

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Федоренко Алексей Константинович
**ДЕАРОМАТИЗАЦИЯ ВЫСОКОЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ ПИРИДИНОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИЙ (3+2)-, (4+2)-
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ И НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ**

(1.4.3 – органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н. Бастраков М.А.

Москва, 2025

Оглавление

Список сокращений	4
1. Введение	5
2. Литературный обзор	9
2.1 Введение	9
2.2 Деароматизация посредством реакций циклоприсоединения и аннелирования	9
2.2.1 Пиридиновый цикл, выступающий в роли диполя в реакциях циклоприсоединения	10
2.2.1.1 Илиды пиридинов, хинолинов и изохинолинов	10
2.2.1.2 N-иминопиридиновые, -хинолиновые и -изохинолиновые илиды	21
2.2.1.3 N-гетероароматические цвиттер-ионы как примеры 1,5-диполей	24
2.2.1.4 Другие типы N-гетероциклических диполей	30
2.2.2 Пиридиновый цикл в роли диена, диенофила и диполярфила	34
2.3 Деароматизация посредством нуклеофильного присоединения	38
2.3.1 Каталитическое присоединение нуклеофилов с использованием соединений металлов	38
2.3.1.1 Промотирование соединениями магния	38
2.3.1.2 Катализ соединениями меди	42
2.3.1.3 Катализ соединениями палладия	46
2.3.1.4 Катализ соединениями родия	49
2.3.1.5 Катализ соединениями иридия	51
2.3.1.6 Катализ соединениями рутения	56
2.3.1.7 Катализ соединениями других металлов	60
2.3.2 Органокатализируемое нуклеофильное присоединение	62
2.3.2.1 Анионсвязывающий катализ	62
2.3.2.2 Катализ хиральными фосфорными кислотами	67
2.3.2.3 Катализ хиральными N-гетероциклическими карбенами (NHC)	69
2.3.2.4 Катализ другими органокатализаторами	71
2.3.3 Нуклеофильное присоединение, осуществляемое с помощью основания	78
2.4 Выводы	79
3. Обсуждение результатов	81
3.1 Деароматизация нитропиридинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения	82
3.1.1 Реакции (3+2)-циклоприсоединения 3,5-динитропиридинов с N-метилазометин-илидом	82
3.1.2 Реакции (3+2)-циклоприсоединения моонитропиридинов с N-метилазометин-илидом	87

3.1.3 Квантово-химические расчеты реакции (3+2)-циклоприсоединения нитропиридинов с N-метилязометин-илидом.....	90
3.2 Деароматизация азолопиридинов	95
3.2.1 Реакции 6-R-изоксазоло[4,3- <i>b</i>]пиридинов с нуклеофилами	95
3.2.2 Реакции 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов с нуклеофилами	101
3.2.3 Реакции 6-R-[1,2,5]тиазоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов с нуклеофилами.....	104
3.2.4 Реакции 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>c</i>]пиридин-3-оксида с нуклеофилами.....	109
3.2.5 Реакции 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4- <i>c</i>]пиридина с нуклеофилами	114
3.2.6 Реакции 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридинов с нуклеофилами.....	117
4.Экспериментальная часть	120
4.1 Общие замечания	120
4.2 Характеризация полученных соединений	120
4.2.1 Деароматизация нитропиридинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения	120
4.2.2 Реакции 6-R-изоксазоло[4,3- <i>b</i>]пиридинов с нуклеофилами	136
4.2.3 Реакции 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов с нуклеофилами	149
4.2.4 Реакции 6-R-[1,2,5]тиазоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов с нуклеофилами.....	152
4.2.5 Реакции 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>c</i>]пиридин-3-оксида с нуклеофилами.....	158
4.2.6 Реакции 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4- <i>c</i>]пиридина с нуклеофилами	161
4.2.7 Реакции 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридинов с нуклеофилами.....	163
5.Выводы	170
6.Список публикаций	172
7.Список литературы.....	175

Список сокращений

- Ad – адамантил
- Алос – аллилоксикарбонил
- BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
- Вос – трет-бутоксикарбонил
- ВРА – бисфенол А
- Bz – бензоил
- CBz – бензил хлорформиат
- COD – 1,5-циклооктадиен
- dba – дибензилиденацетон
- Fmoc – 9-флуоренилметоксикарбонил
- Josiphos – {(R)-1-[(Sp)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этил-ди-трет-бутилфосфин}[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]
- РМВ – 4-метоксибензил
- РМР – 4-метоксифенил
- R,R – Quinox – (R, R)-(-)-2,3-бис(трет-бутилметилфосфино)хиноксалин
- rt – комнатная температура (20 °С)
- SegPhos – 2*H*,2'*H*-[4,4'-би-1,3-бензодиоксол]-5,5'-диил)бис(дифенилфосфолан)
- TBS – трет-бутил(диметил)силил
- TIPS – триизопропилсилил
- Tf – трифторметансульфонил
- Troc – трихлорэтил хлорформиат
- ДАБЦО – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
- ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
- ДИПЭА – диизопропилэтиламин
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА - диметилформамид
- ДМЭ – 1,2-диметоксиэтан
- ДХЭ – 1,2-дихлорэтан
- СИД (LED) – светоизлучающий диод
- ТБГП – трет-бутилгидропероксид
- ТБД – 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ТФУА – трифторуксусный ангидрид
- ТФУК – трифторуксусная кислота

1. Введение

Актуальность работы. Пиридиновый цикл является одним из ключевых гетероциклических фрагментов в органической химии и играет важную роль в различных областях науки и промышленности. Так, пиридиновые производные используются в качестве растворителей, реагентов и лигандов в химическом синтезе, что расширяет возможности создания новых функциональных материалов и катализаторов. Еще одной немаловажной областью применения производных пиридина является фармацевтическая отрасль. Так, например, многие лекарственные препараты и природные соединения содержат пиридиновые фрагменты, которые выполняют важную роль в регуляции липофильности, полярности и возможности молекул к формированию водородных связей, что, в свою очередь, оказывает значительное влияние на их фармакологические и фармакокинетические характеристики. Однако недавние структурные исследования препаратов-кандидатов показали, что успешные препараты с наибольшей вероятностью имеют более высокий процент sp^3 -углеродов и стереогенные центры [1, 2]. Одной из значимых структурных единиц в лекарственных препаратах является фрагмент дигидропиридина. Согласно базе данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) доля одобренных агентством лекарств, содержащих такой фрагмент, составляет 4% [3]. Поэтому разработка более эффективных инструментов для построения неплоских гетероциклических систем является важной и актуальной задачей современной органической и медицинской химии. В качестве одного из подходов могут рассматриваться стратегии деароматизации – направления, активно развивающегося в последние годы в органическом синтезе, позволяющего превращать простые и доступные ароматические субстраты в самые разнообразные, даже структурно сложные соединения. Но для пиридина вследствие его структурных и электронных особенностей проведение подобных превращений требует особых методов и условий, поэтому данное направление является малоизученным.

Известно, что наличие высокоэлектрофильных группировок, а также аннелирование электрофильными циклами в ряду аренов облегчает процесс деароматизации. Подобные структуры значительно легче вступают в превращения с потерей ароматичности. Применение стратегии деароматизации к доступным высокоэлектрофильным производным пиридина позволило бы существенно расширить синтетический потенциал данных соединений и одновременно открыть синтетический путь к сложным труднодоступным альтернативными методами получения структурам.

Цель работы. Целью данной работы является разработка нового подхода к синтезу ранее неизвестных функционализированных производных дигидропиридина и

тетрагидропиридина на основе коммерчески и синтетически доступных высокоэлектрофильных систем, содержащих пиридиновый цикл. Суть данного подхода заключается в прямой деароматизации пиридинового кольца с использованием реакций циклоприсоединения и нуклеофильного присоединения в качестве синтетических инструментов.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

1. Разработка оптимальных методов синтеза нитропиридинов и изучение их реакционной способности по отношению к реакциям (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазаметин-илидом.
2. Разработка оптимальных методов синтеза 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов и изучение их реакционной способности в реакциях Дильса-Альдера и нуклеофильного присоединения.
3. Синтез ряда новых 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов и изучение их реакционной способности в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазаметин-илидом и нуклеофильного присоединения.
4. Разработка оптимальных методов синтеза 6-R-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов и изучение их реакционной способности в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазаметин-илидом и нуклеофильного присоединения.
5. Разработка оптимальных методов синтеза 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксида и 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридина и изучение их реакционной способности в реакциях нуклеофильного присоединения.
6. Синтез ряда новых 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов и изучение их реакционной способности по отношению к реакциям присоединения нуклеофилов.

Научная новизна и практическая значимость. В ходе выполнения данной работы был синтезирован широкий ряд высокоэлектрофильных нитропиридинов и изучена их реакционная способность в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазаметин-илидом. Была обнаружена зависимость влияния заместителей в пиридиновом кольце на путь протекания реакции и на количественный и качественный состав образующихся продуктов, что делает данное превращение подходящим инструментом для направленной функционализации пиридинов.

На основе 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов были разработаны методы синтеза новых производных тетрагидропиридина – продуктов взаимодействия в условиях реакции [4+2]-циклоприсоединения, а также 1,4-дигидропиридинов – аддуктов реакций нуклеофильного присоединения. Обнаружена зависимость влияния заместителя в пиридиновом кольце на способность вступать в реакции деароматизации с нуклеофилами.

Синтезирован ряд новых 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов, изучены их реакции нуклеофильного присоединения с индолами и СН-кислотами. Было обнаружено, что на основе данных соединений могут быть синтезированы производные 1,4-дигидропиридинов. Полученные результаты подтвердили ранее обнаруженную корреляцию между типом заместителя в пиридиновом кольце и склонностью системы вступать в реакции деароматизации. Также впервые было продемонстрировано на примере 6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридина, что такие системы могут вступать в реакции (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом с образованием производных тетрагидропиридинов.

Был разработан новый универсальный метод синтеза 6-R-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов на основе реакции орто-диаминов с S₂Cl₂, применимость которого также была продемонстрирована для бензольных систем. Изучена способность полученных тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов вступать в реакции деароматизации посредством присоединения нуклеофилов (донорные (гет)арены и СН-кислоты), а также реакции (3+2)-циклоприсоединения. Полученные результаты хорошо согласуются с ранее наблюдаемыми закономерностями, обнаруженными нами при изучении 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов и 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов.

Был изучен синтез 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксида и 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридина и продемонстрировано, что их более стабильные O-аддукты могут быть использованы в качестве эквивалентов в реакциях с C-нуклеофилами.

Синтезирован ряд новых 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов и изучены их реакции нуклеофильного присоединения с индолами и СН-кислотами. Было обнаружено, что на основе данных соединений могут быть синтезированы производные 1,2-дигидропиридинов.

Публикации. По результатам проведенных исследований было опубликовано 9 статей в рецензируемых международных журналах и 17 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, а также доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов анализа. Соискатель принимал непосредственное участие в подготовке к публикации научных статей по выполненным исследованиям.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на различных всероссийских и международных конференциях, в том числе: Всероссийская

научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней WSOC-2021 (Сочи, 2021 г.), X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, 2024 г.).

Структура и объем работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, литературный обзор на тему «Использование реакций циклоприсоединения и присоединения нуклеофилов для деароматизации пиридинов, хинолинов и изохинолинов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список публикаций и список литературы. Библиографический список включает 133 источника. Работа изложена на 183 страницах, включая 133 схемы, 17 таблиц и 17 рисунков.

2. Литературный обзор¹

2.1 Введение

В данной работе под ароматическими соединениями подразумеваются планарные циклические соединения, реакционная способность которых обуславливается сопряженной системой π -связей, содержащей $4n+2$ p-электронов. Термин деароматизация обозначает реакции, в результате которых исходные ароматические соединения превращаются в неароматические продукты.

Литературный обзор посвящён методам деароматизации пиридинового кольца в пиридинах, а также в родственных соединениях — хинолинах и изохинолинах — на основе реакций циклоприсоединения и нуклеофильного присоединения. По данной тематике опубликован ряд подробных обзоров [4–7], новейший из которых вышел в начале 2016 года. Таким образом, в рамках настоящего обзора преимущественно рассматриваются работы, опубликованные с 2016 года.

Структура литературного обзора состоит из двух разделов: первый посвящен реакциям циклоприсоединения и аннелирования, второй – присоединения нуклеофилов. Внутри каждого раздела добавлено дополнительное деление путем группировки реакций по условиям проведения или по роли гетероциклической системы и необходимым требованиям к ней.

2.2 Деароматизация посредством реакций циклоприсоединения и аннелирования

Использование реакций циклоприсоединения и аннелирования в качестве способа деароматизации пиридинового цикла является удобной стратегией, позволяющей создавать сложные гетероциклические структуры, содержащие несколько стереоцентров. Основной подход к проведению таких реакций с производными пиридина заключается в предварительной модификации исходной гетероциклической системы, а именно – кватернизации атома азота пиридинового кольца. Образующиеся соли являются прекурсорами для широкого спектра диполей, например, илидов и имидов пиридиния и (изо)хинолиния, N-гетероциклических цвиттер-ионов или 1,4-диполей Хьюсгена, которые впоследствии могут быть введены в различные реакции диполярного циклоприсоединения. Производные пиридина, как в форме нейтральной молекулы, так и в виде соли, также могут выступать в качестве диена, диенофила или диполярофила в реакциях циклоприсоединения.

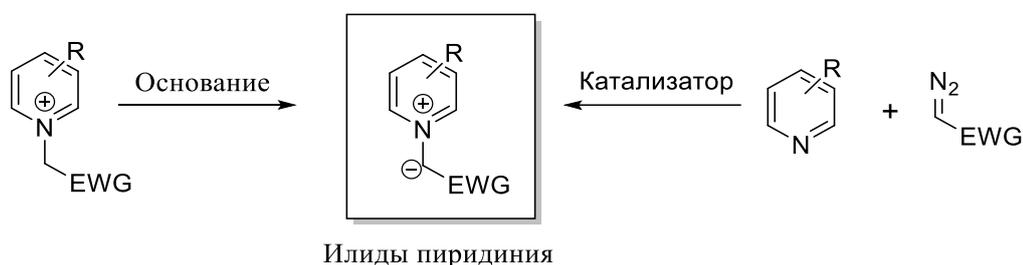
Деление данного раздела произведено согласно типу участия гетероциклической системы в реакциях циклоприсоединения. Первая часть посвящена реакциям производных пиридина, хинолина и изохинолина, выступающих в роли диполей. Также первая часть

разделена по типам диполей. Во второй части приводятся реакции, в которых пиридиновый цикл выступает в качестве диена, диенофила и диполярофила в реакциях циклоприсоединения.

2.2.1 Пиридиновый цикл, выступающий в роли диполя в реакциях циклоприсоединения

2.2.1.1 Илиды пиридиноов, хинолинов и изохинолинов

Илиды пиридина можно рассматривать как особый тип азометин-илидов. Они могут быть получены двумя способами: депротонированием солей пиридина, содержащих электронодефицитные группы и взаимодействием производных пиридина с диазосоединениями в присутствии различных катализаторов.



а) Образование диполя посредством депротонирования солей

Интересный пример сборки спиро-индолизиновых систем при взаимодействии циклических илидов пиридина с нитроалкенами был продемонстрирован в работе Yang в 2021 году (схема 1) [8]. Реакции протекали с высокой стереоселективностью (> 19:1 dr) и хорошими выходами в течение 5 минут. Также было продемонстрировано, что такие реакции не протекают, если пиридиновый фрагмент не содержит электронодефицитных групп, а если содержит, то наибольшие выходы могут быть достигнуты, когда такая группа находится в 3-положении пиридинового кольца.

