 1.4), 7.59 (1H, дд, 8.8, 7.3), 7.83 (1H, ддд, 7.7, 4.9, 1.1), 3.99 (3H, с, OMe), 3.92 (3H, с, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ): 51.5 (OMe), 52.8 (OMe), 116.8, 119.3, 124.2, 125.2, 128.1, 136.4, 136.4, 139.1, 142.1, 147.0, 149.1, 149.5, 162.4, 163.7. ИК (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3051, 2999, 2953, 1738, 1703, 1628, 1572, 1518, 1435, 1383, 1354, 1261, 1225, 1161, 1128, 1080, 1005, 941, 860, 789, 729, 621, 583. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 311.0899,  $m/z$  (вычислено) = 311.0901, формула  $C_{16}H_{13}N_3O_4$ .



**7-(5'-Метилпиридил-2'-)-2,3-диметоксикарбонил-4-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин.**

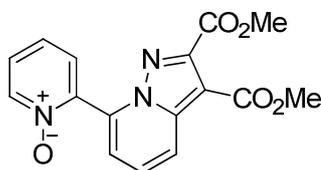
Соль **131** (80 мг, 0.20 ммоль) растворили в ацетонитриле (3 мл). К раствору при перемешивании добавили  $K_2CO_3$  (138 мг, 1.0 ммоль). Через пять минут добавили раствор ДМАД (28 мг, 0.20 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Через час прибавили хлоранил (25 мг, 0.10 ммоль) и смесь оставили на ночь. Растворитель упарили, остаток растворили в хлороформе. Раствор пропустили через слой окиси алюминия. Упаривание элюента привело к 62 мг сырого продукта, переосаждение из толуола-гексана дало 47 мг (69%) желтоватых кристаллов. Т. пл. = 150.2 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $J_{HH}$ , Гц): 8.61-8.47 (2H, м), 7.63 (1H, ддд, 8.1, 2.3, 0.7), 7.58 (1H, д, 7.3), 7.20 (1H, д, 5.9), 3.95 (3H, с, OMe), 3.94 (3H, с, OMe), 2.58 (3H, с), 2.39 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ): 18.3, 19.0, 52.4 (OMe), 52.5 (OMe), 106.9, 116.4, 124.4, 126.8, 129.2, 133.9, 136.9, 137.0, 140.5, 143.1, 146.9, 149.9, 162.7, 164.8. ИК (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3435, 2992, 2953, 1734, 1634, 1532, 1449, 1377, 1347, 1310, 1269, 1219, 1171, 1084, 1030, 990, 965, 943, 915, 826, 793. Найдено: С – 63.39%, Н – 4.95%, N – 12.18%. Рассчитано для  $C_{17}H_{14}N_2O_5$ : С – 63.71%, Н – 5.05%, N – 12.38%. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 339.1216,  $m/z$  (вычислено) = 339.1214, формула  $C_{18}H_{17}N_3O_4$ .

**Общая метод для изучения селективности реакции 2-замещенных *N*-иминов пиридинов и ДМАД методом ПМР (Общий метод А).**

Безводный карбонат калия (1.0 ммоль, 138 мг) добавили к перемешивающейся смеси пиридиниевой соли (0.20 ммоль) и ДМАД (0.22 моль, 32 мг) в изучаемом растворителе (5 мл). Смесь выдерживали 24 часа и растворитель удалили упариванием (ДМСО был удален отдуванием током сжатого воздуха). Остаток тщательно промывали хлороформом и полученный раствор пропускали через слой окиси алюминия. Элюент упарили. Полученное масло растворяли в  $\text{CDCl}_3$  и записывали спектр ПМР, с использованием  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  в качестве внутреннего стандарта.

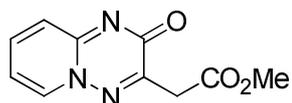
2-Феноксипиридин образовывался в реакции 2-фенокси-*N*-аминопиридиния мезитиленсульфоната **128ж** и ДМАД:

Растворитель	Выход (%)
толуол	8
ацетонитрил	19
ДМФ	15
ДМСО	19



**2-(2',3'-диметоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиридинил-7')пиридин-*N*-оксид 151.** Соединение выделено из реакционной смеси соли **132** и ДМАД в ДМСО (Общий метод А) колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1:1). Целевое вещество было смыто вместе с бипиридилом (10% от основного вещества) этанолом. Раствор в хлороформе промыли

разбавленным раствором соляной кислоты. Получили 24 мг (37 %). Т. пл. = 215.1-217.1 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.33 (1H, д, 5.8), 8.27 (1H, д, 8.9), 7.60 (1H, д, 7.4), 7.52 (1H, дд, 8.8, 7.1), 7.42-7.29 (3H, м), 3.91 (3H, с, OMe), 3.89 (3H, с, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 51.6 (OMe), 52.8 (OMe), 102.9, 117.6, 120.9, 125.2, 126.9, 127.3, 128.7, 132.8, 140.2, 141.4, 141.9, 147.4, 162.4, 163.5. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 3105, 3066, 3024, 2951, 2924, 2852, 1741, 1695, 1639, 1610, 1558, 1525, 1491, 1439, 1383, 1350, 1317, 1263, 1215, 1174, 1138, 1107, 1072, 1001, 939, 848, 806, 771, 740, 561, 492 826, 793. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 327.0847,  $m/z$  (вычислено) = 327.0850, формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ .

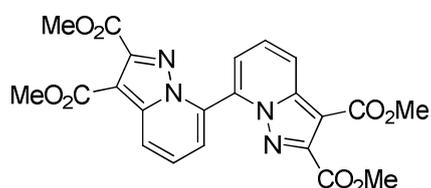


**Метил 2-(2-оксо-2H-пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил-3)ацетат 137.**

Вещество было выделено из реакционной смеси (общий метод А,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) посредством хроматографии на окиси алюминия, элюент  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (100:1). Выход 58%. Т. пл. = 176-178°C\*. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.06 (1H, ддд, 0.7, 1.6, 7.0), 7.65 (1H, дд, 1.6, 6.9, 9.0), 7.28 (1H, ддд, 0.7, 1.6, 9.0), 6.92 (1H, тд, 1.6, 6.9), 3.82 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (3H, с, Me). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 168.6, 160.1, 154.8, 152.4, 137.8, 136.5, 124.4, 113.7, 52.6, 37.3. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3483, 3439, 3118, 3057, 2954, 1747, 1619, 1540, 1492, 1440, 1396, 1299, 1253, 1172, 1131, 1016, 840, 815, 782, 628, 518, 483, 422. Найдено: C – 54.85%, H – 4.06%, N – 19.22%. Рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ : C – 54.79%, H – 4.14%, N – 19.17%. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 219.0642,  $m/z$  (вычислено) = 219.0644, формула  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ .

\*Интервал плавления определен на столике Кофлера без калировки.

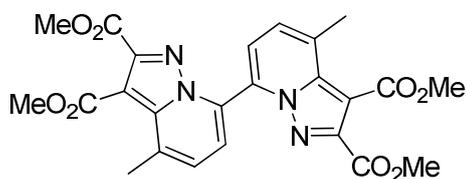
**Общий метод стадийного получения 7,7'-биспиразоло[1,5-а]пиридинов (Общий метод Б) на примере получения 143а.** Раствор 2,2-бипиридила (1.0 ммоль) и MSH (1.5 ммоль) в хлористом метиле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течении 2.5 часов. Разбавили реакционную смесь эфиром (10 мл). Получившийся осадок отделили декантацией и растворили в ацетонитриле (3 мл). К раствору ацетонитрила добавили поташ (5.0 ммоль) и затем, через 5 минут, ДМАД (1.0 ммоль). Через 4 часа добавили хлоранил (0.5 ммоль) и оставили смесь на ночь. Растворитель упарили. Осадок тщательно промыли хлороформом и полученный раствор пропустили через слой окиси алюминия. Продукт, полученный после упаривания элюента растворили в метаноле (1 мл) и добавили при перемешивании раствор MSH (1.5 ммоль) в хлористом метиле (3 мл). Смесь перемешивали 3 часа, после чего разбавили эфиром (10 мл) и гексаном (5 мл). Выпавшее масло отделили декантацией и высушили под вакуумом. Продукт растворили в ацетонитриле (3 мл) и при перемешивании добавили к нему поташ (5.0 ммоль) при перемешивании. Через 5 мин добавили ДМАД (1.0 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Через полтора часа перемешивания добавили хлоранил (0.5 ммоль), после чего оставили смесь на ночь. Растворитель упарили, остаток очищали хроматографией на окиси алюминия (элюент  $\text{CHCl}_3$ ).



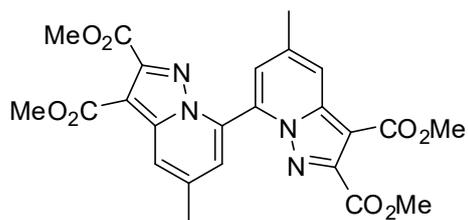
**2,2',3,3'-Тетраметоксикарбонил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиридин 143а.**

Выход 49%. Аналитический образец получен перекристаллизацией из толуола. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 264.4-265.1 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.35 (2H, дд, 1.3, 8.8), 7.58 (2H, дд, 7.1, 8.8), 7.46 (2H, дд, 1.3,

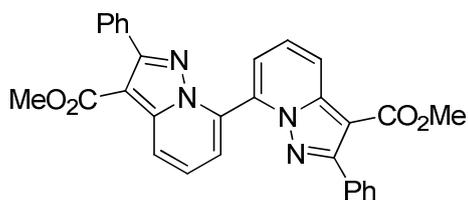
7.1), 3.92 (6H, с, OMe), 3.90 (6H, с, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 164.6, 163.5, 148.5, 142.8, 133.1, 128.4, 122.3, 119.3, 104.1, 53.9 (OMe), 52.8 (OMe). МСВР:  $m/z$  (найдено) = 466.1108,  $m/z$  (вычислено) = 466.1119, формула  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$ . ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3097, 2993, 2953, 1747, 1699, 1630, 1568, 1520, 1443, 1389, 1348, 1277, 1215, 1080, 999, 945, 922, 856, 806, 737. Найдено: С – 56.64%, Н – 3.95%, N – 11.94%. Рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$ : С – 56.64%, Н – 3.89%, N – 12.01%.



**4,4'-Диметил-2,2',3,3'-тетраметоксикарбонил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиридин 143в.** Получен по общему методу Б, из 5,5'-диметил-2,2'-бипиридила и ДМАД. Выход 44%. Аналитический образец получен переосаждением из хлороформа/гексана. Бесцветные кристаллы Т. пл. 251.6-251.7 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 7.25 (2H, дд, 7.1, 0.8), 7.19 (2H, дд, 7.1, 0.8), 3.93 (6H, с, OMe), 3.85 (6H, с, OMe), 2.63 (6H, д, 0.8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 164.5, 162.7, 144.0, 140.0, 131.3, 130.1, 126.0, 117.9, 107.2, 52.4 (OMe), 52.4 (OMe), 19.3. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 2991, 2953, 1734, 1633, 1531, 1448, 1377, 1346, 1309, 1269, 1219, 1171, 1084, 1030, 989, 964, 943, 914, 825, 793. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 494.1436,  $m/z$  (вычислено) = 494.1432, формула  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ .

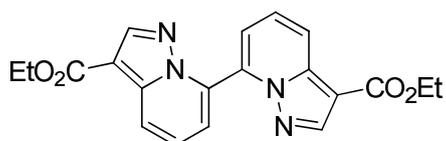


**5,5'-Диметил-2,2',3,3'-тетраметоксикарбонил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиридин 1436** [7]. Получен по общему методу Б, из 4,4'-диметил-2,2'-бипиридила и ДМАД. Выход 41%. Аналитический образец получен перекристаллизацией из толуола. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 312.2-312.6 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.08 (2H, дд, 1.8, 0.5), 7.20 (2H, д, 1.8), 3.89 (6H, с, OMe), 3.90 (6H, с, OMe), 2.52 (6H, д, 0.5, Ar-Me). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 162.9, 161.8, 146.8, 141.0, 138.1, 130.6, 119.8, 118.9, 100.9, 52.0 (OMe), 50.8 (OMe), 20.7 (Ar-Me). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 3080, 2993, 2953, 2924, 2852, 1743, 1695, 1649, 1572, 1521, 1493, 1444, 1352, 1221, 1155, 1113, 1076, 1034, 947, 854, 825, 787, 752, 665. МСВР:  $m/z$  (найдено) = 494.1428,  $m/z$  (вычислено) = 494.1432, формула  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ . Найдено: С – 58.28%, Н – 4.22%, N – 11.01%. Рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ : С – 58.30%, Н – 4.48%, N – 11.33%.



**3,3'-Диметоксикарбонил-2,2'-дифенил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиридин 146.** Получен по общему методу Б, из 2,2'-бипиридила и метилфенилпропиолата. Выход 54%. Аналитический образец получен перекристаллизацией из толуола. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 223.0 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 3.86 (6H, с, OMe), 7.30-7.35 (4H, м), 7.51 (2H, дд, 6.7, 8.9), 7.62-7.65 (2H, м), 8.39 (2H, дд, 1.2, 8.9). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(CDCl<sub>3</sub>): 51.2 (OMe), 101.2, 116.7, 121.3, 126.6, 127.7, 128.9, 130.1, 132.4, 132.8, 143.1, 156.4, 164.1. ИК (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3076, 3049, 3022, 2953, 2924, 2852, 1709, 1630, 1566, 1508, 1468, 1435, 1340, 1263, 1228, 1176, 1142, 1057, 970, 800, 773, 735, 700, 663. МСВР: m/z (найдено) = 502.1635, m/z (вычислено) = 502.1636, формула C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.



**3,3'-Диэтоксикарбонил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиридин 147.** Получен по общему методу Б, из 2,2'-бипиридила и этилпропиолата. Выход 16%. Аналитический образец получен перекристаллизацией из толуола. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 239.4 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, J<sub>HH</sub>, Гц): 8.37 (2H, дд, 1.3, 9.0), 8.32 (2H, с, C<sup>2</sup>-H), 7.54 (2H, дд, 7.0, 8.9), 7.26 (2H, дд, 1.3, 7.0), 4.38 (4H, кв, 7.1, O-CH<sub>2</sub>-Me), 1.39 (6H, т, 7.1, Me). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 163.2, 144.5, 141.1, 132.9, 126.5, 120.7, 116.3, 104.8, 60.0 (O-CH<sub>2</sub>-Me), 14.4 (Me). ИК (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3101, 2983, 2924, 2852, 1693, 1620, 1522, 1483, 1460, 1379, 1311, 1242, 1215, 1134, 1093, 1057, 966, 912, 791, 731, 505. МСВР: m/z (найдено) = 378.1320, m/z (вычислено) = 378.1323, формула C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Найдено: С – 63.23%, Н – 4.73%, N – 14.59%. Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С – 63.48%, Н – 4.79%, N – 14.81%.

### **Общий метод для изучения фрагментации остова 2,2'-бипиридила.**

К перемешивающемуся раствору бипиридиниевой соли (0.10 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили раствор ацетиленового соединения (0.24 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 1.0 ммоль). Смесь выдерживали при комнатной температуре 24 часа и затем упарили. Продукты из полученного осадка экстрагировали хлороформом в аппарате Сокслета.

Полученный раствор упарили (ДМСО был удален отдуванием током сжатого воздуха), остаток растворяли в  $\text{CDCl}_3$  и записывали спектр ПМР с использованием  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  как внутреннего стандарта.

### ***N*-аминирование 2-фторпиридина и последующее циклоприсоединение.**

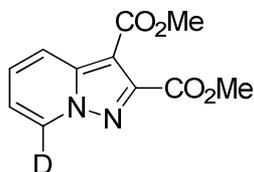
Раствор 2-фторпиридина (193 мг, 2.0 ммоль) и MSH (450 мг, 2.0 ммоль) в хлористом метиле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Продукт осаждали эфиром (10 мл) при  $-20^\circ\text{C}$ . Бесцветные кристаллы были отделены декантацией и быстро осушены в вакууме. Полученное вещество растворили в ацетонитриле (5 мл). При перемешивании добавили раствор ДМАД (70 мг, 0.50 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и затем  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (340 мг, 2.5 ммоль). Смесь оставили на ночь. Растворитель упарили. Остаток промыли хлороформом и полученный раствор пропустили через слой окиси алюминия. Элюент упарили и полученное масло изучали с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР с  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  и  $\text{PhCF}_3$  в качестве внутренних стандартов.

Выходы 2,3-диметоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиридина и 2,3-диметоксикарбонил-7-фторпиразоло[1,5-*a*]пиридина по ЯМР не более 1% считая на 2-фторпиридин. Присутствие этих соединений было подтверждено методом ХМС ( $\text{M}^+$  234, 252).

### **Общая методика для получения 7-дейтеропиразоло[1,5-*a*]пиридинов (Общий метод В).**

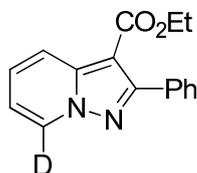
Раствор *N*-Аминопиридиний тетрафторбората (36 мг, 0.20 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 мг, 1.00 ммоль) в  $\text{D}_2\text{O}$  (0.83 моль, 1.5 мл) нагревали в течение 5 мин на водяной бане ( $80^\circ\text{C}$ ). После охлаждения смесь была упарена. Раствор ацетиленового соединения (0.20 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) смешали с полученным осадком. Смесь перемешивали 10 мин, после чего добавили

хлоранил (0.15 ммоль). Через час растворитель был упарен, полученный остаток тщательно промыт хлороформом. Раствор хлороформа пропускали через слой силикагеля и упаривали.