¹ В обзоре введена отдельная нумерация соединений и схем.

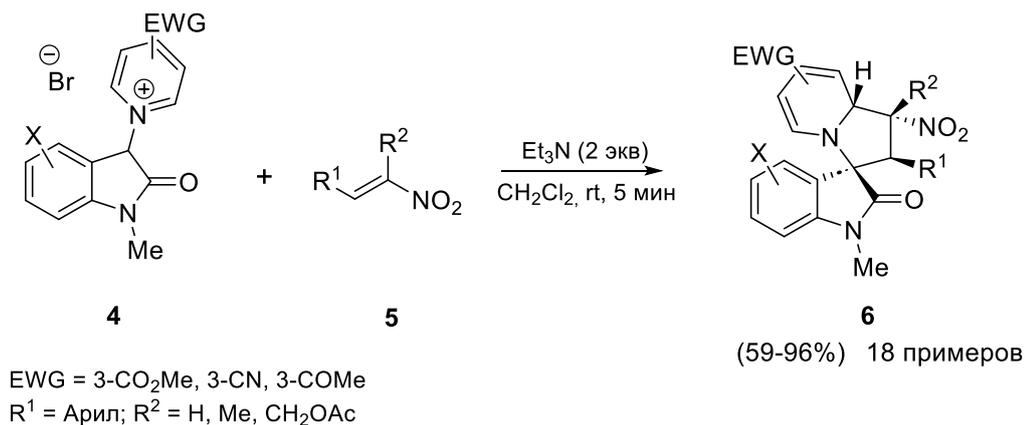
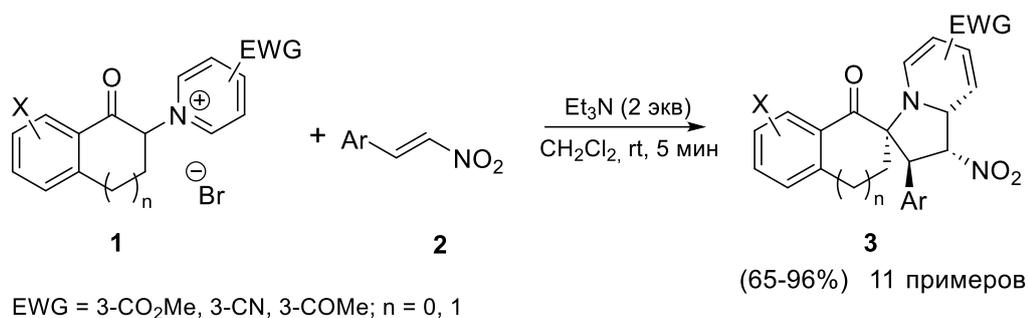


Схема 1.

В 2019 году Ну с коллегами была проведена промотируемая основанием тандемная реакция между 3-(1-алкинил)хромоном **7** с илидами пиридинов, генерируемыми *in situ* из соответствующих пиридиновых солей **8**, приводящая к образованию хромено-[2.3-*d*]азепиновых производных **9** с хорошими выходами (схема 2) [9].

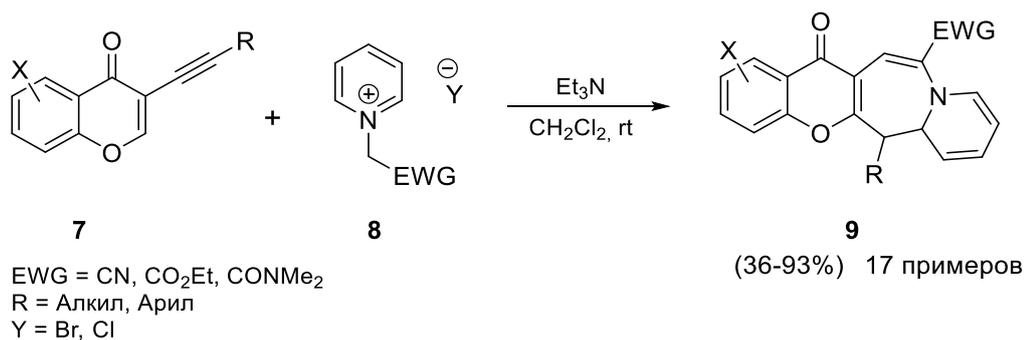


Схема 2.

Авторы предполагают, что механизм превращения выглядит следующим образом (схема 3):

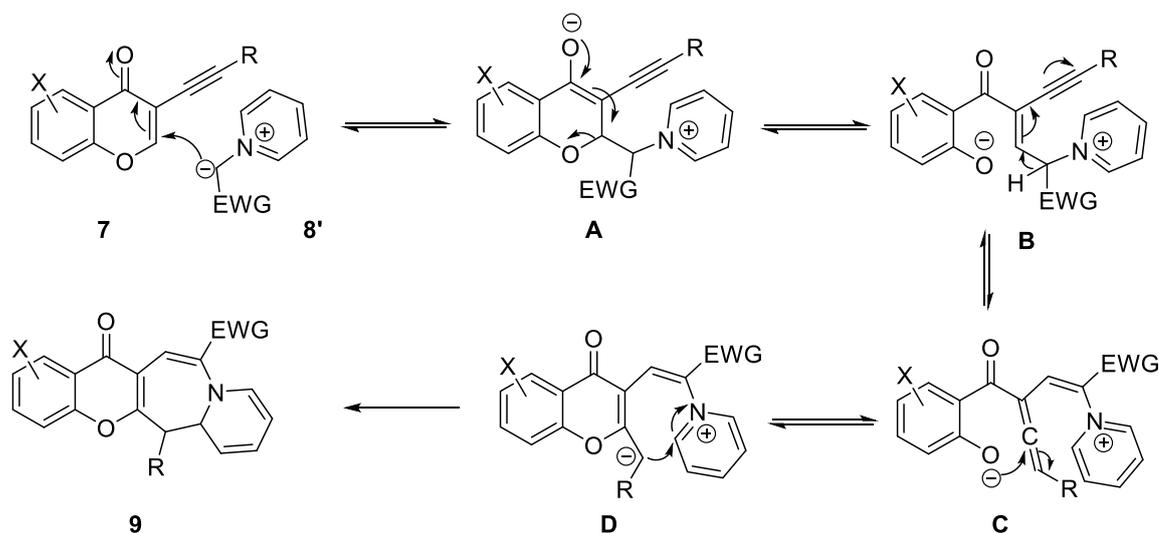


Схема 3.

На первом этапе происходит генерирование илида пиридина **8'** посредством депротонирования исходной соли **8**, который присоединяется по Михаэлю к хромону **7** с образованием интермедиата **A**, который впоследствии раскрывается, превращаясь в **B**. Затем депротонирование приводит к алкин-алленовой изомеризации (интермедиат **C**) и циклизации с восстановлением хромонного кольца (интермедиат **D**). На финальном этапе происходит внутримолекулярное 1,2-присоединение по связи C=N пиридинового цикла в интермедиате **D** с образованием целевого продукта **9**. Интересно отметить, что электронная природа заместителя X в бензольном кольце соединений **7** не оказывает влияния на протекание процесса. Но в тоже время заместитель при алкинильной группе R имеет очень большое значение: алифатические группы замедляют реакцию и уменьшают выходы.

Научная группа под руководством профессора Beeler в 2021 году обнаружила, что пиридиновые илиды деароматизуются при воздействии излучения видимого света [10]. Таким образом, при облучении голубым светом пиридиновых солей **10** в присутствии ДБУ происходит аза-Бюхнеровское расширение кольца, приводящее к азепиновым производным **11** с хорошими выходами (схема 4).

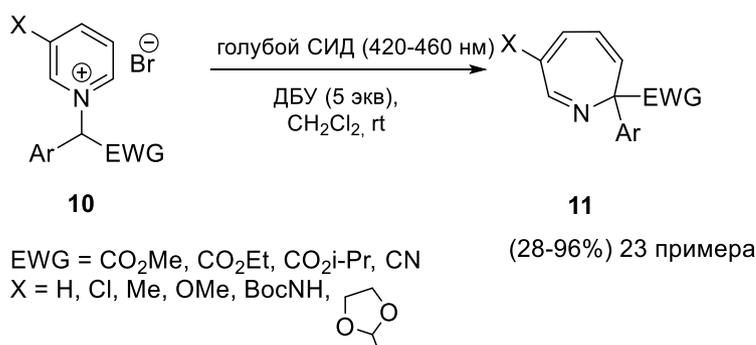


Схема 4.

Илиды хинолиния также могут вступать в реакции циклоприсоединения. Так, в работе доктора Sun был продемонстрирован интересный пример основно-прототируемой реакции солей хинолиновых производных **12** с изатилиденомалононитрилами **13**. Соответствующие хинолиновые илиды генерировались *in situ* посредством воздействия триэтиламина и вступали в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с дицианоалкеновым фрагментом, в результате образовывалась эквимольная смесь диастереомеров спиросоединений **14** с хорошими выходами (схема 5).

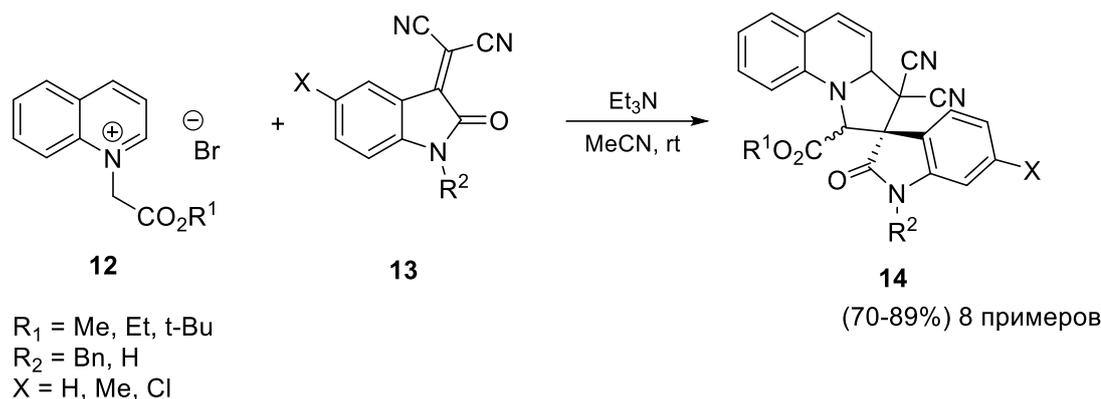


Схема 5.

Впоследствии применимость данной реакции циклоприсоединения была расширена. Так, в исходных производных хинолина карбоксильная группа была заменена на 4-нитрофенильную, что, как оказалось, повлияло на результат: образовывался единственный диастереомер с хорошими выходами (схема 6) [11].

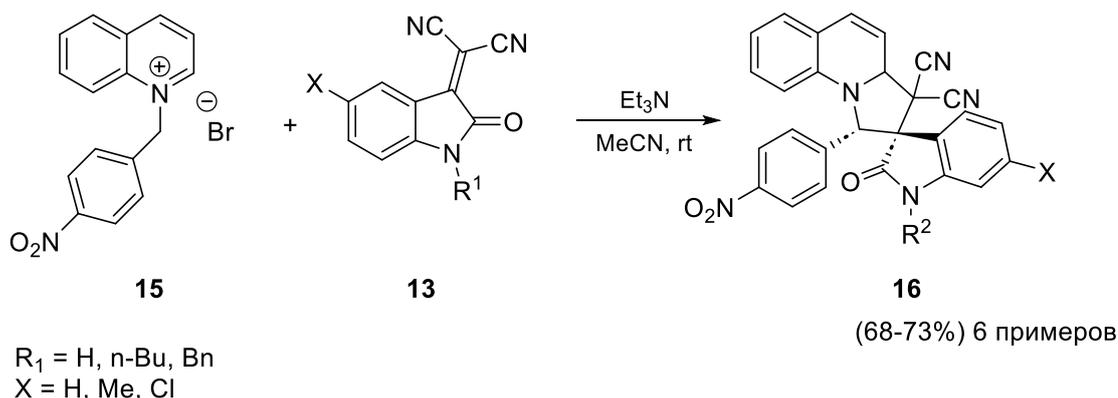


Схема 6.

Авторы предполагают, что высокая диастереоселективность реакции может быть объяснена большим стерическим эффектом 4-нитрофенильной группы.

Похожее превращение было показано Coldham et al в 2019 году [12]. Соли хинолина **17** в присутствии основания реагировали с арилиденмалононитрилами **18**. После депротонирования

хинолиновых солей образованный *in situ* илид хинолина вступает в (3+2)-циклоприсоединение с электронодефицитными алкенами с образованием пирроло[1,2-*a*]хинолинов **19** как единственных регио- и диастереомеров с хорошими выходами (схема 7, уравнение **a**). Применимость данного превращения была расширена: в качестве диполярфила использовался *N*-метилмалеимид **21**, в результате образовывались тетрациклические пирролохинолины **22**, снова в виде единственного диастереомера с хорошими выходами (схема 7, уравнение **b**).

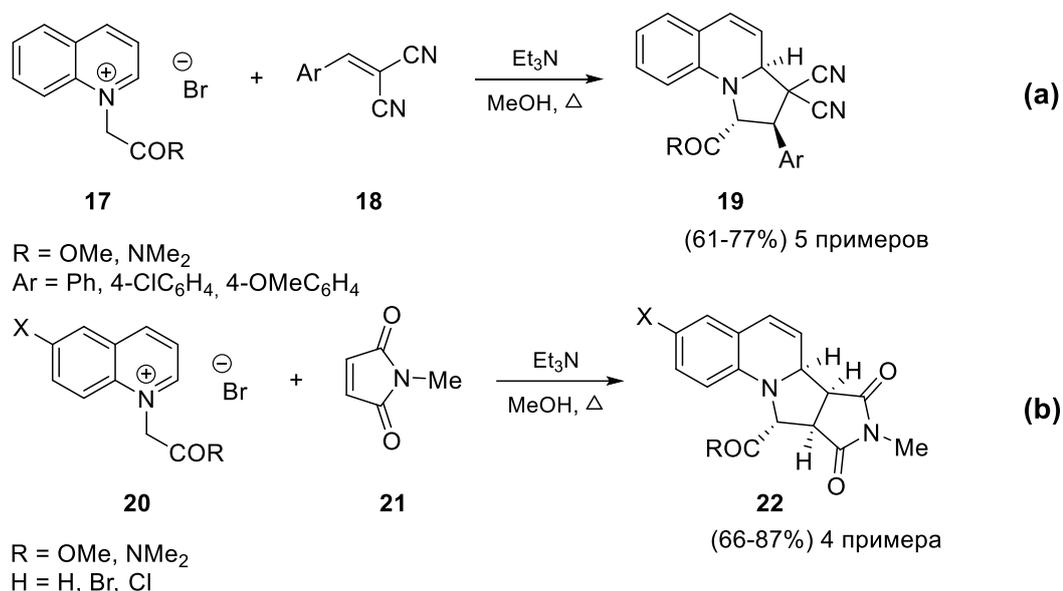


Схема 7.

Дополнительным достоинством использованием солей **20** является наличие заместителя (Cl или Br), которые также присутствуют в полученных соединениях **22**, что, в свою очередь, обуславливает их высокий синтетический потенциал благодаря возможности участвовать в различных реакциях кросс-сочетания.