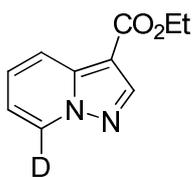
### 2,3-диметоксикарбонил-7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридин.

Выход 70%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.15 (1H, дд, 9.0, 1.4), 7.44 (1H, дд, 9.0, 6.9), 7.02 (1H, дд, 6.8, 1.2), 4.01 (3H, с, O-Me), 3.91 (3H, с, O-Me). Определение величины дейтерообмена проводили по остаточному сигналу: 8.43 мд. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 163.1, 162.5, 147.1, 141.3, 128.8 (t), 127.8, 119.8, 114.8, 102.6, 52.9 (O-Me), 51.6 (O-Me). МСВР:  $m/z$  (найдено) = 235.0697,  $m/z$  (вычислено) = 235.0698, формула  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{DN}_2\text{O}_4$ .



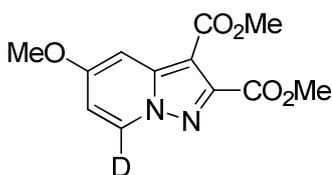
### 2-Этоксикарбонил-3-фенил-7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридин.

Получен по общему методу В из соли **152** и этилфенилпропиолата. Выход 87%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.19 (1H, дд, 9.0, 1.3), 7.79-7.75 (2H, м), 7.46-7.41 (3H, м), 7.38 (1H, дд, 9.0, 6.9), 6.92 (1H, дд, 7.0, 1.3), 4.30 (2H, кварт, 7.2, O-CH<sub>2</sub>-Me), 1.29 (3H, т, 7.2, Me). Определение величины дейтерообмена проводили по остаточному сигналу при 8.50 мд. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 163.6, 157.0, 142.7, 132.6, 130.0, 128.9, 127.8, 127.3, 119.8, 113.7, 100.8, 59.9 (O-CH<sub>2</sub>-Me), 14.3 (Me). МСВР:  $m/z$  (найдено) = 267.1113,  $m/z$  (вычислено) = 267.1113, формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{DN}_2\text{O}_2$ .



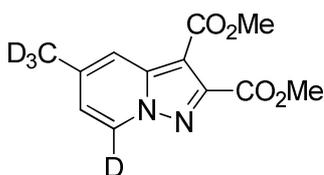
### 3-Этоксикарбонил-7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридин **152**.

Получен по общему методу В из соли **152** и этилпропиолата. Выход 63%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 8.39 (1H, с), 8.14 (1H, дд, 8.9, 1.4), 7.39 (1H, дд, 9.0, 6.9), 6.93 (1H, дд, 6.9, 0.9), 4.37 (2H, кварт, 7.2, O-CH<sub>2</sub>-Me), 1.40 (3H, т, 7.2, Me). Определение величины дейтерообмена по остаточному сигналу: 8.50 *мд*. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 163.3, 144.7, 140.7, 127.1, 128.9 (t), 118.9, 113.5, 103.8, 113.3, 59.8 (O-CH<sub>2</sub>-Me), 14.4 (Me). МСВР:  $m/z$  (найдено) = 191.0801,  $m/z$  (вычислено) = 191.0800, формула C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>DN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



### 2,3-диметоксикарбонил-5-метокси-7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридин **155**.

Получен по общему методу В из соли **155** и ДМАД. Получили темное масло, 12 мг (23%). Был получен согласно общей методике, но выдерживался 1 час вместо 5 минут. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 7.40 (1H, д, 2.8), 6.68 (1H, м), 3.99 (3H, с), 3.92 (3H, с), 3.86 (3H, с). Определение величины дейтерообмена проводили по остаточному сигналу при 8.29 *мд*.



### 2,3-диметоксикарбонил-5-CD<sub>3</sub>-7-D-пиразоло[1,5-*a*]пиридин.

4-Метил-*N*-аминопиридиний мезитиленсульфоната (61 мг, 0.20 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 1.00 ммоль) в D<sub>2</sub>O (0.83 моль, 1.5 мл) нагревались в течение 5

мин на водяной бане (80°C). После охлаждения раствор был упарен. К остатку добавили новую порцию D<sub>2</sub>O (0.83 моль, 1.5 мл) и раствор опять нагревали на водяной бане в течение 5 мин (80°C). После охлаждения смесь была упарена. Раствор ацетиленового соединения (0.20 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) смешали с полученным осадком. Смесь перемешивали 10 мин, после чего добавили хлоранил (0.20 ммоль). Через час растворитель был упарен, полученный остаток тщательно промыт хлороформом. Раствор хлороформа пропускали через слой силикагеля. Упаривание привело к 17 мг продукта (34%). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, J<sub>HH</sub>, Гц): 7.93 (1H, д, 1.9), 6.85 (1H, д, 1.9), 4.02 (3H, с), 3.91(3H, с). Определение величины дейтерообмена проводили по остаточным сигналам при 8.36 мд (D<sup>7</sup>) и 2.42 мд. для CD<sub>3</sub>. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 163.5, 162.9, 147.6, 141.8, 139.6, 128.0 (t), 118.4, 117.7, 101.7, 53.0, 51.7. МСВР: m/z (найденно) = 252.1042, m/z (вычислено) = 252.1043, формула C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>D<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

**Изучение интермедиатов реакции N-имина пиридина и этилпропиолата.** N-Аминопиридиния тетрафтороборат (36 мг, 0.20 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 1.00 ммоль) смочили несколькими каплями воды и растирали шпателем. Смесь приобрела синюю окраску. Далее, смесь взбалтывалась с CDCl<sub>3</sub> в течение 5 мин, после чего раствор под аргоном фильтровался в ЯМР ампулу, куда ранее поместили этилпропионат (0.20 ммоль). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H полученной смеси: (CDCl<sub>3</sub>, J<sub>HH</sub>, Гц): 6.88 (1H, д, 7.3), 6.57 (1H, т, 1.0), 6.02 (1H, ддд, 8.9, 5.7, 2.5), 5.34 (1H, дд, 9.4, 0.8), 5.06 (1H, т, 6.7), 4.61 (1H, дм, 15.4), 3.90 (1H, дд, 15.2, 1.8), 4.25 (2H, кварт, 7.2), 1.31 (3H, т, 7.2).

**Изучение интермедиатов реакции дейтерированного N-имина пиридина и этилпропиолата.** N-Аминопиридиния тетрафтороборат (36 мг, 0.20 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 1.00 ммоль) в D<sub>2</sub>O (0.83 моль, 1.5 мл) нагревали в течение 5 мин на водяной бане (80°C). После охлаждения смесь была

упарена. Осадок взбалтывался с  $\text{CDCl}_3$  в течение 5 мин, после чего раствор под аргоном фильтровался в ЯМР ампулу, куда ранее поместили этилпропионат (0.20 ммоль). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полученной смеси: ( $\text{CDCl}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$ , Гц): 6.57 (1H, т, 1.0), 6.02 (1H, ддд, 8.9, 5.7, 2.5), 5.34 (1H, дд, 9.4, 0.8), 5.06 (1H, т, 6.7), 4.25 (2H, кварт, 7.2), 1.31 (3H, т, 7.2).

## ВЫВОДЫ

1. Методом РСА изучены структуры мезитиленсульфонатов 2-Х-*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  $\pi$ -системой кольца. Рассчитанный параметр НОМА<sub>d</sub> указывает на высокую степень ароматичности *N*-аминопиридиниевых катионов. Геометрия *N*-аминопиридиниевых катионов хорошо предсказывается квантово-химическими методами DFT.

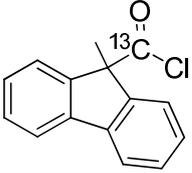
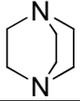
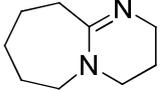
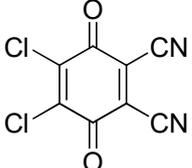
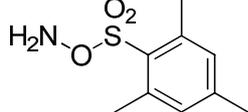
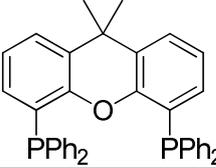
2. Впервые показано протекание ипсо N-C<sup>2</sup>-циклоприсоединения в реакции ацетиленов с 2-Х-пиридиний-*N*-имидами (X = CN, Br, Cl, OPh) с уходом заместителя X. Установлено, что увеличение полярности растворителя обычно приводит к увеличению содержания незамещенного продукта. Ряд 7-Х пиразоло[1,5-*a*]пиридинов (X = Br, Cl, OPh) получен препаративно с умеренными выходами из соответствующих *N*-аминопиридиниевых солей.

3. Расчет методом B3LYP/6-31+G(d) предсказывает ранние переходные состояния в реакции 2-Х-пиридиний-*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'-бипиридиний-*N,N'*-дииминов с ацетиленами сопровождается частичным расщеплением связи C<sub>py</sub>-C'<sub>py</sub>. Растворитель, количество основания и метильные заместители в пиридиновом кольце слабо влияют на селективность реакции. Предполагаемый механизм реакции согласуется с результатами квантово-химических расчетов.

5. Разработан способ селективного введения дейтерия в положение 7 пиразоло[1,5-*a*]пиридинов. Показано, что метод применим для получения некоторых 5-*X*-пиразоло[1,5-*a*]пиридинов ( $X = CD_3, OMe$ ). На основе данных ЯМР и квантово-химических расчетов предложено объяснение образования 2,7-дидейтеро-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиридина.

## Список сокращений

cod	1,5-циклооктадиен
$^{13}\text{COgen}$	
Cyhx	Циклогексил
DABCO	
ДБУ	
DDQ	
ДМАД	$\text{MeO}_2\text{C} \equiv \text{CO}_2\text{Me}$
ДМСО	Диметилсульфоксид
DME	1,2-Диметоксиэтан
f.v.p.	Вакуумный флеш-пиролиз
FG	Функциональная группа
LA	Кислота Льюиса
LDA	Лития диизопропиламид
mCPBA	<i>m</i> -Хлорпероксибензойная кислота
Mes	Мезитил
MSH	
MW	Микроволновое излучение
NBS	<i>N</i> -Бромсукцинимид
NMP	<i>N</i> -Метилпирролидон
PCC	Пиридиния хлорохромат
PPA	Полифосфорная кислота
Piv	2,2-Диметилпропанат
rt	Комнатная температура
TFAA	Трифторуксусный ангидрид
TMS	Триметилсилил
Ts	Тозилат ( <i>p</i> -толуолсульфо группа)
Xantphos	

**Приложение 1.** Экспериментальные и рассчитанные длины связей (Å), валентные и торсионные углы (град.) для *N,N'*-диамино-2,2'-пиридиниевого катиона соли **128a**.

Величина	PCA	RI-B3LYP/L1	PBE/3z	RI-MP2/L1
<i>Связи</i>				
N(1)–C(2)	1.352(1)	1.362	1.373	1.359
N(1)–C(6)	1.343(2)	1.350	1.359	1.349
N(1)–N(7)	1.424(2)	1.424	1.419	1.427
C(2)–C(2')	1.479(2)	1.492	1.492	1.480
C(2)–C(3)	1.381(2)	1.382	1.392	1.389
C(3)–C(4)	1.390(2)	1.394	1.399	1.392
C(4)–C(5)	1.384(2)	1.389	1.396	1.390
C(5)–C(6)	1.382(2)	1.380	1.389	1.385
N(1')–C(2')	1.353(2)	1.362	1.374	1.359
N(1')–C(6')	1.348(2)	1.350	1.359	1.349
N(1')–N(7')	1.418(2)	1.424	1.421	1.428
C(2')–C(3')	1.381(2)	1.382	1.392	1.389
C(3')–C(4')	1.388(2)	1.394	1.400	1.392
C(4')–C(5')	1.385(2)	1.389	1.395	1.390
C(5')–C(6')	1.377(2)	1.380	1.388	1.385
<i>Углы</i>				
N(1)–C(2)–C(3)	120.0(1)	119.0	121.9	118.9
N(1)–C(2)–C(2')	118.3(1)	119.4	119.3	119.4
N(1)–C(6)–C(5)	119.8(1)	120.6	120.7	120.2
C(2)–C(3)–C(4)	119.1(1)	120.1	120.4	120.3
C(3)–C(4)–C(5)	119.5(1)	119.5	119.2	119.2
C(4)–C(5)–C(6)	119.6(1)	119.0	119.3	119.3
C(6)–N(1)–N(7)	120.6(1)	116.6	121.4	121.8
C(6)–N(1)–C(2)	121.8(1)	121.8	121.4	122.1
N(1')–C(2')–C(3')	119.9(1)	119.0	118.7	118.9
N(1')–C(2')–C(2)	118.9(1)	119.4	120.5	119.4
N(1')–C(6')–C(5')	120.1(1)	120.6	120.5	120.4
C(2')–C(3')–C(4')	119.5(1)	119.0	120.4	120.3
C(2')–N(1')–N(7')	117.3(1)	116.6	117.2	116.1
C(3')–C(4')–C(5')	119.4(1)	119.5	119.3	119.2
C(4')–C(5')–C(6')	119.6(1)	119.0	119.3	119.3
C(6')–N(1')–C(2')	121.5(1)	121.8	121.8	122.1
<i>Некоторые торсионные углы</i>				
N(1)–C(2)–C(2')–N(1')	65.4(2)	76.2	72.4	74.1
C(3)–C(2)–C(2')–C(3')	59.6(2)	68.6	64.2	66.9
N(7)–N(1)–C(2)–C(3)	-171.0(1)	178.8	177.7	178.9
N(7')–N(1')–C(2')–C(3')	-177.7(1)	-178.8	-179.9	-178.9
N(1)–C(2)–C(3)–C(4)	-0.5(2)	-1.9	-1.5	-1.4
N(1')–C(6')–C(5')–C(4')	-0.5(2)	1.9	3.3	0.65
H(A)–N(7)–N(1)–C(6)	60(1)	48.3	99.6	49.0
H(B)–N(7)–N(1)–C(6)	-52(1)	-69.4	20.1	-65.9
H(A')–N(7')–N(1')–C(6')	-84(1)	-48.4	-102.8	-65.9
H(B')–N(7')–N(1')–C(6')	33(1)	69.3	14.3	48.9

**Приложение 1.** Экспериментальные и рассчитанные длины связей (Å), валентные и торсионные углы (град.) для *N,N'*-диамино-4,4'-пиридиниевого катиона соли **128в**.

Величина	PCA	RI-B3LYP/L1	PBE/3z	RI-MP2/L1
<i>Связи</i>				
N(1)–C(2)	1.345(3)	1.355	1.364	1.350
N(1)–C(6)	1.350(3)	1.352	1.363	1.347
N(1)–N(7)	1.382(3)	1.390	1.382	1.427
C(2)–C(3)	1.366(3)	1.375	1.382	1.383
C(3)–C(4)	1.405(3)	1.400	1.408	1.399
C(4)–C(5)	1.402(3)	1.378	1.407	1.398
C(4)–C(4')	1.471(3)	1.482	1.480	1.481
C(5)–C(6)	1.366(3)	1.378	1.382	1.384
N(1')–C(2')	1.346(3)	1.352	1.363	1.347
N(1')–C(6')	1.351(3)	1.355	1.364	1.351
N(1')–N(7')	1.385(3)	1.390	1.382	1.427
C(2')–C(3')	1.366(3)	1.378	1.382	1.384
C(3')–C(4')	1.401(3)	1.400	1.408	1.398
C(4')–C(5')	1.401(3)	1.398	1.407	1.399
C(5')–C(6')	1.368(3)	1.375	1.382	1.383
<i>Углы</i>				
N(1)–C(2)–C(3)	120.5(2)	120.5	119.5	119.8
N(1)–C(6)–C(5)	120.4(2)	118.2	120.4	119.9
C(2)–C(3)–C(4)	120.4(2)	120.5	120.9	120.1
C(2)–N(1)–C(6)	121.1(2)	120.6	120.4	122.0
C(2)–N(1)–N(7)	118.8(2)	121.0	119.5	122.8
C(3)–C(4)–C(4')	121.3(2)	121.5	121.5	120.9
C(3)–C(4)–C(5)	117.1(2)	117.2	116.9	118.2
C(4)–C(5)–C(6)	120.4(2)	120.6	120.9	120.1
N(1')–C(2')–C(3')	120.2(2)	120.4	120.4	119.9
N(1')–C(6')–C(5')	120.6(2)	120.5	120.4	119.8
C(2')–C(3')–C(4')	120.9(2)	120.6	120.9	120.1
C(2')–N(1')–N(7')	119.4(2)	118.1	119.8	115.2
C(2')–N(1')–C(6')	121.0(2)	120.6	120.4	122.0
C(3')–C(4')–C(4)	121.7(2)	121.3	121.6	120.9
C(3')–C(4')–C(5')	117.0(2)	117.2	116.9	118.2
C(4')–C(5')–C(6')	120.3(2)	120.6	120.9	120.1
<i>Некоторые торсионные углы</i>				
C(3)–C(4)–C(4')–C(3')	-7.8(3)	40.5	34.6	45.7
N(7)–N(1)–C(2)–C(3)	-173.6(2)	-174.0	-174.8	-179.5
N(7')–N(1')–C(6')–C(5')	-175.6(2)	-176.0	-174.2	-179.9
N(1)–C(2)–C(3)–C(4)	1.0(3)	1.3	0.8	0.5
N(1')–C(6')–C(5')–C(4')	0.7(3)	-2.3	0.8	0.4
H(A)–N(7)–N(1)–C(2)	-151(3)	-10.4	-31.1	62.4
H(B)–N(7)–N(1)–C(2)	-28(2)	-134.9	-158.0	-54.7
H(A')–N(7')–N(1')–C(6')	-150(2)	9.2	27.6	60.2
H(B)–N(7')–N(1')–C(6')	-26(3)	133.7	154.7	-56.8