Пример трехкомпонентной реакции между хинолиновыми солями **23**, инданонами **24** и ароматическими альдегидами **25** в присутствии основания с образованием спиропирролохинолинов **26** с хорошими выходами (схема 8) был показан в работе доктора Yan [13].

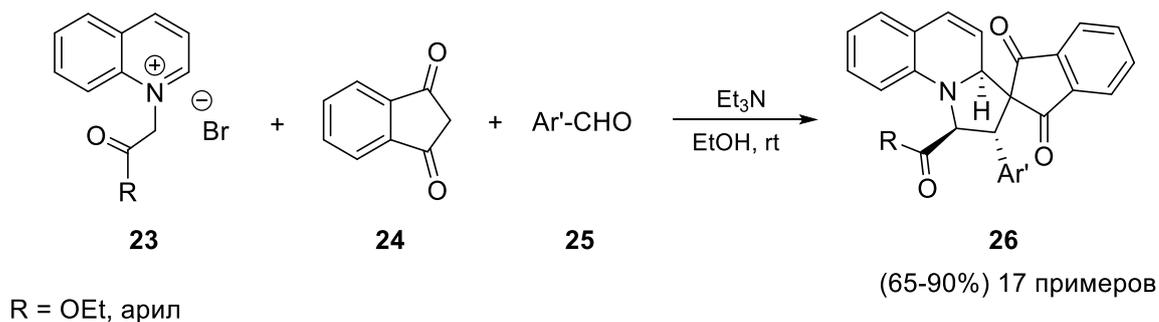


Схема 8.

Авторы предполагают, что на первом этапе происходит конденсация Кневенагеля между альдегидом и инданом с образованием 2-арилиден-1,3-индандионовых производных, которые затем вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с хинолиновым илидом, сгенерированным при депротонировании основанием.

Илиды изохинолина также могут вступать в реакции циклоприсоединения. Так, в работе доктора Yan и его коллег сообщается о трехкомпонентной реакции изохинолиновых солей **27**, изатинов **28** и малонитрила **29** с образованием спиро[индолин-3,2'-пирроло[2,1-a]изохинолинов **30** с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (схема 9) [14].

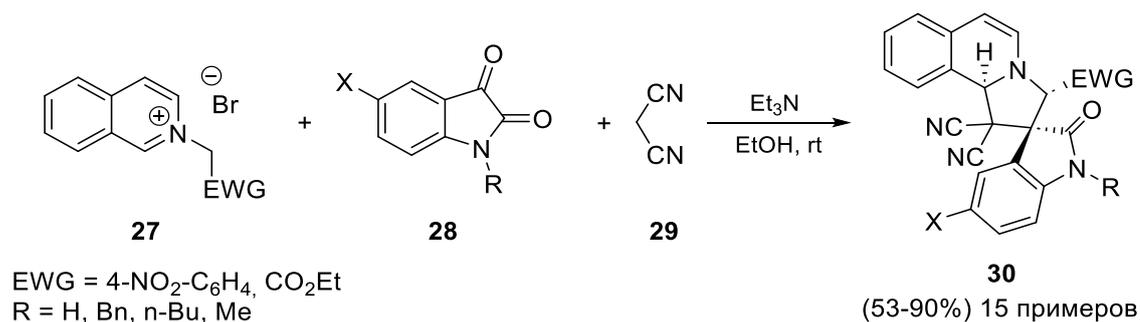


Схема 9.

Как и в предыдущей работе на первом этапе под действием основания происходит конденсация малонитрила с изатинами с образованием соответствующих изатилиденмалонитрилов, которые, вероятно, и выступают в качестве диполярофила в реакции (3+2)-циклоприсоединения с генерированными посредством депротонирования исходных изохинолиновых солей *in situ* илидами. Интересно отметить, что природа заместителей в изатиновом фрагменте никак не влияет на протекание данного превращения.

В 2016 году Feng et al сообщили об энантиоселективном 1,3-диполярном циклоприсоединении с обращенными электронными требованиями для метилилидов изохинолина **31** с енокарбаматами **32**. Эта реакция катализируется хиральным N,N'-диоксидным комплексом Ag(I), генерирующимся *in situ* из тетрафторбората серебра и хирального лиганда L-TQ-(S)-EPh, содержащего в себе тетрагидроизохинолиновые и (S)-фенилэтиламиновый фрагменты. После того, как реакционная смесь перемешивалась 24 часа в ТГФ при 0 °С, были получены хиральные пирролоизохинолины **33** с высокими выходами, с хорошей диастерео- и энантиоселективностью (схема 10) [15].

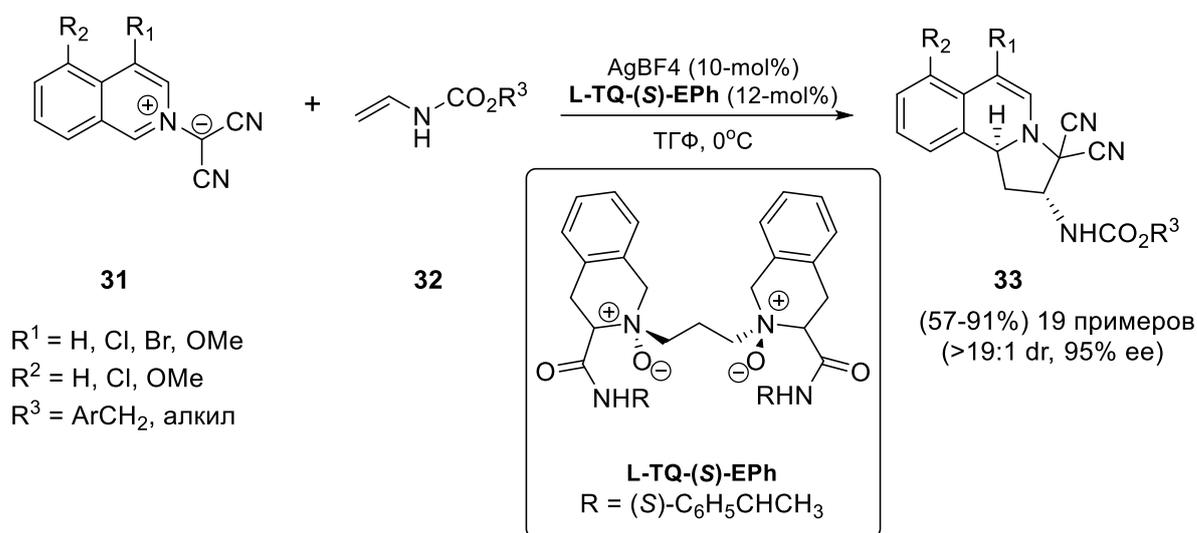


Схема 10.

Лучшие результаты были достигнуты, когда енокарбаматы содержали электронодефицитные заместители в бензильной группе ($R^3 = \text{CH}_2\text{-Ar}$). В случае алкильных заместителей при карбоксильной группе ($R^3 = \text{алкил}$) реакция по-прежнему протекает, но уже с меньшей энантиоселективностью. Заместители в изохинолиновом кольце (R^1 и R^2) не оказывают влияния на стереоселективность и выходы получаемых соединений **33**.

По-настоящему элегантный четырехкомпонентный *one-pot* синтез был открыт Зубаревым и его коллегами: в результате взаимодействия изохинолина **34** с α -галогенкарбонильными соединениями **35** происходит образование соли **36**, которая впоследствии реагирует с продуктом конденсации ароматического альдегида **37** и малонитрила в присутствии основания с образованием бензоаннелированных индолизинов **38** с хорошими выходами в виде единственного диастереомера (схема 11) [16].

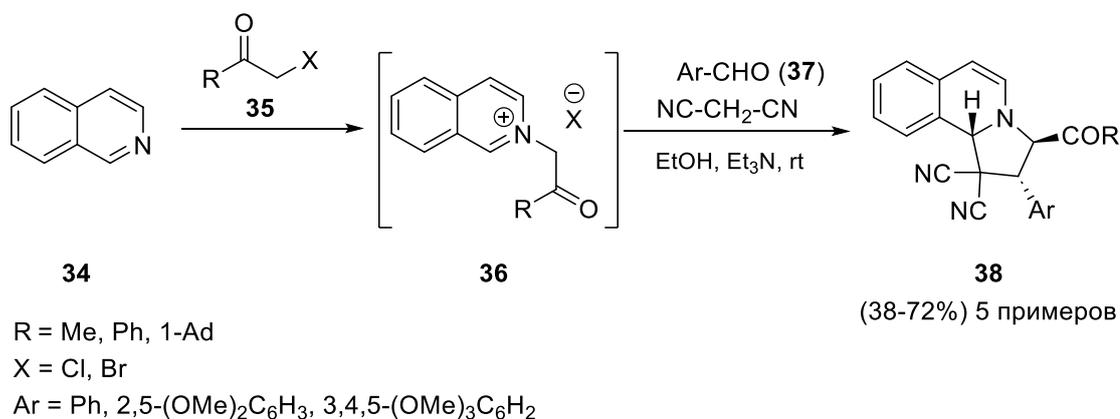


Схема 11.

б) Диазосоединения в качестве прекурсоров илидов

В 2016 году группа под руководством профессора Dowden сообщила о мультикомпонентном синтезе высокофункционализированных тетрагидроиндолизинов **41** посредством реакции 1,3-диполярного присоединения пиридиновых илидов, генерированных *in situ* из металлокарбенов, с электрофильными алкенами, такими как 3-алкенилоксиндолами **39** и N-метилмалеимидами **21** (схема 12, уравнение а) [17].

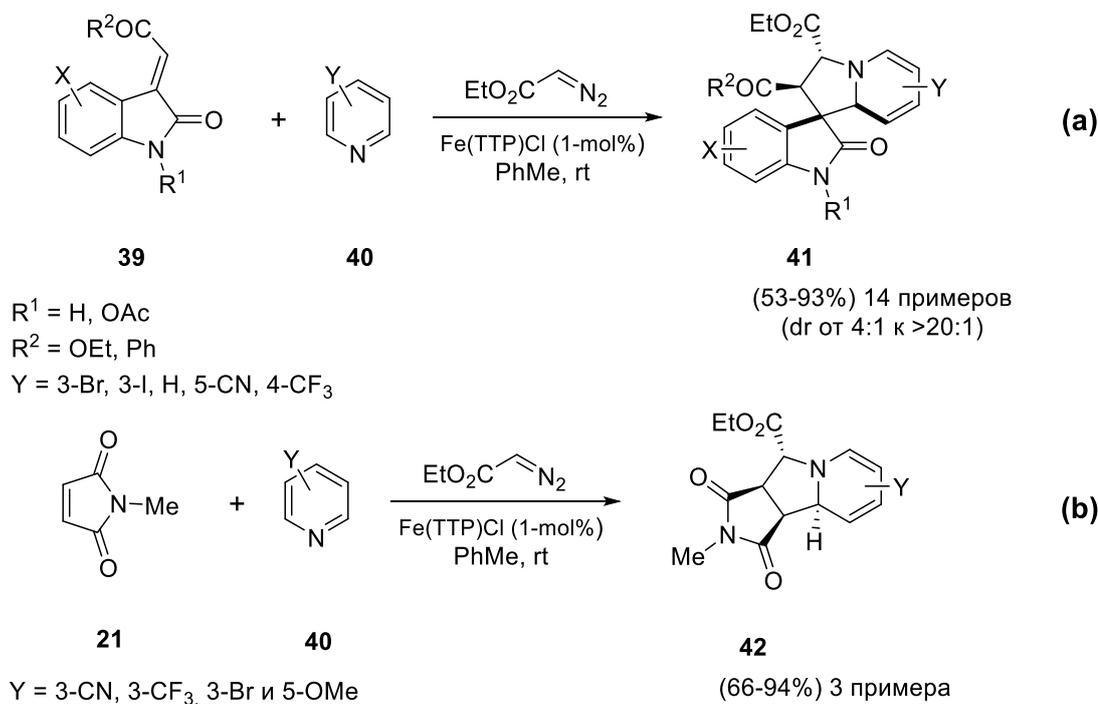


Схема 12.

Взаимодействие между алкенами, замещенными пиридинами **40** и этилдиазоацетатом, в присутствии комплекса Fe(TPP)Cl (TPP = тетрафенилпорфирин) как катализатора приводит к тетрагидроиндолизидам **41** и **42** с высокими выходами (схема 12, уравнение б). Интересно отметить, что данная реакция толерантна к заместителям в пиридиновом кольце: они могут быть как электроноакцепторными, так и электронодонорными.

В работе Feng был продемонстрирован энантиоселективный вариант реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридиновых илидов с 3-алкенилоксиндолами, в качестве катализаторов использовался ахиральный комплекс железа (III) и хиральный комплекс скандия (III) (схема 13) [18].

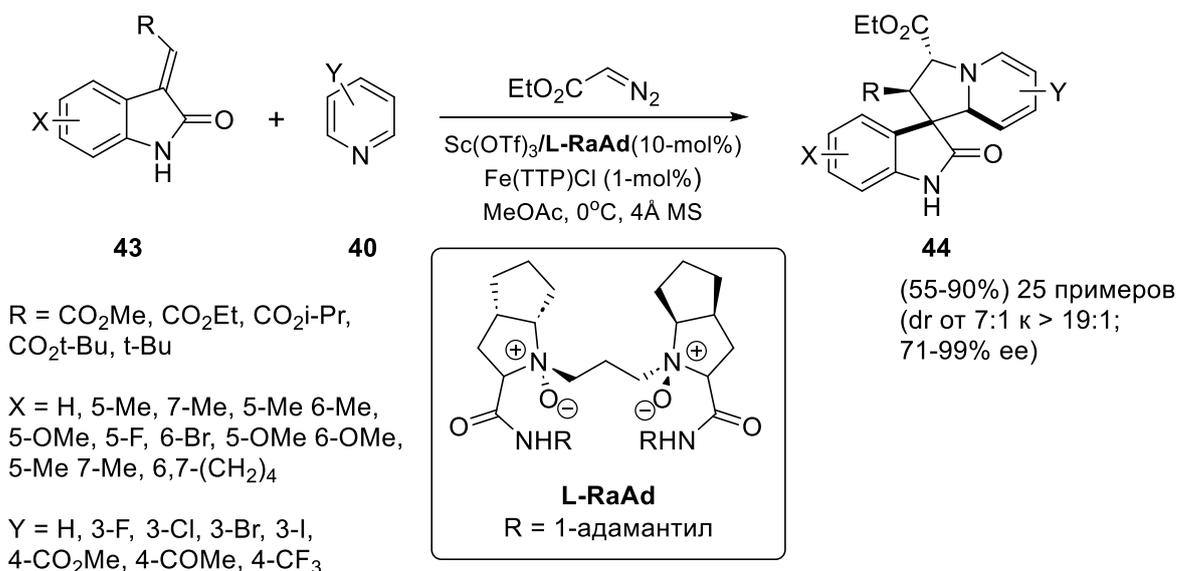


Схема 13.

Авторы предположили, что после образования илида пиридина хиральный комплекс кислоты Льюиса может контролировать энантиоселективность реакции. Они обнаружили, что сочетание соли железа Fe(TPP)Cl с трифлатом скандия и хиральным N,N'-диоксидным лигандом L-RaAd образует подходящую каталитическую систему для синтеза тетрагидроиндолизидинов **44** с хорошими выходами и отличной диастерео- и энантиоселективностью. Также они обнаружили, что заместитель X в фенильном кольце оксиндолов **43** влияет на протекание реакции: так электронодонорные заместители повышают выход конечных продуктов, а также увеличивают диастерео- и энантиоселективность, в то время как электроноакцепторные – понижают. Более того, заместитель R в алкеновом фрагменте тоже играет важную роль в энантиоселективности реакции циклоприсоединения: лучшие результаты были достигнуты в случае объемных заместителей. С другой стороны, заместители в пиридиновом кольце никак не влияют на эффективность процесса.