## Список литературы

1. D. Kendall J. Synthesis and Reactions of Pyrazolo[1,5-a]pyridines and Related Heterocycles // *Curr. Org. Chem.* 2011. V. 15. № 14. P. 2481–2518.
2. Tamura, Y.; Ikeda, M. Advances in the chemistry of heteroaromatic N-imines and N-aminoazonium salts. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1981 V. 29. P. 71-139.
3. Valenciano J. et al. 2-Alkoxy-carbonylpyridinium N-Aminides: 1,3-Dipoles or 1,4-Nucleophile Electrophile Synthons? Experimental and Theoretical Evidence for the Mechanism of Pyrido[1,2-b]pyridazinium Inner Salt Formation // *J. Org. Chem.* 1999. V. 64. № 25. P. 9001–9010.
4. Valenciano J. et al. New route to pyrido[1,2-b]pyridazinium inner salts. Evidence of a 1,3-dipolar cycloaddition-ring expansion process // *Tetrahedron Lett.* 1999. V. 40. № 4. P. 763–766.
5. Tamura Y. et al. 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 // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1975. № 5. P. 406.
6. Koike T. et al. 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 (MT<sub>1</sub> /MT<sub>2</sub>) Ligands // *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. № 12. P. 4207–4218.
7. Tamura, Y. Miki, Y. Ikeda, M. Syntheses and Some Reactions of N,N' – Diamino – 2,2' – and – 4,4' – Bipyridinium Salts. // *J. Het. Chem.* 1973. V. 10. P. 447-450.
8. Möller D. et al. Functionally Selective Dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> Receptor Partial Agonists // *J. Med. Chem.* 2014. V. 57. № 11. P. 4861–4875.
9. Tang J. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamides as Novel Antitubercular Agents // *ACS Med. Chem. Lett.* 2015. V. 6. № 7. P. 814–818.

- 
10. Chong P. et al. Synthesis of 7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridinedicarboxylate // *Tetrahedron Lett.* 2012. V. 53. № 50. P. 6786–6788.
  11. Miller J.F. et al. Hepatitis C Replication Inhibitors That Target the Viral NS4B Protein // *J. Med. Chem.* 2014. V. 57. № 5. P. 2107–2120.
  12. Zoltewicz J.A., Helmick L.S. Base-catalyzed hydrogen-deuterium exchange of N-substituted pyridinium ions. Inductive effects and internal return // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. V. 92. № 26. P. 7547–7552.
  13. Tamura, Y., Minamikawa, J., Ikeda, M. O-mesitilensulphonilhydroxylamine and related compounds – powerful aminating agents. // *Synthesis.* 1977. V. 1977. № 01. P. 1–17.
  14. Иванов, А. Ю., Лобанов, П. С. N-аминирование азотистых гетероциклов. // *Совр. проблемы орг. хим.* 1998. Т. 12. С. 79.
  15. Ohashia, M.; Kanaia, R.; Nishinoa, K.; Sato T.; Takayanagi I. Antagonistic effect of KC-404, a new anti-asthmatic agent, on leukotriene D4-induced contractile responses in isolated guinea pig smooth muscles. // *Prostaglandins.* 1986. V. 32. № 6. P. 875–888.
  16. Nagatsu Y., Higuchi T., Hirobe M. Facile preparation of unstable metabolic intermediates; Epoxide(s) of pyrazolo[1,5-a]pyridine derivatives by the cytochrome P-450 chemical model. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 1989. V. 37. № 5. P. 1410–1412.
  17. Alonso J.A. et al. Structure-activity relationships (SAR) and structure-kinetic relationships (SKR) of bicyclic heteroaromatic acetic acids as potent CRTh2 antagonists I. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. V. 24. № 21. P. 5118–5122.
  18. Lamotte Y. et al. Discovery of novel indazole derivatives as dual angiotensin II antagonists and partial PPAR $\gamma$  agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. V. 24. № 4. P. 1098–1103.
  19. Tai V.W. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Design and synthesis of spirocyclic compounds as HCV replication inhibitors by targeting

- 
- viral NS4B protein // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. V. 24. № 10. P. 2288–2294.
20. Dore A. et al. Synthesis and SAR study of novel tricyclic pyrazoles as potent phosphodiesterase 10A inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 84. P. 181–193.
21. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, R. 1,3-additionen mit pyridin-imin, chinolin-imin, isochinolin-imin und phenanthridin-imin. // *Tetrahedron Lett.* 1962. V. 43. № 9. P. 387–391.
22. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angew. Chemie Int. Ed. English.* 1963. V. 2. № 10. P. 565–598.
23. Krischke, R. Grashey, R. Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, 83. Pyridinium-N-imid als additionsbereites Azomethinimin. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977. V. 1977. № 3. P. 498-505.
24. Arriau J. et al. Pyridine 1-nitroimide: Crystal structure, conformation, electronic structure, site of protonation, and reactivity // *Tetrahedron Lett.* 1974. V. 15. № 44. P. 3865–3868.
25. Boekelheide, V. Fedoru, N. Syntheses of fused aromatic heterocycles by 1,3-dipolar addition reactions. 3-Azapyrrocolines. // *J. Org. Chem.* 1968. V. 33. № 5. P. 2062-2064.
26. Potts, K. Youzwak, H. Zurawel, S. Nonclassical heterocycles. 6. Tri- and tetracyclic ring systems containing a "nonclassical" thiophene nucleus. // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. № 1. P. 90.
27. Sasaki, T. Kanematsu, K. Yukimoto, Y. The chemistry of cyanoacetylenes. Part V. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of cyanoacetylenes with N-ylides and N-imines. // *J. Chem. Soc. C.* 1970. № 3. P. 481-485.
28. Potts, K. Dugas, R. Surapaneni, C. Bridgehead nitrogen heterocycles. VI. The reaction of 1-amino- and 1,2-diaminopyridinium salts with  $\beta$ -dicarbonyl compounds. // *J. Heterocycl. Chem.* 1973. V. 10. № 5. P. 821-887.

- 
29. Timpe, H.-J. Becker, H. Radeglia, R. Untersuchungen an zwitterionischen s-Triazolo[4,3-b]pyridazinen. // J. Prakt. Chem. [2]. 1977. V. 319. P. 945-951.
30. Sasaki, T. Kanematsu, K. Kahehi, A. Studies of heteroaromaticity-LXVII. Syntheses of N-vinyliminopyridinium ylides and their intermolecular reactions with acetylenic compounds. // Tetrahedron Lett. 1972. V. 13. №. 51. P. 5245-5248.
31. Okamoto T. et al. Reaction of N-Aminopyridinium Derivatives. III. Synthesis of s-Triazolo [1, 5- $\alpha$ ]-pyridine Ring. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1966. V. 14. № 5. P. 506–512.
32. Kasuga, K. Hirobe, M. Okamoto, T. Reaction of N-Aminopyridinium Derivatives. XIII. Syntheses of Pyrazolodiazines by Cyclization of N-Aminodiazinium Salts. // Chem. Pharm. Bull. 1974. V. 22. №. 8. P. 1814.
33. Rees, C. Stephenson, R. Storr, R. Pyridazine N-imides. Simple precursors for pyrazolo[2,3-b]pyridazines. // J. C. S. Chem. Commun. 1974. №. 22. P. 941-942.
34. Kobayashi, Y. Kutsuma, T. Morinaga, K. Studies on the reactions of heterocyclic compounds. V. Syntheses of diazinium ylides and their conversion to azaindolizines. // Chem. Pharm. Bull. 1971. V. 19. №. 10. P. 2106.
35. Tamura Y., Miki Y., Ikeda M. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of benzodiazinium and naphthyridinium N -imines with acetylenic esters // J. Heterocycl. Chem. 1975. V. 12. № 1. P. 119–122.
36. Huisgen R., Grashey R., Krischke R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, 84. Additionen mit Chinolinium-, Isochinolinium- und Phenanthridinium-N-imid // Justus Liebigs Ann. Chem. 1977. V. 1977. № 3. P. 506–527.
37. Tamura Y. et al. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of phenanthridinium N -imines and N -benzoylimine with acetylenic compounds // J. Heterocycl. Chem. 1976. V. 13. № 2. P. 317–320.