Интересный пример взаимодействия пиридиновых илидов с электронодефицитными алкенами под действием излучения видимого света был описан в работе группы доктора Sen [19]. Воспользовавшись преимуществами фотолитической генерации азотных илидов из N-гетероаренов и арилдиазоэфиров, авторы открыли трехкомпонентную (3+2) реакцию циклоприсоединения между пиридином **45** (изохинолином **34**), диазоэфирами **46** и метилакрилатом, продуктом которой являются тетрагидроиндолизидиновые производные, которые легко окисляются до соответствующих дигидроиндолизидинов **47** (схема 14, уравнение a). Применимость метода была также расширена: так в качестве диполярофила могут быть использованы 3-алкенилоксиндолы **48** (схема 14, уравнение b). Важно отметить, что реакции

толерантны к структуре диазосоединений: могут использоваться эфиры как с электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце, так и с электронодонорными.

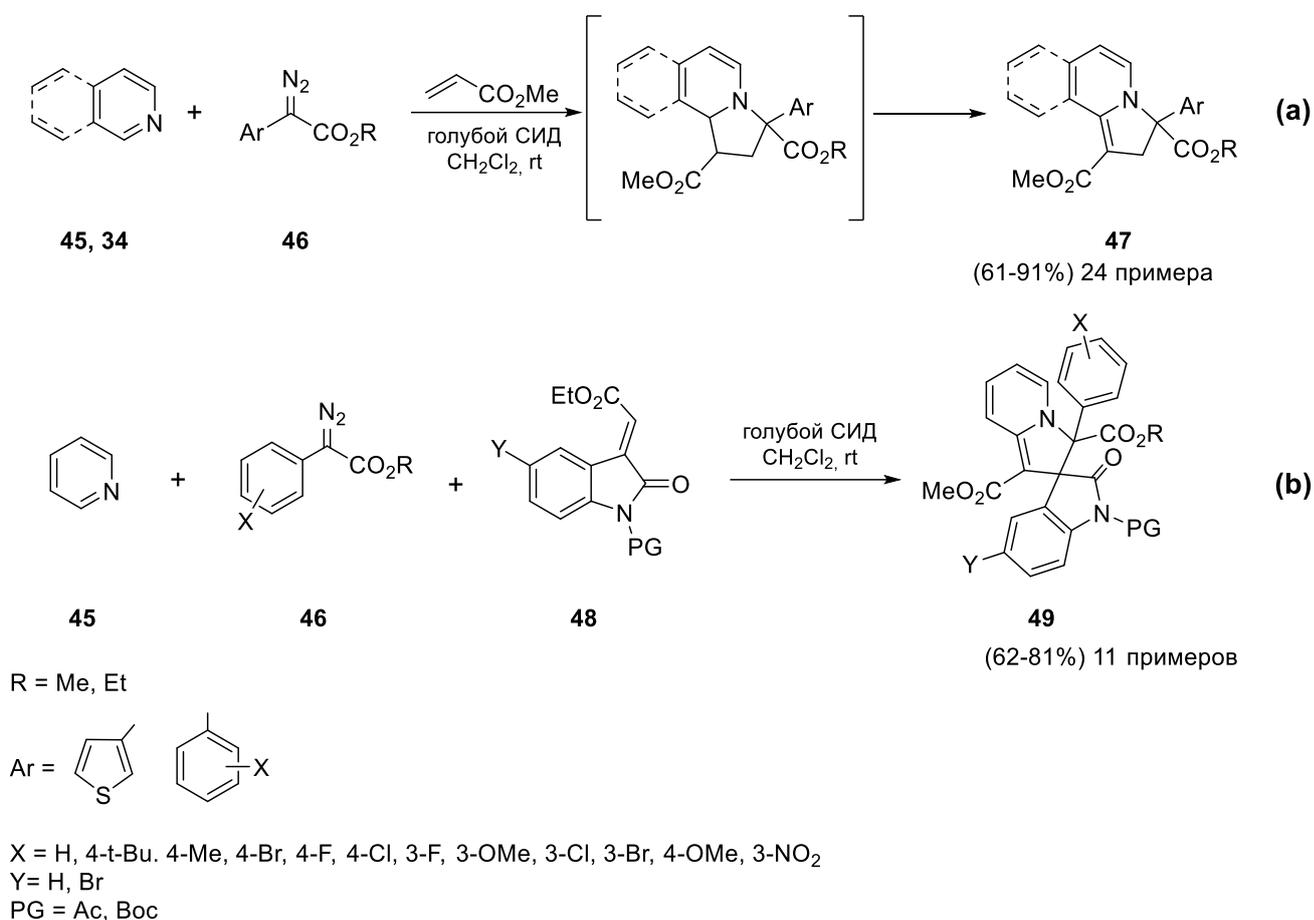


Схема 14.

Научная группа под руководством доктора Peng использовала диазосоединения в условиях родиевого катализа для генерирования хинолиновых илидов, которые затем вступали в реакции с электронодефицитными алкенами как диполярфилами [20]. Авторами были осуществлены региодивергентные (3+2)- и (5+2)-циклоприсоединения, зависящие от типа донорно-акцепторного диазосоединения. Таким образом, мультикомпонентная реакция хинолинов **50**, арилдиазоацетатов **52** и диметилацетилендикарбоксилата **51** протекает как (3+2)-процесс и приводит к индолизиновым производным **54** с хорошими выходами (схема 15, уравнение а). Реакция толерантна по отношению к заместителям в арильном кольце диазоацетатов и положениях C6 и C7 хинолинового фрагмента (использовались как электроноакцепторные группы, так и электронодонорные группы). В случае же, если в реакции использовались α -диазокетоны **53**, протекало (5+2)-циклоприсоединение, в результате которого образовывались 1,4-оксазепиновые производные **55** с хорошими выходами (схема 15, уравнение б). Реакция протекает с различными диазокетонами, имеющими как электроноакцепторные, так

и электронодефицитные заместители в обоих арильных кольцах (Ar^1 и Ar^2), а также с гетероарильными фрагментами.

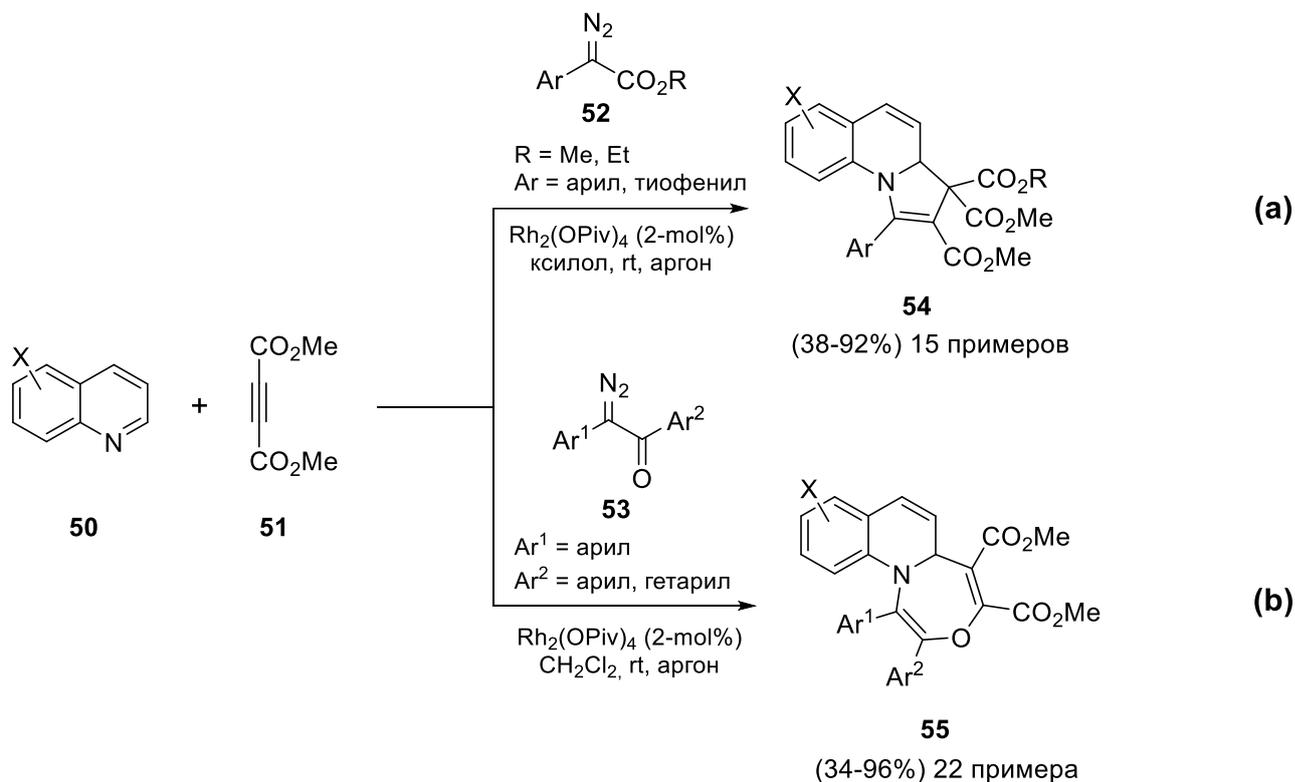
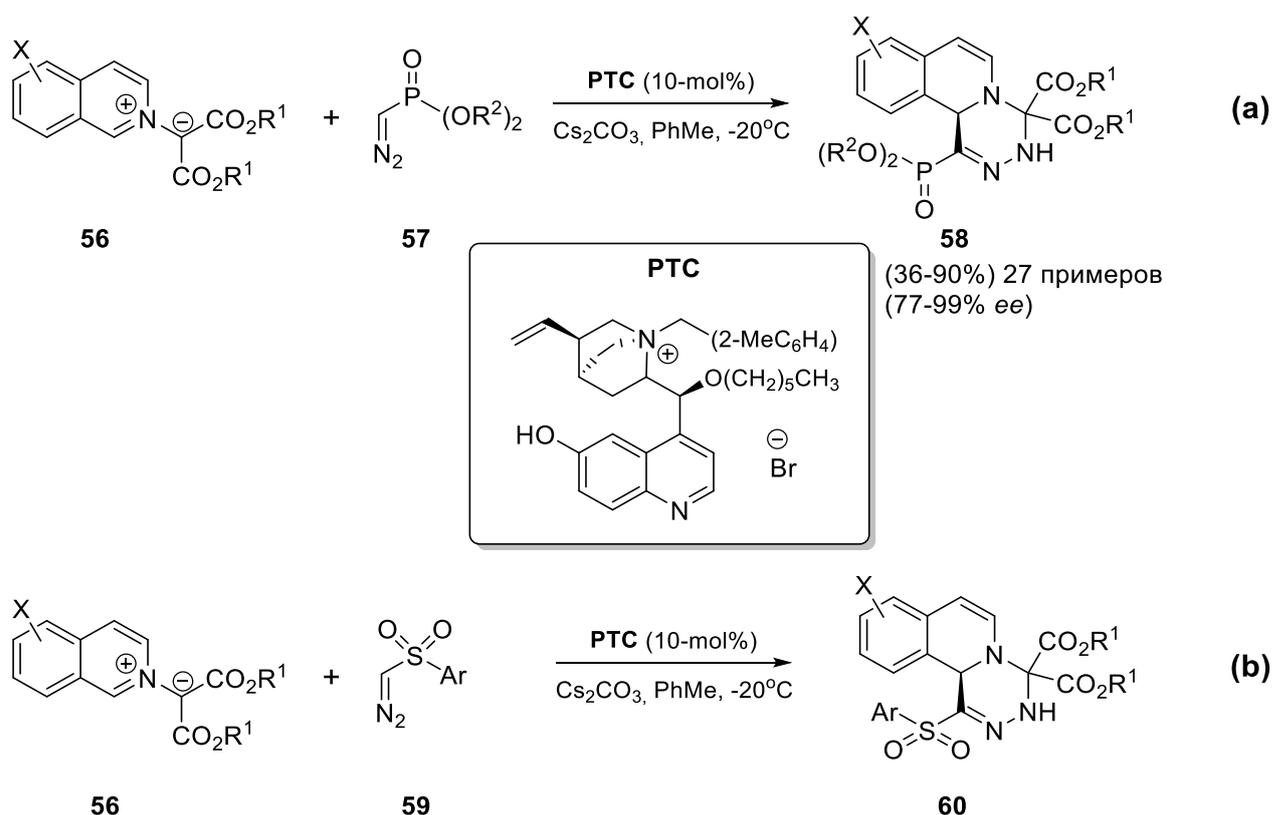


Схема 15.

Недавно была обнаружена реакция изохинолиновых илидов с диазосоединениями в условиях межфазного катализа [21]. Авторы нашли бифункциональный хиральный межфазный катализатор, способный промотировать энантиоселективную (3+3) реакцию циклоприсоединения изохинолиновых илидов **56** с α -(диазометил)фосфонатами **57** с получением [1,2,4]триазино[5,4-*a*]изохинолиновых производных **58** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности (схема 16, уравнение **a**). Заместители при эфирных группах у илида и фосфоната почти не оказывают влияния на протекание процесса, за исключением примеров, когда эфирные группы являются стерически большими (трет-бутильные заместители). В этом случае было замечено понижение выходов желаемых продуктов. Заместители в изохинолиновом фрагменте могут быть как электрооакцепторными, так и электронодонорными, так как они никак не влияют на протекание реакции. Применимость данного подхода была расширена: в качестве диазосоединений также могут быть использованы диазосульфоны **59**, в реакции с которыми образуются триазино[5,4-*a*]гидроизохинолинсульфоны **60** (схема 16, уравнение **b**).



(36-90%) 27 примеров
(77-99% ee)

(65-96%) 15 примеров
(77-99% ee)

R¹ = Et, i-Pr, i-Bu, t-Bu

R² = Me, Et, i-Pr

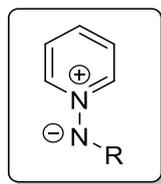
Ar = Ph, 2-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 4-R-C₆H₄ (R = Me, OMe, F, Cl, Br), 2-нафтил

X = 5-Cl, 5-Br, 5-OMe, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-OMe, 6-Me, 6-Et, 6-i-Pr, 6-t-Bu, 7-Br, 7-OMe, 8-Cl, 8-Br, 8-OMe, 6-Me и 8-Cl, 5,8-(OMe)₂, 6-F и 7-OMe, 6-Cl и 7-Me

Схема 16.

2.2.1.2 N-иминопиридиновые, -хинолиновые и -изохинолиновые илиды

N-иминоилиды пиридина, хинолина и изохинолина можно рассматривать как особый класс азометин-илидов. Реакции циклоприсоединения не широко распространены с такими диполями вследствие высокого энергетического барьера, требуемого для деароматизации гетероциклов.



N-иминопиридиновый илид

В 2018 году Guo с коллегами сообщил о формальной (5+3) реакции циклоприсоединения винилэтиленкарбонатов или винилоксиранов с N-иминоизохинолиновыми илидами (схема 17) [22].

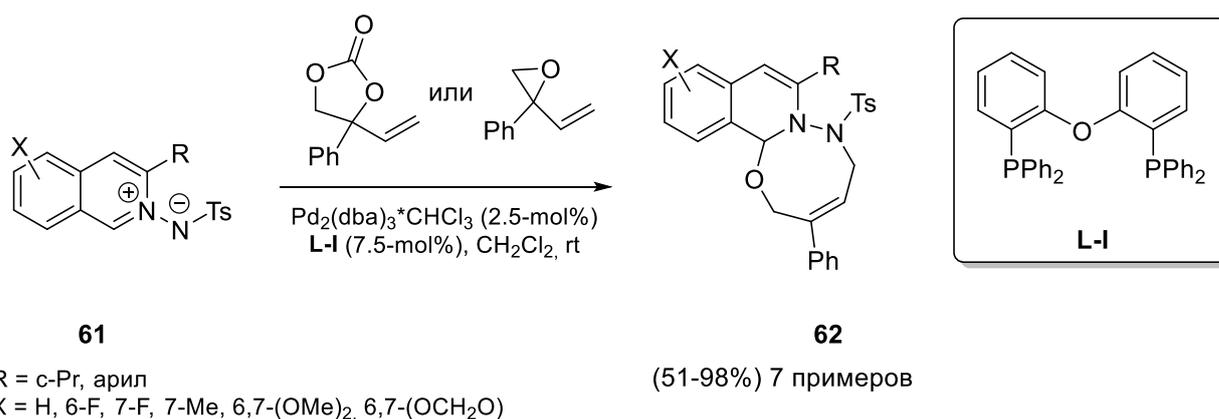


Схема 17.

Авторы предполагают, что комплекс палладия взаимодействует с винилэтиленкарбонатом или винилоксираном с образованием аллил-палладиевого интермедиата, который затем реагирует с N-иминоизохинолиниевыми илидами **61** с образованием соединений **62**, содержащих 8-членный цикл. Реакция протекает с хорошими выходами и высокой региоселективностью в условиях использования дополнительного фосфорсодержащего катализатора **L-I**.

В работе профессора Doyle была продемонстрирована энантиоселективная (3+3) реакция циклоприсоединения енолдиазокарбонильных соединений **64** с ацилиминопиридиновыми и -хинолиновыми илидами [23]. Были подобраны оптимальные условия для проведения реакции, которыми оказались использование в качестве катализатора соли меди (I) с хиральным бисоксазолиновым лигандом (схема 18). Таким образом, пиридиновые и хинолиновые имид-илиды **63** реагируют с енолдиазокетонами и амидами **64** в присутствии Cu(MeCN)₄BF₄ и лиганда **L-II** с образованием пиазиногидрохинолинов **65** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности. Различные заместители как в илиде (R¹), так и в диазосоединении (R²) не оказывают влияния ни на выход продукта, ни на его оптическую чистоту.

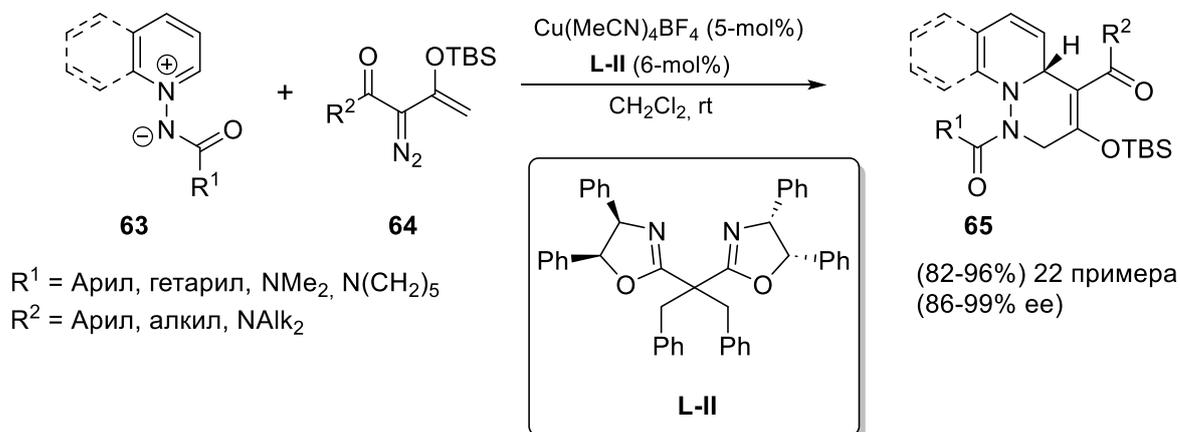


Схема 18.

Lui, Chen и их коллеги обнаружили палладий-катализируемую (4+3) реакцию деароматизации между N-иминохинолиниевыми **66** (схема 19, уравнение а) и -изохинолиниевыми илидами **69** (схема 19, уравнение б) с 2-(гидроксиметил)аллил трет-бутил карбонатами **67** (схема 19) [24].

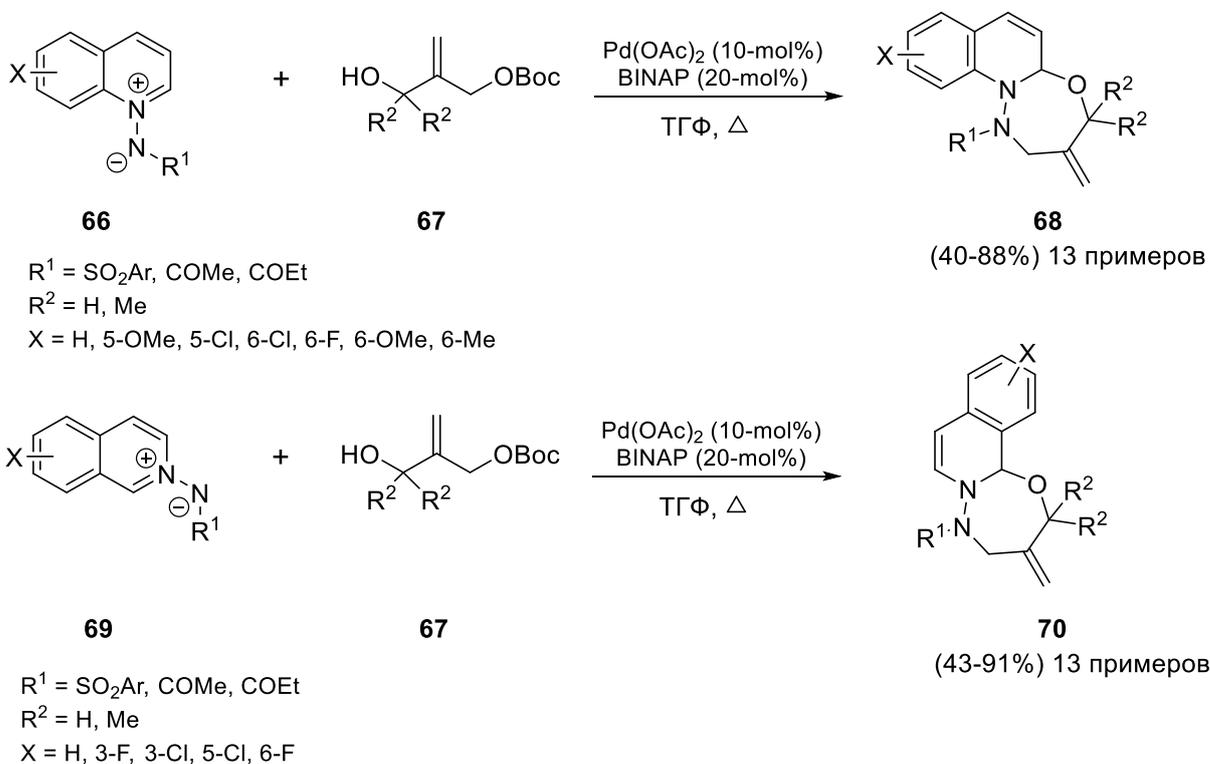
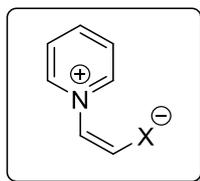


Схема 19.

Заместитель в илиде непосредственно оказывает влияние на выход желаемых продуктов: так, электронодефицитные группы увеличивают выходы, в то время как электронодонорные – понижают. Также была замечена закономерность, что реакции хинолиниевых илидов **69**, имеющих заместители в положении С6, протекают с большим выходом, чем в случае илидов, имеющих такие же заместители, но в положении С5 бензольного кольца. Лучшие результаты были достигнуты в случае сульфамидов ($R^1 = \text{SO}_2\text{Ar}$), в то время как N-ацетильный и N-пропионильный фрагменты понижают выход желаемого продукта.

2.2.1.3 N-гетероароматические цвиттер-ионы как примеры 1,5-диполей



N-гетероароматический цвиттер-ион

В последнее время активно развивается изучение реакций циклоприсоединения более высокого порядка – реакций циклоприсоединения, где участвует более бл-электронов. N-Гетероароматические цвиттер-ионы могут выступать как 1,5-диполи, что делает их оптимальным субстратом для проведения таких превращений.

Ключевым подходом к успешному синтезу таких 1,5-диполей можно считать катализируемое соединениями родия (II) раскрытие кольца N-сульфонил-1,2,3-триазолов с образованием α -азавинилкарбеноидов родия **RC-I** [25], которые, как было обнаружено научной группой доктора Yoo в 2014 году, реагируют с пиридинами с образованием стабильных на воздухе азометин-илидов **72**, которые могут быть выделены в чистом виде (схема 20).

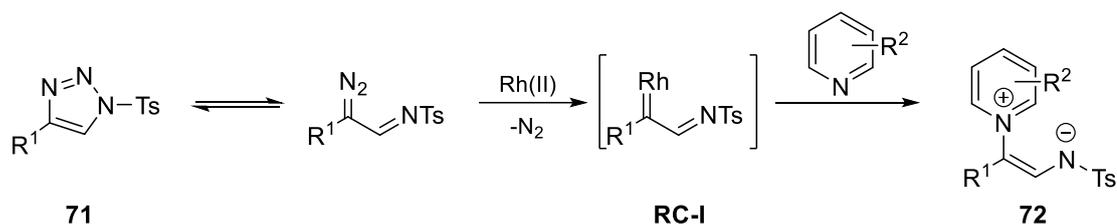


Схема 20.

Получаемые диполи вступают в каскадные реакции (5+2)-/(2+2)-циклоприсоединения с аринами с образованием замещенных полициклических 1,4-бензодиазепинов (схема 21) [26].

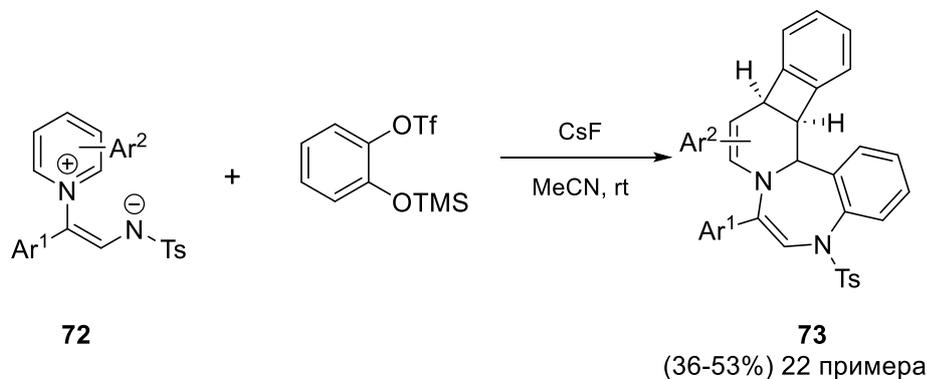
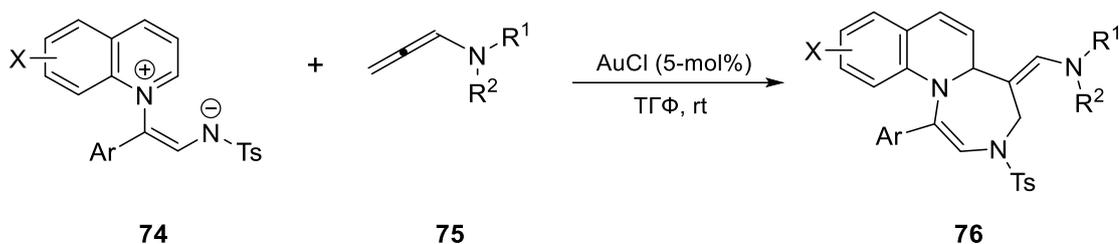


Схема 21.

Такие диполи также способны реагировать с алленами. Так, в работе доктора Yoo был продемонстрирован пример получения хинолиновых цвиттер-ионов **74**, которые затем были введены в реакцию (5+2)-циклоприсоединения с алленамидами **75** в условиях катализа солями золота (I) (схема 22) [27].



R¹ = Ts, Ns, Ms

R² = Алкил, арил

X = H, 3-Ph, 5-Br, 5-Cl, 6-Me, 6-OMe, 6-Br, 6-Cl, 6-CO₂Me, 7-Me

(42-96%) 21 пример

Схема 22.

Реакция протекает с образованием производных 1,4-дiazепинов **76** с хорошими выходами и различными заместителями (R²) в енаминном фрагменте. Самые лучшие результаты были получены в случае N-тозил (R¹ = Ts) производных. Заместители в хинолине не оказывают влияния на протекание реакции, поэтому они могут быть любыми (как электроноакцепторными, так и электронодонорными), что расширяет применимость данного метода.

Другой интересный пример использования таких цвиттер-ионов – снова работа группы под руководством доктора Yoo, в которой N-ароматические цвиттер-ионы вступали в реакцию (5+2)-циклоприсоединения с кетенами с образованием diaзепиновых производных (схема 23) [28].

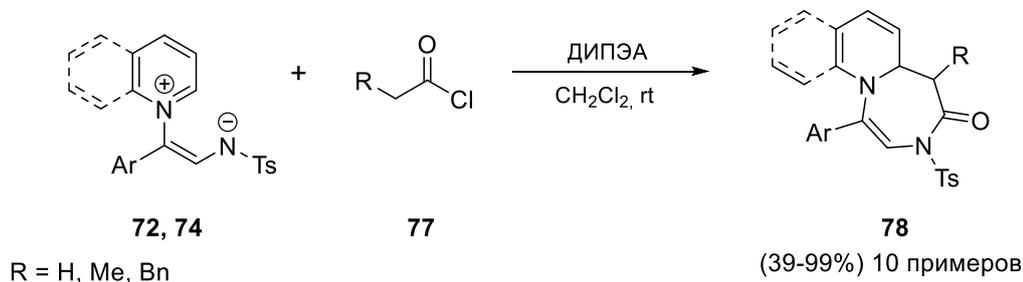


Схема 23.

Кетены генерируются из соответствующих хлорангидридов **77** *in situ* под действием основания, реакции протекают с хорошими выходами. Заместители в пиридиновом кольце не оказывают влияния на протекание процесса, но в случае хлорангидридов могут использоваться только соединения с алкильными заместителями.

Интересный пример медь-катализируемой реакции (5+1)-циклоприсоединения хинолиновых цвиттер-ионов **74** с электронодефицитными терминальными алкинами **77** с образованием производных пиазино[1,2-*a*]хинолинов **78** с хорошими выходами (схема 24) был показан в совместной работе двух научных коллективов под руководством Yoo и Baik соответственно [29].