- 
38. Löber S., Hübner H., Gmeiner P. Azaindole derivatives with high affinity for the dopamine D4 receptor: Synthesis, ligand binding studies and comparison of molecular electrostatic potential maps // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. V. 9. № 1. P. 97–102.
39. Löber S., Hübner H., Gmeiner P. Fused Azaindole Derivatives: Molecular Design, Synthesis and In Vitro Pharmacology Leading to the Preferential Dopamine D3 Receptor Agonist FAUC 725 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. V. 12. № 17. P. 2377–2380.
40. Finkelstein B.L. Regioselective lithiation and reaction of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and pyrazolo[1,5-a]pyridine // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. № 20. P. 5538–5540.
41. Kojima A. et al. Phosphodiesterase inhibitors. Part 6: Design, synthesis, and structure–activity relationships of PDE4-inhibitory pyrazolo[1,5-a]pyridines with anti-inflammatory activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. № 19. P. 5311–5316.
42. Powell D. et al. Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl phenyl amides as novel antiproliferative agents: Exploration of core and headpiece structure–activity relationships // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17. № 6. P. 1641–1645.
43. Johnston K. a et al. Concise routes to pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl pyridazin-3-ones // *Org. Biomol. Chem.* 2008. V. 6. № 1. P. 175–186.
44. Zanka A. et al. Pilot-Scale Synthesis of a Novel Non-Xanthine Adenosine A 1 Receptor Antagonist. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyridine N -Imine to an Acetylene // *Org. Process Res. Dev.* 1998. V. 2. № 5. P. 320–324.
45. Harju, K. Kylanlahti, I. Paananen, T. Polamo, M. Nielsen, J. Yli-Kauhahuoma, J. Solid-Phase Synthesis of Pyrazolopyridines from Polymer-Bound Alkyne and Azomethine Imines. // *J. Comb. Chem.* 2006. V. 8. P. 344-349.

- 
46. Chen, Z. Wu, J. Efficient Generation of Biologically Active H-Pyrazolo[5,1-a]isoquinolines via Multicomponent Reaction. // *Org. Lett.* 2010. V. 12. P. 4856-4859.
47. Yu, X. Ye, S. Wu, J. Facile Assembly of H-Pyrazolo[5,1-a]isoquinolines via Silver Triflate-Catalyzed One-Pot Tandem Reaction of 2-Alkynylbenzaldehyde, Sulfonylhydrazide, and Ketone or Aldehyde. // *Adv. Synth. Catal.* 2010. V. 352. P. 2050-2056.
48. Holzer W. et al. Dipyrazolo[1,5-a:4',3'-c]pyridines – a new heterocyclic system accessed via multicomponent reaction // *Beilstein J. Org. Chem.* 2012. V. 8. P. 2223–2229.
49. Zahid M. et al. Convenient synthesis of benzo[b]pyrazolo[5,1-f][1,6]naphthyridines by silver triflate catalyzed three-component reaction of 2-alkynyl-3-formylquinolines, tosylhydrazine and carbonyl compounds // *Tetrahedron.* 2013. V. 69. № 16. P. 3451–3458.
50. Xiao Q. et al. Silver Triflate-Palladium Chloride Cooperative Catalysis in a Tandem Reaction for the Synthesis of H -Pyrazolo[5,1-a]isoquinolines // *Adv. Synth. Catal.* 2013. V. 355. № 11-12. P. 2321–2326.
51. Sheng J., Guo Y., Wu J. Palladium-catalyzed oxidation of amine in air: an efficient approach to H-pyrazolo[5,1-a]-isoquinolines // *Tetrahedron.* 2013. V. 69. № 31. P. 6495–6499.
52. Liu H. et al. A silver(I)–rhodium(I) cooperative catalysis in the reaction of N'-(2-alkynylbenzylidene)hydrazide with 2-vinylloxirane // *Tetrahedron.* 2013. V. 69. № 5. P. 1476–1480.
53. Yao L. et al. Synthesis of pyrazolo[5,1-a]isoquinolines via silver(i)–rhodium(i) cooperative catalysis in the reaction of N'-(2-alkynylbenzylidene)hydrazide with cycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate // *Org. Biomol. Chem.* 2012. V. 10. № 47. P. 9447.

- 
54. Huple D.B. et al. Silver-Catalyzed exo-dig-Azacyclization/[3+2] Cycloaddition Cascades on 1-Tosylhydrazon-4-oxy-5-yne Substrates: Applicability to Diverse Alkenes // *Adv. Synth. Catal.* 2011. V. 353. № 11-12. P. 1877–1882.
55. Tsuchiya, T. Sashida, H. Rearrangement of 2-ethynylpyridinium N-imides to Pyrazolo[2,3-a]pyridines. // *J.C.S ChemComm.* 1980. №. 4. P. 106-107.
56. Hoashi Y. et al. Synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyridines by thermal intramolecular cyclization // *Tetrahedron Lett.* 2013. V. 54. № 17. P. 2199–2202.
57. Takahashi Y. et al. Synthesis and structure-activity relationships of pyrazolo[1,5-a]pyridine derivatives: potent and orally active antagonists of corticotropin-releasing factor 1 receptor. // *J. Med. Chem.* 2012. V. 55. № 11. P. 5255–5269.
58. Mousseau J.J., Fortier A., Charette A.B. Synthesis of 2-substituted pyrazolo[1,5-a]pyridines through cascade direct alkenylation/cyclization reactions. // *Org. Lett.* 2010. V. 12. № 3. P. 516–519.
59. Mousseau J.J. et al. Synthesis of 2- and 2,3-substituted pyrazolo[1,5-a]pyridines: scope and mechanistic considerations of a domino direct alkynylation and cyclization of N-iminopyridinium ylides using alkenyl bromides, alkenyl iodides, and alkynes. // *J. Org. Chem.* 2011. V. 76. № 20. P. 8243–61.
60. Ding S., Yan Y., Jiao N. Copper-catalyzed direct oxidative annulation of N-iminopyridinium ylides with terminal alkynes using O<sub>2</sub> as oxidant // *Chem. Commun.* 2013. V. 49. № 39. P. 4250–4252.
61. Ling L. et al. From N-benzoylpyridinium imides to pyrazolo[1,5-a]pyridines: a mechanistic discussion on a stoichiometric Cu protocol // *Org. Biomol. Chem.* 2013. V. 11. № 23. P. 3894.

- 
62. Chen Z. et al. Synthesis of functionalized H-pyrazolo[5,1-a]isoquinolines via sequential reactions of N'-(2-alkynylbenzylidene)hydrazides // *Org. Biomol. Chem.* 2009. V. 7. № 22. P. 4641.
63. Zhou X. et al. Synthesis of 2-trifluoromethylpyrazolo[5,1-a]isoquinolines via silver triflate-catalyzed or electrophile-mediated one-pot tandem reaction // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. V. 10. P. 2286–2292.
64. Taylor E.C., Hartke K.S. The Reaction of Malononitrile with Hydrazine // *J. Am. Chem. Soc.* 1959. V. 81. № 10. P. 2452–2455.
65. Elghandour A.H.H., Elmoghayar M.R.H., Ramiz M.M.M. A facile Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]pyridine Derivatives: Reaction of cinnamionitriles with 5-amino-4-cyano-3-cyanomethylpyrazole // *J. Prakt. Chemie.* 1988. V. 330. № 4. P. 657–660.
66. Nath M. et al. An Expeditious Synthesis of Heteroarenes through Carbanion-Induced Ring Transformation Reactions of Suitable Functionalized Pyran-2-ones // *European J. Org. Chem.* 1998. V. 1998. № 10. P. 2083–2088.
67. Rees C.W., Yelland M. Reactive intermediates. Part XXI. Thermal decarboxylation of 2,6-diazatricyclo[5,2,1,0]deca-4,8-diene-3,10-diones to pyrazolo[1,5-a]pyridines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1973. P. 221.
68. Chan K.S., Wulff W.D. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of transition-metal carbene complexes and the formal [3+2+1] pyridinannulation of the cycloadducts // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 17. P. 5229–5236.
69. Brown R. et al. The Pyrolytic Rearrangement of 1-Alkynoyl-3-methylpyrazoles: Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ols and Related Compounds // *Aust. J. Chem.* 1994. V. 47. № 6. P. 991.
70. Voshula V.N. et al. Synthesis, electronic structure, and physicochemical characteristics of pyrazolo[1,2-a]pyridazinium // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1990. V. 26. № 12. P. 1349–1357.