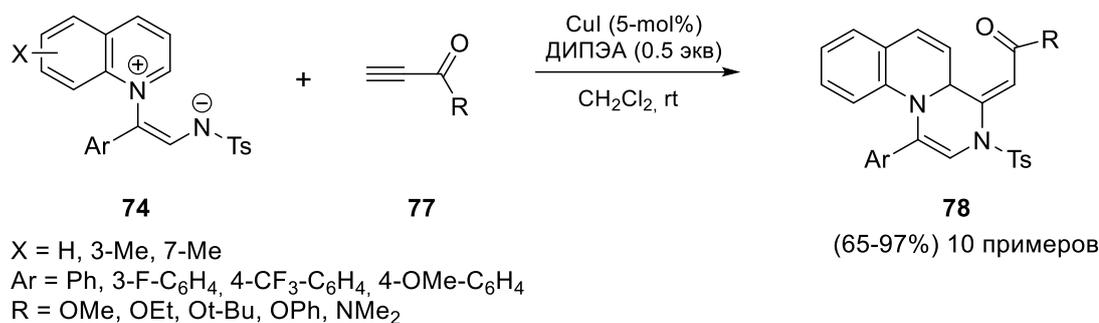


Схема 24.

Авторы также использовали и другие виды катализаторов и обнаружили энантиоселективный вариант реакции: использование Cu(MeCN)₄BF₄ в присутствии хирального лиганда *S*-(-)-DM-SegPhos (схема 25).

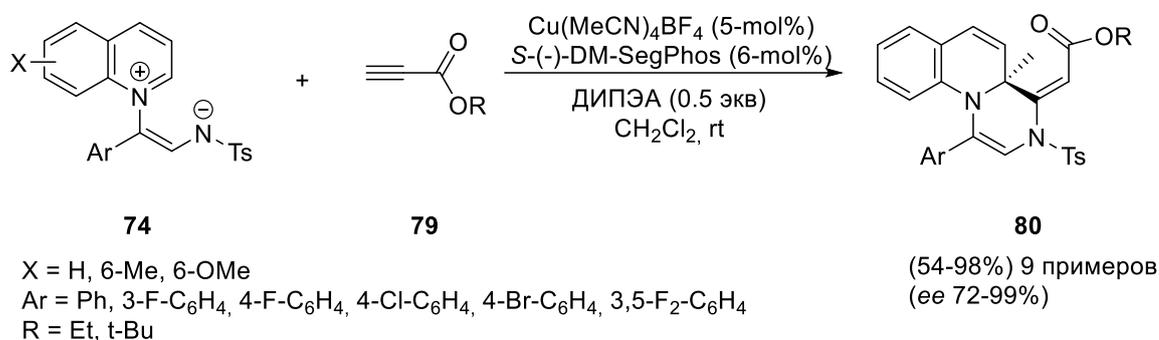


Схема 25.

Продолжая свои исследования, Yoo et al. обнаружили, что хлорид меди (I) может быть использован как катализатор для (5+3) реакции циклоприсоединения цвиттер-ионов хинолина **74** с диазосоединениями **81** в присутствии хирального лиганда **L-III**, при этом необходима добавка NaBArF (схема 26) [30].

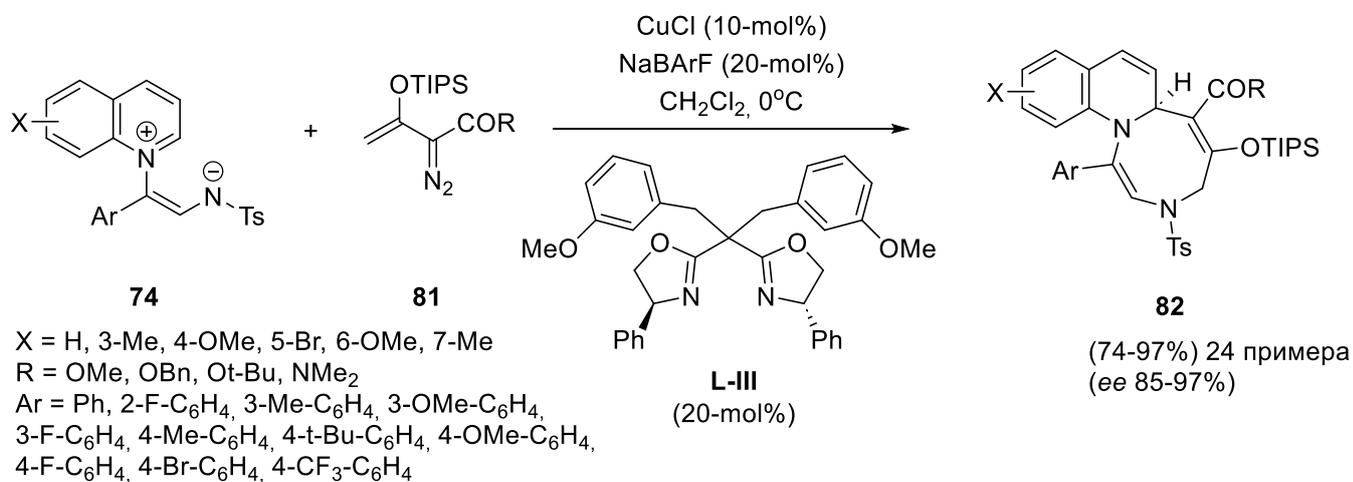


Схема 26.

Реакции протекают с хорошими выходами и высокими значениями *ee*. Заместители в положениях C3-C7 хинолинового кольца не влияют ни на выход желаемого продукта, ни на энантиоселективность, несмотря на свои электронные свойства (они могут быть как электронодонорными, так и электроноакцепторными).

Еще одним распространённым вариантом подобных цвиттер-ионов являются 1,4-тиоляты, о которых впервые сообщил Vazgir в 2011 году, получив их из диалкилацетилендикарбоксилатов, элементарной серы и пиридина (схема 27) [31].

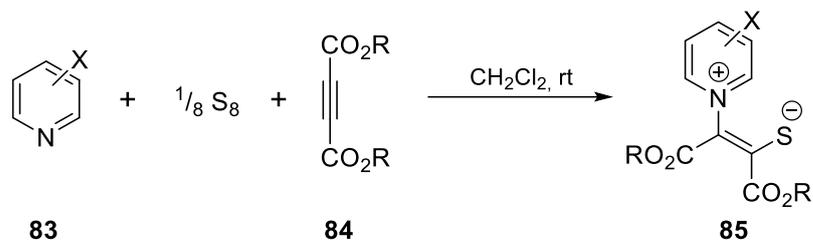


Схема 27.

Но использование таких диполей в качестве инструментов для синтеза гетероциклических систем, содержащих серу, было предпринято только в 2019 году Zhai и коллегами посредством реакции, протекающей с элиминированием пиридинового фрагмента [32]. По-настоящему первым примером реакции циклоприсоединения 1,4-цвиттер-ионных тиолятов можно считать работу Zhai и Cheng, вышедшую в 2020 году (схема 28) [33]:

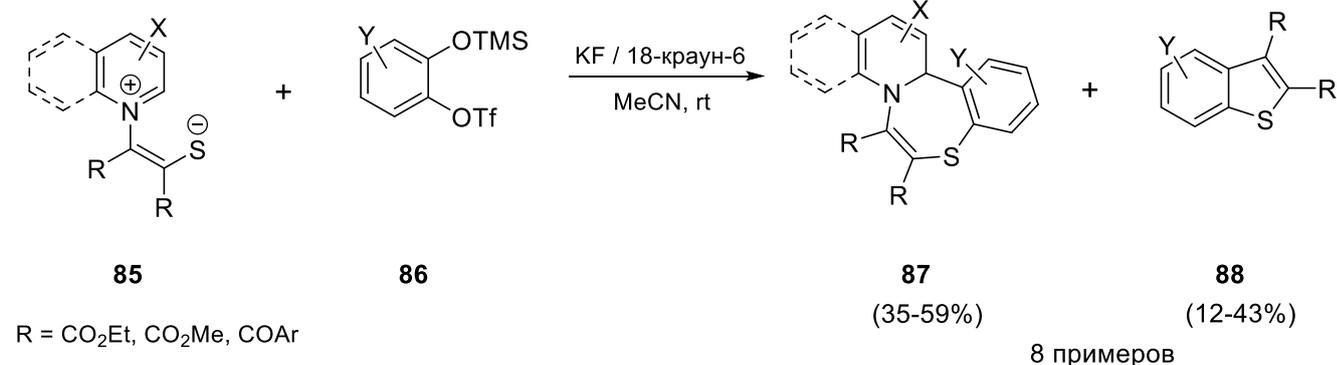


Схема 28.

Как предполагают авторы, реакция протекает по двум направлениям: через 1,5-диполярное циклоприсоединение образуются бензопиридоthиазепины **87** (пиридиновый фрагмент является реагирующей частью), второй путь – (3+2) каскадная циклизация, включающая присоединение S-нуклеофила, C-присоединение по Михаэлю и затем отщепление пиридина как уходящей группы в ретро-реакции Михаэля.

Продолжая свои исследования, те же авторы обнаружили, что пиридиновые цвиттер-ионные тиоляты **85** реагируют с сульфенами, которые легко могут быть генерированы *in situ* из соответствующих арилметансульфохлоридов **89** под действием основания (схема 29) [34]:

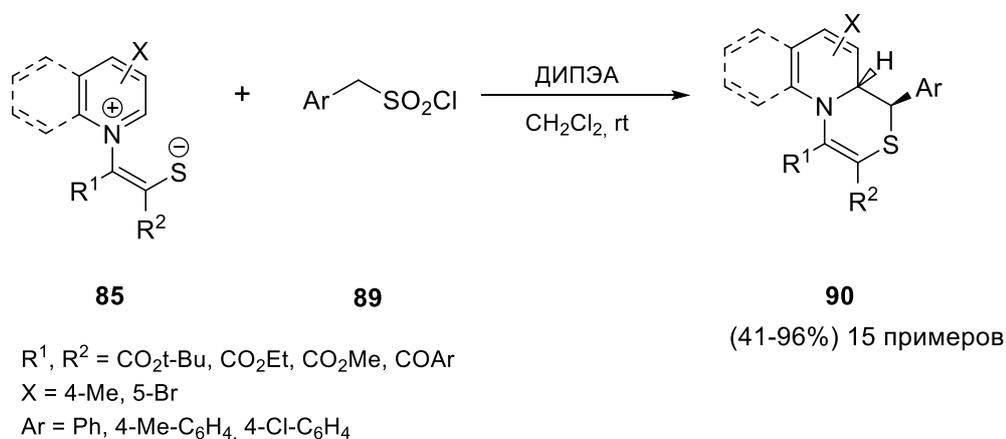


Схема 29.

В результате реакции формального (5+1)-циклоприсоединения образуются производные 1,9а-дигидропиридо[2,1-с][1,4]тиазинов **90** с хорошими выходами, причем реакция толерантна по отношению к заместителям в тиолятном фрагменте.

Также 1,5-диполи **85** способны реагировать с алленоатами **91** с образованием производных тиазепинов **92** (схема 30) [35].

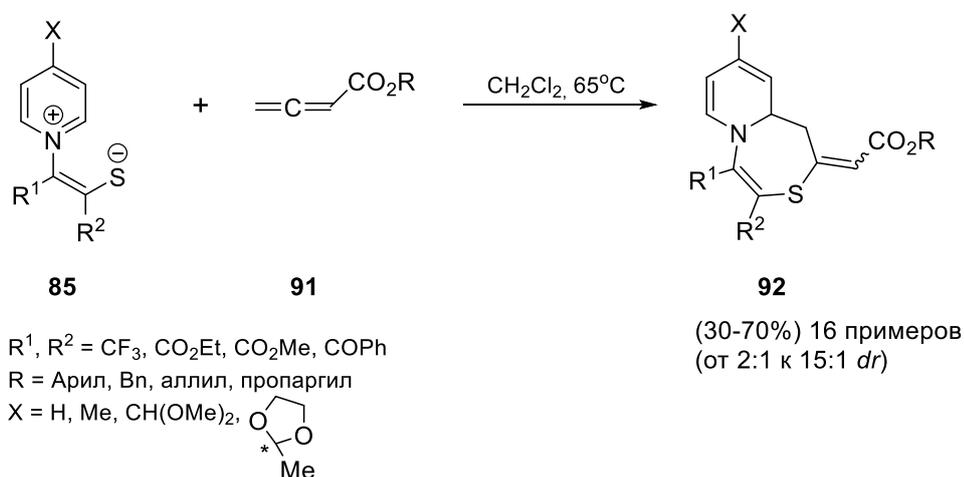


Схема 30.

Авторы предполагают, что реакция протекает через (5+2)-циклоприсоединение, которое включает нуклеофильное присоединение тиолята к алленоату и затем С-нуклеофильное присоединение к пиридиновому кольцу. Финальные продукты получают в виде смеси диастереомеров. Различные электронодефицитные группы (R^1 и R^2) не оказывают влияния на протекание реакции, в то время как донорные заместители в 4 положении пиридинового цикла

(например, NMe₂) способны направить реакцию по другому пути: происходит формальное (3+2)-циклоприсоединение, в результате которого образуются тетразамещенные тиофены.

Другой пример, описывающий реакционную способность 1,4-цвиттер-ионов тиолятов пиридиния, был описан в работе доктора Li в 2021 году (схема 31) [36].

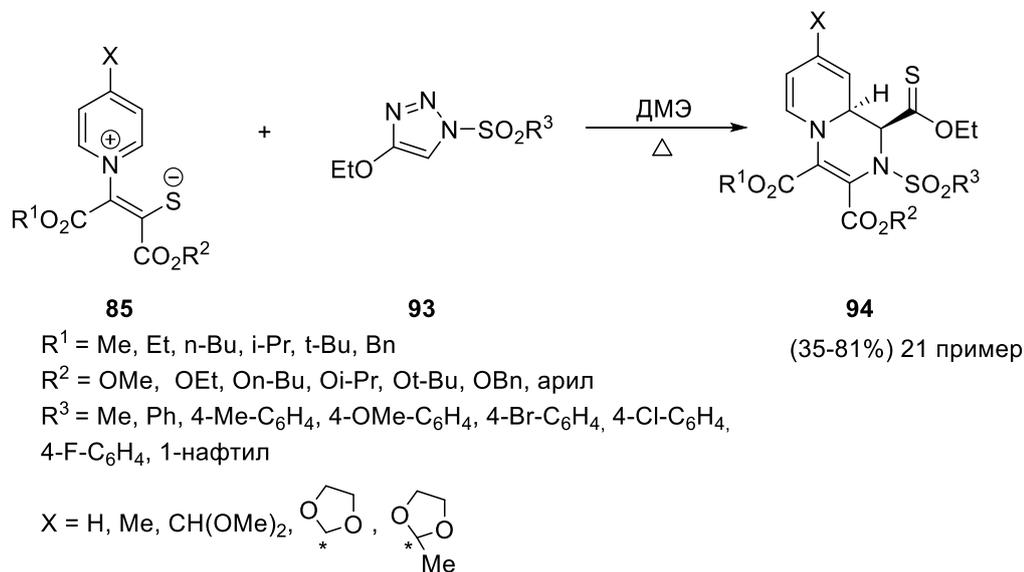


Схема 31.

В реакции используются 1-сульфонил-1,2,3-триазолы **93**, которые реагируют с диполем **85** с образованием пиридо[1,2-*a*]пиразиновых производных **94** с хорошими выходами. На осуществление подобного превращения не оказывают влияния заместители при сульфонильной, эфирной группах и арилкетонном фрагменте.