- 
71. Wang J.-W. et al. A Novel and Efficient Approach to Pyrazolo[1,5-a]pyridine Derivatives via One-Pot Tandem Reaction // *Heterocycles*. 2009. V. 78. № 1. P. 197.
72. Kiselyov A.S. Novel one pot synthesis of azolo[1,5-a]pyridines from Viehe's salts // *Tetrahedron Lett.* 2006. V. 47. № 9. P. 1395–1398.
73. Kishore K. et al. Preparation of lithium 5-lithiomethy-3-methylpyrazole-1-carboxylate and its reaction with  $\alpha$ -oxoketene dithioacetals: A new general method for substituted and annelated pyrazolo[1,5-a]pyridines // *Tetrahedron*. 1999. V. 55. № 24. P. 7645–7652.
74. Schweizer E.E., Nelson M., Stallings W. Dehydrative ring closure of some .alpha.-pyrazolyl ketones. Anomalous closure of 1-phenyl-1-[3-methyl-5-(2-naphthyl)pyrazolyl]acetophenone to 2-methyl-4,5-diphenylbenzo[g]pyrazolo[5,1-a]isoquinoline // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. № 23. P. 4795–4797.
75. Kiselyov A.S. A convenient procedure for the synthesis of fused fluoro isoquinolines // *Tetrahedron*. 2006. V. 62. № 4. P. 543–548.
76. Wang B. et al. Synthesis of 5-cyanopyrazolo [ 1 , 5- a ] pyridine derivatives via tandem reaction and their optical properties // *Tetrahedron Lett.* 2015. V. 56. № 2. P. 425–429.
77. Wang J.-W. et al. Synthesis of Nitrogen Bridgehead Heterocycles with Phosphonates via a Novel Tandem Process // *Heterocycles*. 2013. V. 87. № 4. P. 815.
78. Wu H.-C., Hwang L.-C., Wu M.-J. A copper-mediated cyclization reaction of hydrazine with enediynones providing pyrazolo[1,5-a]pyridines. // *Org. Biomol. Chem.* 2011. V. 9. № 3. P. 670–672.
79. Wu H.-C. et al. Au(I)-catalyzed and iodine-mediated cyclization of enynylpyrazoles to provide pyrazolo[1,5-a]pyridines. // *Org. Biomol. Chem.* 2012. V. 10. № 33. P. 6640–6648.

- 
80. Yang Y. et al. Cu-Catalyzed alkynylation–cyclization cascade for the construction of the pyrazolo[5,1-a]isoquinoline skeleton // RSC Adv. 2013. V. 3. № 26. P. 10434.
81. Pan X., Luo Y., Wu J. Route to Pyrazolo[5,1-a]isoquinolines via a Copper-Catalyzed Tandem Reaction of 2-Alkynylbromobenzene with Pyrazole // J. Org. Chem. 2013. V. 78. № 11. P. 5756–5760.
82. Kato J., Aoyama H., Yokomatsu T. Development of a new cascade reaction for convergent synthesis of pyrazolo[1,5-a]quinoline derivatives under transition-metal-free conditions. // Org. Biomol. Chem. 2013. V. 11. № 7. P. 1171–1178.
83. Kato J. et al. Synthesis of poly-substituted pyrazolo [1,5-a] quinolines through one-pot two component cascade reaction // Tetrahedron. 2014. V. 70. № 17. P. 2766–2775.
84. Yang X. et al. Concise and efficient one-pot copper-catalyzed synthesis of H-pyrazolo[5,1-a]isoquinolines // RSC Adv. 2012. V. 2. № 22. P. 8258.
85. Algarra A.G. et al. Combined experimental and computational investigations of rhodium- and ruthenium-catalyzed C-H functionalization of pyrazoles with alkynes. // J. Org. Chem. 2014. V. 79. № 5. P. 1954–1970.
86. Johns B. a et al. Pyrazolo[1,5-a]pyridines: synthetic approaches to a novel class of antiherpetics // Tetrahedron. 2003. V. 59. № 45. P. 9001–9011.
87. Johns B. a et al. Pyrazolopyridine antiherpetics: SAR of C2' and C7 amine substituents // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. № 7. P. 2397–2411.
88. Stevens K.L. et al. Pyrazolo[1,5-a]pyridines as p38 Kinase Inhibitors // Org. Lett. 2005. V. 7. № 21. P. 4753–4756.
89. Jusseau X. et al. Palladium-Catalyzed Carbonylative Coupling of (2-Azaaryl)methyl Anion Equivalents with (Hetero)Aryl Bromides // Chem. - A Eur. J. 2014. V. 20. № 48. P. 15785–15789.

- 
90. Bower J.D., Ramage G.R. Heterocyclic systems related to pyrrocoline. Part II. The preparation of polyazaindenes by dehydrogenative cyclisations // *J. Chem. Soc.* 1957. P. 4506.
91. Abramovitch R.A., Adams K.A.H. Tryptamines, carbolines, and related compounds: Part IX. The cyclization of some nitro- and azido- phenylpyridines. Pyrido[1,2-b]indazole // *Can. J. Chem.* 1961. V. 39. № 12. P. 2516–2528.
92. Bunyan P.J., Cadogan J.I.G. The reactivity of organophosphorus compounds. Part XIV. Deoxygenation of aromatic C-nitroso-compounds by triethyl phosphite and triphenylphosphine: a new cyclisation reaction // *J. Chem. Soc.* 1963. P. 42.
93. Potts K.T., Datta S.K., Marshall J.L. The pyrrolo[3,4-c]pyrazole system, a new 10. $\pi$ -electron heteropentalene // *J. Org. Chem.* 1979. V. 44. № 4. P. 622–626.
94. Phillips S.D., Castle R.N. Quino[1,2-c]quinazolines. I. Synthesis of quino[1,2-c]quinazolinium derivatives and the related indazolo[2,3-a]quinoline derivatives as analogs of the antitumor benzo[*c*]phenanthridine alkaloids // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. V. 17. № 7. P. 1489–1495.
95. Nyffenegger C. et al. An efficient route to polynitrogen-fused tricycles via a nitrene-mediated N–N bond formation under microwave irradiation // *Tetrahedron.* 2008. V. 64. № 40. P. 9567–9573.
96. Shindoh N. et al. Auto-Tandem Catalysis in the Synthesis of Substituted Quinolines from Aldimines and Electron-Rich Olefins: Cascade Povarov Hydrogen-Transfer Reaction // *J. Org. Chem.* 2008. V. 73. № 19. P. 7451–7456.
97. Csányi D. et al. Synthesis of two new heteroaromatic  $\beta$ -carboline-fused pentacycles. observation of a new intercalating agent // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000. V. 10. № 15. P. 1767–1769.
98. Balog J., Riedl Z., Hajós G. A straightforward synthesis of indazolo [3,2-a]isoquinolin-6-amines // *Tetrahedron Lett.* 2013. V. 54. № 39. P. 5338–5340.

- 
99. Zheng Q.-Z. et al. Pd-Catalyzed Tandem C–H Azidation and N–N Bond Formation of Arylpyridines: A Direct Approach to Pyrido[1,2-b]indazoles // *Org. Lett.* 2013. V. 15. № 16. P. 4262–4265.
100. Hemetsberger H., Knittel D. Synthese und Thermolyse von Azidoacrylestern // *Monatshefte für Chemie.* 1972. V. 103. № 1. P. 194–204.
101. Condie G.C., Bergman J. Synthesis of some fused  $\beta$ -carbolines including the first example of the pyrrolo[3,2-c]- $\beta$ -carboline system // *J. Heterocycl. Chem.* 2004. V. 41. № 4. P. 531–540.
102. Tanaka Y. et al. Discovery of Potent Mcl-1/Bcl-xL Dual Inhibitors by Using a Hybridization Strategy Based on Structural Analysis of Target Proteins // *J. Med. Chem.* 2013. V. 56. № 23. P. 9635–9645.
103. O’Brien A.G., Lévesque F., Seeberger P.H. Continuous flow thermolysis of azidoacrylates for the synthesis of heterocycles and pharmaceutical intermediates. // *Chem. Commun. (Camb).* 2011. V. 47. № 9. P. 2688–2690.
104. Hickey D.M.B., Moody C.J., Rees C.W. Vinyl azides in heterocyclic synthesis. Part 3. Isolation of azirine trimers (1,3,8-triazatricyclo[4.3.0.0<sup>3,5</sup>]non-7-enes) and intramolecular interception of nitrile ylides by neighbouring-bonds or nucleophiles // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1986. P. 1119.
105. Carceller R. et al. Azinium-N-(2'-azinyl)aminides: synthesis, structure and reactivity // *Tetrahedron.* 1994. V. 50. № 17. P. 4995–5012.
106. Nuñez A. et al. N-Azinylpyridinium N-Aminides: An Approach to Pyrazolopyridines via an Intramolecular Radical Pathway // *Synlett.* 2002. V. 2002. № 07. P. 1093–1096.
107. Abet, V. Nunez, A. Mendicuti, F. Burgos, C. Alvarez-Builla, J. A new class of pyrazolopyridine nucleus with fluorescent properties, obtained through either a radical or a Pd arylation pathway from N-azinylpyridinium N-aminides. // *J. Org. Chem.* 2008. V. 73. P. 8800–8807.