1,4-Цвиттер-ионные тиоляты пиридина способны участвовать в реакциях циклоприсоединения под воздействием света. Так, такое превращение было осуществлено доктором Ху с коллегами. В реакцию вводились фосфорилдiazометиларены **95** с 1,5-диполями **85** при облучении голубым светом. В результате образуются диалкил-1-фосфорил-1,9а-дигидропиридо[2,1-*c*][1,4]тиазин-3,4-дикарбоксилаты **96** с хорошими выходами и высокими значениями диастереоселективности (схема 32) [37]. Реакция толерантна к различным арильным заместителям в исходных diaзосоединениях, в то время как тиоляты пиридиния с электронодонорными заместителями в орто- и пара-положениях не вступают в реакцию аннелирования.

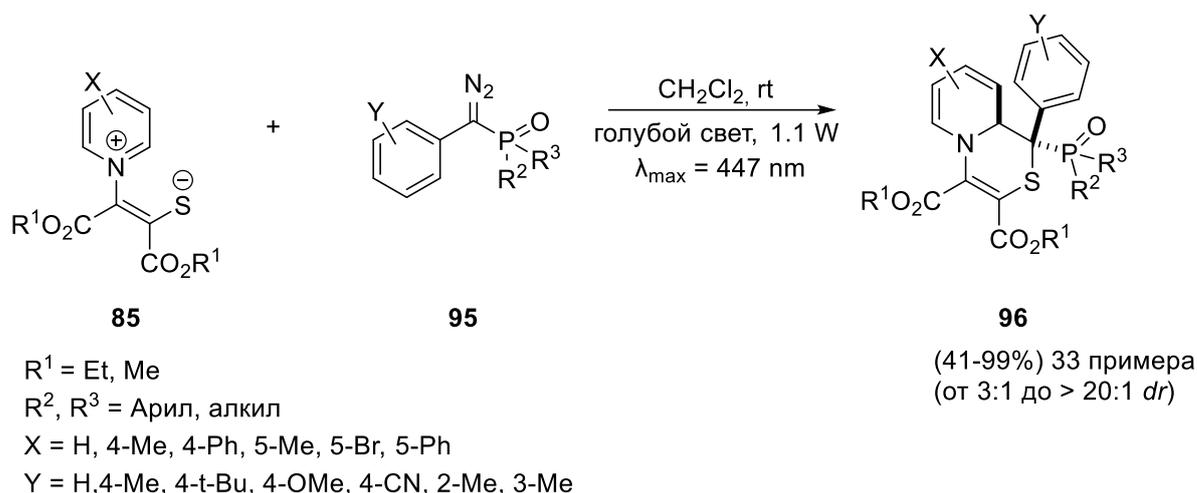


Схема 32.

2.2.1.4 Другие типы N-гетероциклических диполей

Feng с коллегами описали реакцию, сгенерированного *in situ* изохинолинииевого диполя с метиленоксиндолами (схема 33) [38]. Реагирующие цвиттер-ионы **98** образовывались *in situ* при циклоизомеризации 2-этинилфенил замещенных нитронов **97** под действием каталитических количеств Pd^{2+} , включающей в себя разрыв связи N-O и последующее присоединение имида к α -карбонильному карбеноиду. Эти азометин-илиды **98** вступали в (5+2) реакцию циклоприсоединения с метилиндолами **99** в присутствии хирального N,N'-диоксидного комплекса Co(II) с образованием спиротропанилоксоиндольных производных **100** с хорошими выходами и высокими значениями диастерео- и энантиоселективности. Заместители в индоле **99** (Y) не влияют на процесс и могут быть как электронодонорными, так и электроноакцепторными. Заместители в исходном нитроне **97** (X) тоже почти не оказывают влияния на протекание реакции.

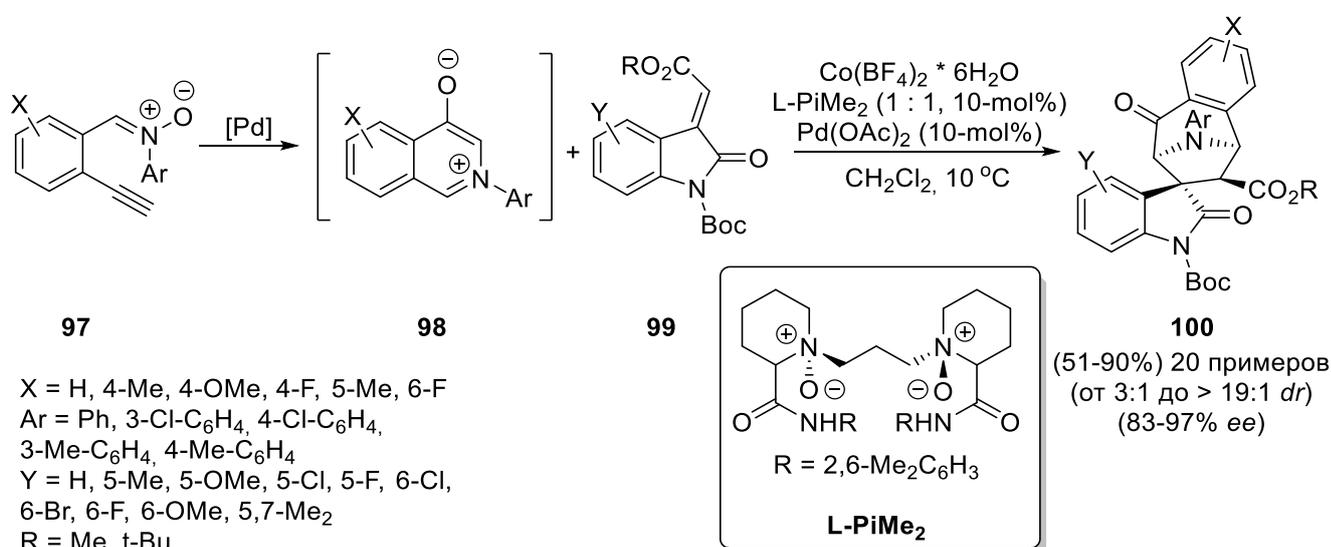


Схема 33.

1,4-Диполи Хьюсгена представляют из себя универсальные цвиттер-ионные интермедиаты, которые могут быть получены реакцией присоединения гетероциклов (пиридина, хинолина и изохинолина) к электронодефицитным алкинам. Они могут реагировать с большим числом электрофилов и диполярофилов с образованием различных гетероциклических каркасов. Так, научная группа под руководством профессора Yan активно изучала подобные диполи (схема 34) [39]. 1,4-Диполи Хьюсгена **101**, образующиеся *in situ* при присоединении изохинолина **34** к диметилацетилендикарбоксилату (ДМАД), вступали в формальную (4+2) реакцию циклоприсоединения с различными алкенами **102** с получением соответствующих функционализированных пиридоизохинолинов **103** с хорошими выходами. Спустя некоторое время те же авторы расширили применимость открытого ими метода на 1,4-диполи Хьюсгена для хинолина [40].

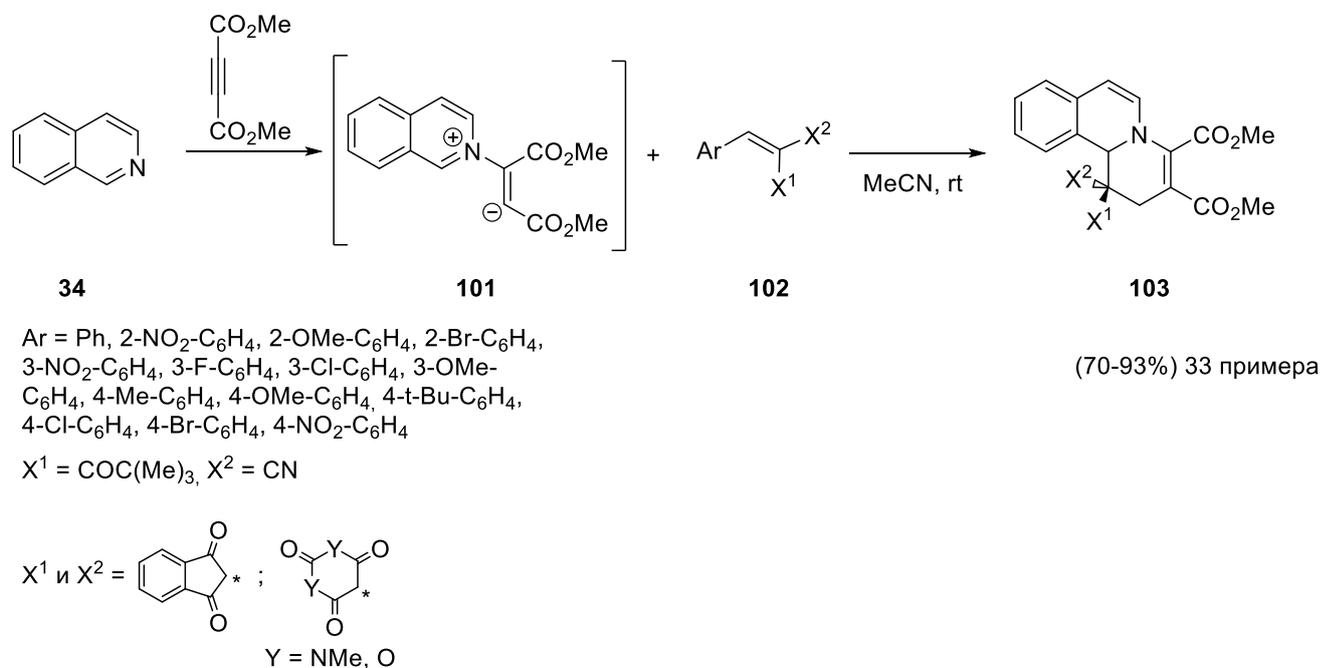


Схема 34.

1,4-Диполи Хьюсгена, полученные из пиридина, также могут вступать в реакции циклоприсоединения. Так, такой пример реакции был осуществлен группой под руководством доктора Zhao. В своей работе они продемонстрировали тандемную циклизацию циклических N-сульфонилкетиминов **105** с диполями **104**, генерированными *in situ* из соответствующих диалкилацетилендикарбоксилатов и пиридинов (схема 35) [41]. В результате реакции образовывались тетрациклические тетрагидропиримидиновые производные **106** в виде единственного диастереомера со средними выходами. Было обнаружено, что заместитель Y в пиридиновом кольце оказывает влияние на протекание реакции: так наличие

подход к синтезу оксазинохинолинов был общим для различных замещенных трифторацетиленов и хинолинов, хотя в случае ацетиленов, обладающих электронодонорными группами, требовалось больше времени для завершения реакции, а в случае хинолинов, имеющих заместители во 2 и 8 положениях, реакция не протекала. В дальнейшем авторы обнаружили, что проведение реакции в воде (схема 37, метод В) в качестве растворителя увеличивает скорость реакции в 20 раз, а желаемые продукты образуются почти с количественными выходами [44].

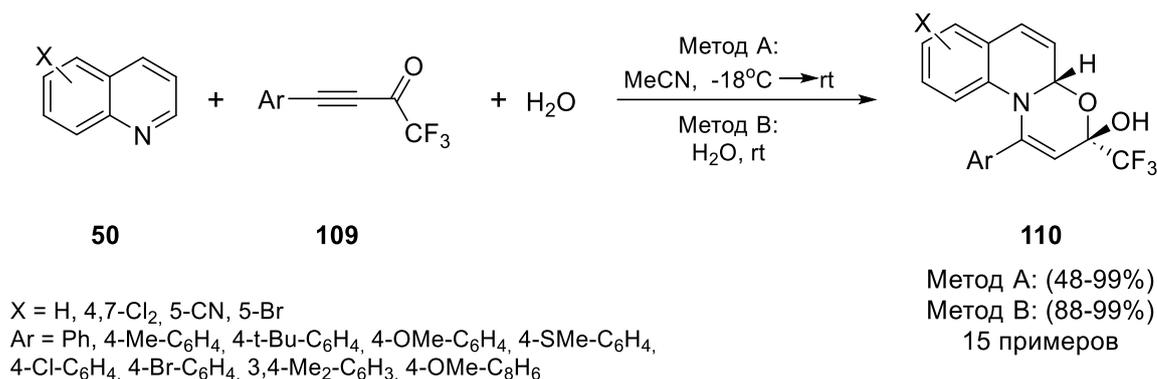


Схема 37.

Энантиселективная трехкомпонентная (4+2) реакция циклоприсоединения, в результате которой происходит деароматизация пиридинового и изохинолинового циклов, была продемонстрирована в недавней работе Feng (схема 38) [45]. Нуклеофильное присоединение гетероциклов **40**, **34** к алленоатам **111** приводит к образованию 1,4-диполей **A**, которые взаимодействуют с метиленоксиндолинонами **99** в присутствии трифлата магния и хирального катализатора L3-PicH. Заместитель в положении 3 (R²) метилениндолинонов не влияет на протекание реакции: так были перепробованы различные сложноэфирные группы, а также тиоэфирные, гетероарильные и бензоильные. В случае заместителей в фенильном фрагменте оксоиндолов (Y) наилучшие результаты были достигнуты при использовании электронодонорных групп (OMe, Me). Заместители в изохинолиновых производных **34** (X) в положениях C4, C5, C6 и C8, не влияют на протекание процесса, продукты образуются с хорошими выходами и высокими значениями диастереоселективности и энантиоселективности. При переходе от изохинолинов к пиридинам **40** реакция становится менее эффективной, получающиеся продукты образуются с меньшими выходами и более низкими значениями диастереоселективности.

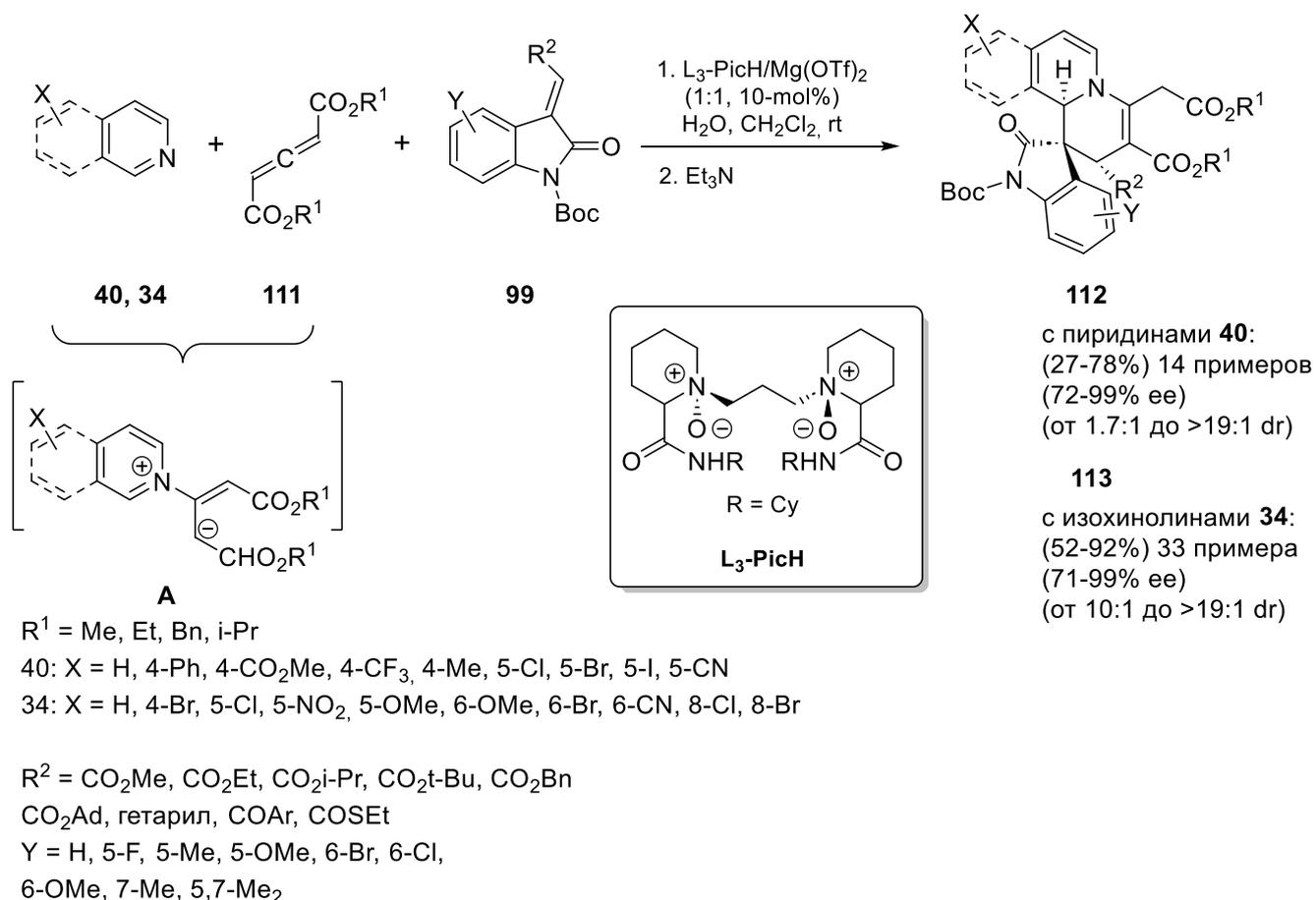


Схема 38.