- 
108. Mohan D.C. et al. Copper-mediated synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyridines through oxidative linkage of C–C/N–N bonds // *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. № 12. P. 3556–3560.
109. Nishigaya Y. et al. Direct access to 2-aminopyrazolo [1,5-a] pyridines *via N*-amination / cyclization reactions of 2-pyridineacetonitriles // *Tetrahedron Lett.* 2014. V. 55. № 43. P. 5963–5966.
110. Alberti M.J. et al. Discovery and in vitro evaluation of potent kinase inhibitors: Pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15. № 16. P. 3778–3781.
111. Suzue S., Hirobe M., Okamoto T. Synthetic Antimicrobials. II. Synthesis of Pyrazolo [1, 5-a] pyridine Derivatives. (1) // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1973. V. 21. № 10. P. 2146–2160.
112. Molina P., Arques A., Ferao A. Reaction of  $\alpha$ -Bromocarbonyl Compounds with 1-Amino-4,6-diphenyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine: Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]pyridines // *Synthesis (Stuttg)*. 1982. V. 1982. № 08. P. 645–647.
113. Soares M.I.L., Gomes C.S.B., Pinho e Melo T.M.V.D. Nitrogen-bridged heterocycles via cycloaddition of non-classical heterocyclic-fused-[c]thiazoles // *Tetrahedron*. 2011. V. 67. № 43. P. 8392–8403.
114. Palenik G.J. et al. Reactions of chloramine with methylpyridines. Synthesis and crystal structure of N-amino-3,5-dimethylpyridinium chloride // *Inorg. Chem.* 1990. V. 29. № 20. P. 4016–4018.
115. Lämsä M. et al. X-Ray and NMR Studies on Host-Guest Inclusion Complex Formation between Crown Ethers and Pyridinium Compounds // *Chem. - A Eur. J.* 1998. V. 4. № 1. P. 84–92.
116. Duan H.-B. et al. Effect of counter cationic geometry on stacking structures and magnetic properties of [Ni(mnt)<sub>2</sub>] complexes // *Solid State Sci.* 2009. V. 11. № 7. P. 1216–1221.

- 
117. Liu J.-L., Yao B.-Q., Zhang S.-M. Bis(1-amino-4-methylpyridinium) bis(1,2-dicyanoethene-1,2-dithiolato- $\kappa$  2 S,S')nickelate(II) // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*. 2008. V. 64. № 7. P. m970–m970.
118. Yu S.-S., Xian H., Duan H.-B. 1-Aminopyridinium triiodidoplumbate(II) // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*. 2010. V. 66. № 10. P. m1259–m1259.
119. Tamura Y. et al. A novel method for heteroaromatic N-imines // *Tetrahedron Lett*. 1972. V. 13. № 40. P. 4133–4135.
120. Eichenberger, V. Neue Heterocyclen: Uber Tetrazinodi (heteroarene). Synthese und Struktur. // *Helvetica Chemica Acta*. – 1986 – V. 69. – P. 1521–1530.
121. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. // *J. Chem. Soc., Perk. Trans. II*. – 1987. - N. 12. - S1-S19.
122. Kruszewski J. Aromatic stability of polycyclic compounds // *Pure Appl. Chem*. 1980. V. 52. № 6. P. 1525–1540.
123. Krygowski T.M., Cyrański M.K. Structural Aspects of Aromaticity // *Chem. Rev*. 2001. V. 101. № 5. P. 1385–1420.
124. Becke A.D. Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys*. 1993. V. 98. № 7. P. 5648.
125. Stephens, P.J., Devlin, F.J., Chablowski, C.F., Frisch, M.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. // *J. Phys. Chem*. - 1994. - V. 98. - N. 45. - P. 11623-11627.
126. Schmidt M.W. et al. General atomic and molecular electronic structure system // *J. Comput. Chem*. 1993. V. 14. № 11. P. 1347–1363.

- 
127. 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.
128. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. — М.: «Мир», 1976, —. 541 с.
129. Perdew, J.P., Burke, K., Ernzerhof, M. General gradient approximation made simple. // *Phys. Rev. Lett.* – 1996. – V. 77. – P. 3865-3868.
130. Лайков, Д.Н. Развитие экономного подхода к расчету молекул методом функционала плотности, его применение к решению сложных химических задач. Диссертация на соискание ст. к.ф.-м.н., МГУ, 2000.
131. Feyereisen M., Fitzgerald G., Komornicki A. Use of approximate integrals in ab initio theory. An application in MP2 energy calculations // *Chem. Phys. Lett.* 1993. V. 208. № 5-6. P. 359–363.
132. Laikov D.N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // *Chem. Phys. Lett.* 2005. V. 416. № 1-3. P. 116–120.
133. Laykov, D. M. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // *Chem. Phys. Lett.* – 1997. - N. 281. – P. 151-156.
134. Sasaki T., Kanematsu K., Kakehi A. Facile isomerization in the 1,3-dipolar addition reactions of substituted 1-alkoxycarbonyliminopyridinium ylides with dimethyl acetylenedicarboxylate // *J. Org. Chem.* 1971. V. 36. № 20. P. 2978–2986.
135. 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.

- 
136. Horikoshi S. et al. Green Chemistry with a Novel 5.8-GHz Microwave Apparatus. Prompt One-Pot Solvent-Free Synthesis of a Major Ionic Liquid: The 1-Butyl-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate System // *Org. Process Res. Dev.* 2008. V. 12. № 6. P. 1089–1093.
137. Kocsis L.S. et al. Mechanistic Insight into the Dehydro-Diels–Alder Reaction of Styrene–Ynes // *J. Org. Chem.* 2015. V. 80. № 23. P. 11686–11698.
138. Ellis G.P., Romney-Alexander T.M. Cyanation of aromatic halides // *Chem. Rev.* 1987. V. 87. № 4. P. 779–794.
139. Marenich A. V., Cramer C.J., Truhlar D.G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions // *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. № 18. P. 6378–6396.
140. Kruse H., Goerigk L., Grimme S. Why the Standard B3LYP/6-31G\* Model Chemistry Should Not Be Used in DFT Calculations of Molecular Thermochemistry: Understanding and Correcting the Problem // *J. Org. Chem.* 2012. V. 77. № 23. P. 10824–10834.
141. Grimme S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu // *J. Chem. Phys.* 2010. V. 132. № 15. P. 154104.
142. Zhao Y., Truhlar D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function // *Theor. Chem. Acc.* 2008. V. 120. № 1-3. P. 215–241.
143. Goerigk L., Grimme S. A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011. V. 13. № 14. P. 6670.

- 
144. Koleva G. et al. An Experimentally Established Key Intermediate in Benzene Nitration with Mixed Acid // *Angew. Chemie Int. Ed.* 2015. V. 54. № 47. P. 14123–14127.
145. Chéron N., Jacquemin D., Fleurat-Lessard P. A qualitative failure of B3LYP for textbook organic reactions // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2012. V. 14. № 19. P. 7170.
146. Supranovich V.I., Vorob'ev A.Y., Borodkin G.I., Shubin V.G. Unexpected cleavage of the Cpy–Cpy bond in the reaction of 2,2'-bipyridine *N,N'*-diimines with acetylenes // *Tetrahedron Lett.* 2014. V. 55. № 39. P. 5377–5380.
147. Batori S. et al. Selective dimerizations of substituted N-aminopyridinium salts and their benzologs // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. № 13. P. 3062–3068.
148. Bernardes G.J.L. et al. Facile Conversion of Cysteine and Alkyl Cysteines to Dehydroalanine on Protein Surfaces: Versatile and Switchable Access to Functionalized Proteins // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. V. 130. № 15. P. 5052–5053.
149. Roiban G.-D., Mehler G., Reetz M.T. Palladium-Catalysed Amination of Aryl- and Heteroaryl Halides Using *tert*-Butyl Tetraisopropylphosphorodiamidite as an Easily Accessible and Air-Stable Ligand // *European J. Org. Chem.* 2014. V. 2014. № 10. P. 2070–2076.
150. Renshaw R.R., Conn R.C. Quaternary Derivation of Pyridyl Ethers. Onium Compounds. XVI // *J. Am. Chem. Soc.* 1937. V. 59. № 2. P. 297–301.
151. Zhang Q. et al. (2-Pyridyl)acetone-Promoted Cu-Catalyzed O-Arylation of Phenols with Aryl Iodides, Bromides, and Chlorides // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. № 18. P. 7187–7190.
152. Zhang G., Hu Y. Synthesis and antitumor activities of 2-(substituted)phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridines // *J. Heterocycl. Chem.* 2007. V. 44. № 4. P. 919–922.

- 
153. Takeuchi H. et al. Novel generation of parent, alkyl, dialkyl and alicyclic nitrenium ions in photolyses of pyridinium, quinolinium, bipyridinium and phenanthroline salts and aromatic N-substitution by nitrenium ions // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1991. № 6. P. 847.
154. Tamura Y. et al. Reactions of 1,2-Diaminopyridinium Salt with  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds // J. Pharm. Soc. Japan. 1975. V. 95. № 12. P. 1497.
155. Publication A. 1-AMINOPYRIDINIUM IODIDE // Org. Synth. 1963. V. 43. № September. P. 1.