2.2.2 Пиридиновый цикл в роли диена, диенофила и диполярофила

Помимо того, что пиридиновый фрагмент может выступать как прекурсор для различных N-илидов, цвиттер-ионов и 1,4-диполей Хьюсена, он может быть хорошим электронодефицитным диеном в реакциях Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями, диенофилом, а также диполярофилом с соответствующими диполями.

В литературе известны лишь единичные примеры, в которых пиридиновый фрагмент выступает в качестве 2π-электронной компоненты в (3+2) реакциях циклоприсоединения с нестабилизированными N-азометин-идами. Так, например, в работе Pietre была продемонстрированы реакции 3,5-динитропиридина **114** и 4-нитрохинолин-N-оксида **115** с прекурсором для 1,3-диполя **116** (схема 39) [46], в результате которых происходила деароматизация пиридинового цикла.

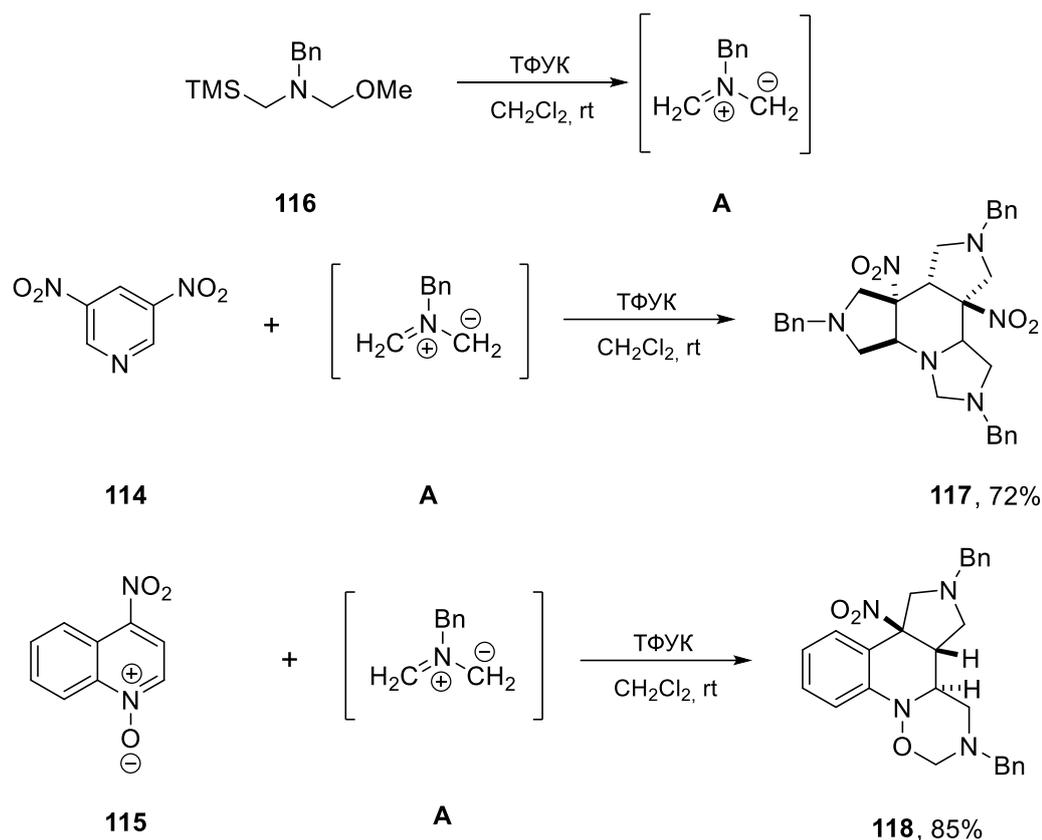


Схема 39.

Еще один интересный пример деароматизации пиридинового цикла посредством реакции (3+2)-циклоприсоединения был продемонстрирован в работе Feng. Так, изохинолины **34** вводились в реакцию с изоцианидами **119** и алкиларилиденмалонатами **120** (схема 40) [47]. На первом этапе образуется цвиттер-ионный интермедиат **A** в результате нуклеофильного присоединения изонитрилов **119** к соединениям **120**. Затем этот интермедиат **A** выступает в качестве 1,3-диполя и реагирует с неактивированными изохинолинами **34** в присутствии трифлата магния как кислоты Льюиса и хирального N,N'-диоксидного лиганда **L-RaPr₂** с образованием 1,2-дигидроизохинолинов **120** с выходами в широком диапазоне и хорошей диастерео- и энантиоселективностью. В реакцию вводились изохинолины с различными заместителями, как электронодонорными, так и электроноакцепторными, не было обнаружено влияния на протекание превращения. Ограничение реакции заключается в том, что она может быть проведена только с алкиларилиденмалонатами, полученными из ароматических альдегидов ($R^2 = \text{Ar}$). Заместитель в изонитрилах (R^1) оказывал решающее влияние на энантиоселективность: так, при использовании стерически объемных трет-бутильной и 1-адамантильной групп были получены самые высокие значения энантиоселективности, в то время как менее объемные группы приводили к продуктам с гораздо более низкими значениями *ee*.

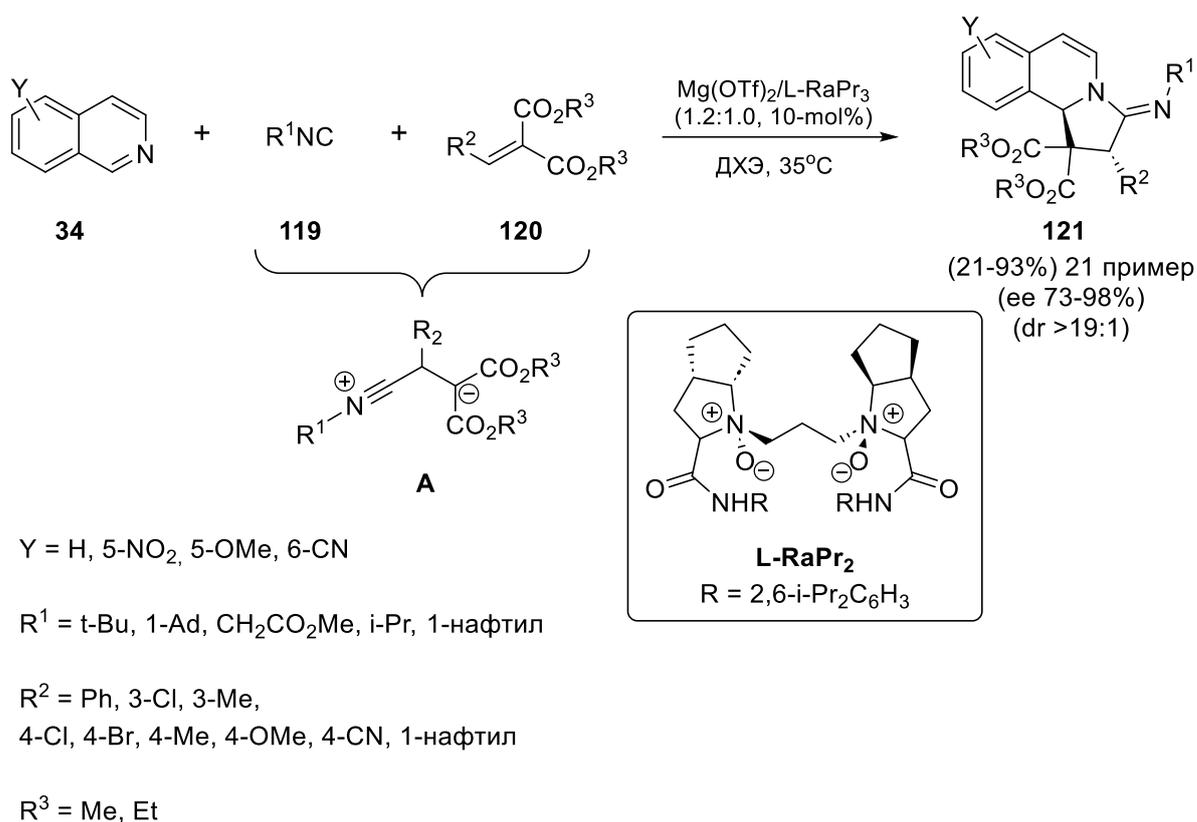
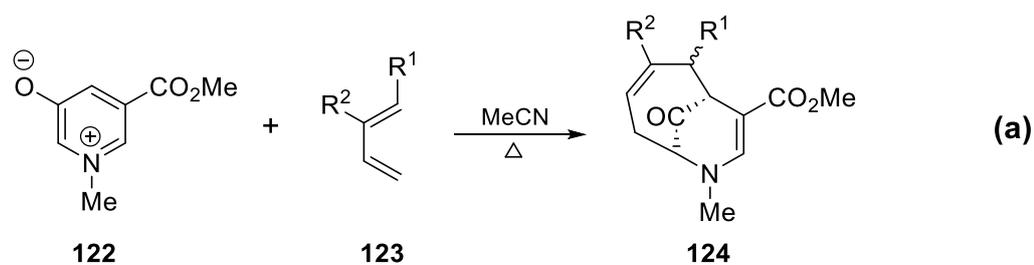


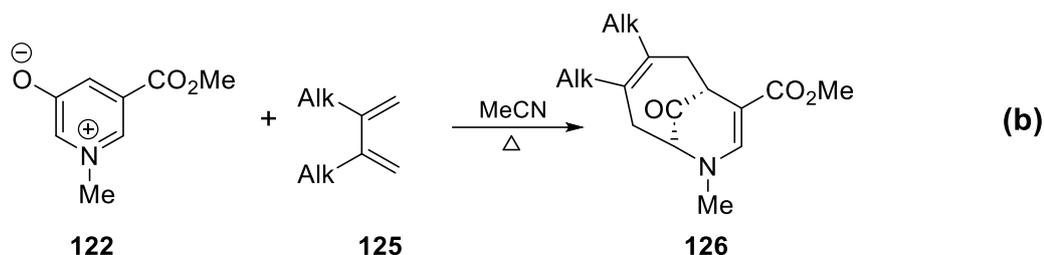
Схема 40.

О реакции (4+3)-циклоприсоединения пиридиновых цвиттер-ионов сообщила научная группа под руководством профессора Narmata. Так, реакция проводилась между соединением **122**, полученным из 5-гидроксиникотината, и диенами (схема 41) [48]. С 1-замещенными и 1,2-дизамещенными диенами **123** образовывались аддукты циклоприсоединения **124** с хорошими выходами и высокой региоселективностью, но с низкими значениями эндо/экзо селективности (отношение эндоаддуктов к экзоаддуктам составляло 1 к 1), за исключением 1-фенилзамещенных диенов (схема 41, уравнение а). Такая же реакция была проведена с 2-замещенными и 2,3-дизамещенными диенами **125**. В случае симметричных диенов в результате превращения образовывались единственные бициклические аддукты **126** (схема 41, уравнение б), в случае несимметричных диенов реакция протекала не региоселективно.



R¹ = Алкил, OMe, OAc, Ph
R² = H, алкил

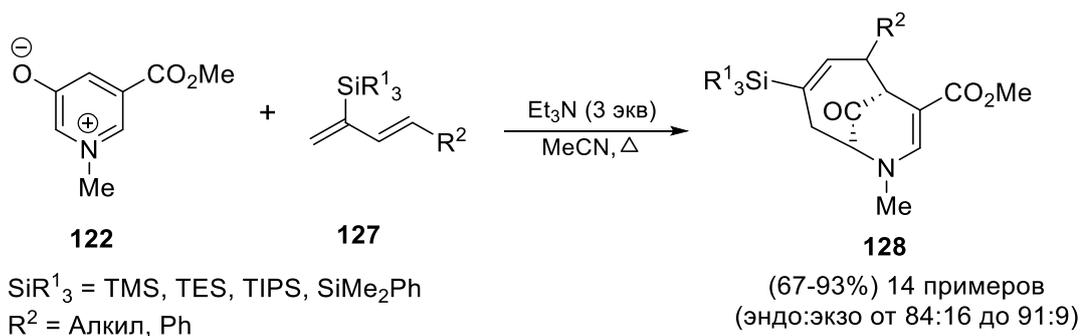
(66-99%) 5 примеров
(эндо:экзо от 1:1 до 10:1)



(70-90%) 4 примера

Схема 41.

Авторы продолжили изучение данной реакции и обнаружили ее диастереоселективный вариант в случае использования 2-силилзамещенных диенов (схема 42) [49]. Таким образом, при нагревании 2-(диалкилфенилсилил)-4-алкилбутадиенов **127** удавалось получить соответствующие бициклические аддукты **128** с хорошим выходом и отличной эндоселективностью. Впоследствии авторы подобрали более оптимальные условия для проведения реакции и добились еще большего значения эндоселективности [50].



SiR¹₃ = TMS, TES, TIPS, SiMe₂Ph
R² = Алкил, Ph

(67-93%) 14 примеров
(эндо:экзо от 84:16 до 91:9)

Схема 42.

Ещё один интересный пример деароматизации посредством реакции циклоприсоединения был продемонстрирован в работе доктора Wang. Соли пиридина **129** взаимодействовали с 2-гидроксиароматическими азометин-илидами **128**, содержащими два нуклеофильных центра с различной реакционной способностью и один электрофильный центр (схема 43) [51]. Хроман-пирролидин-тетрагидропиридиновые тетрациклические структуры **129** образовывались в основном с хорошими выходами и высокими значениями диастереоселективности. Заместители

в фенильном кольце азометин-ирида (Y) не оказывали влияния на протекания реакции вне зависимости от их положения и электронных свойств. Реакция также толерантна к заместителям (R) при атоме азота в пиридиновом цикле, при этом группа в третьем положении (EWG) должна быть электроноакцепторной. Так, при переходе от нитрогруппы к сложноэфирной и кетогруппе наблюдалось уменьшение выхода тетрациклических продуктов **131**.

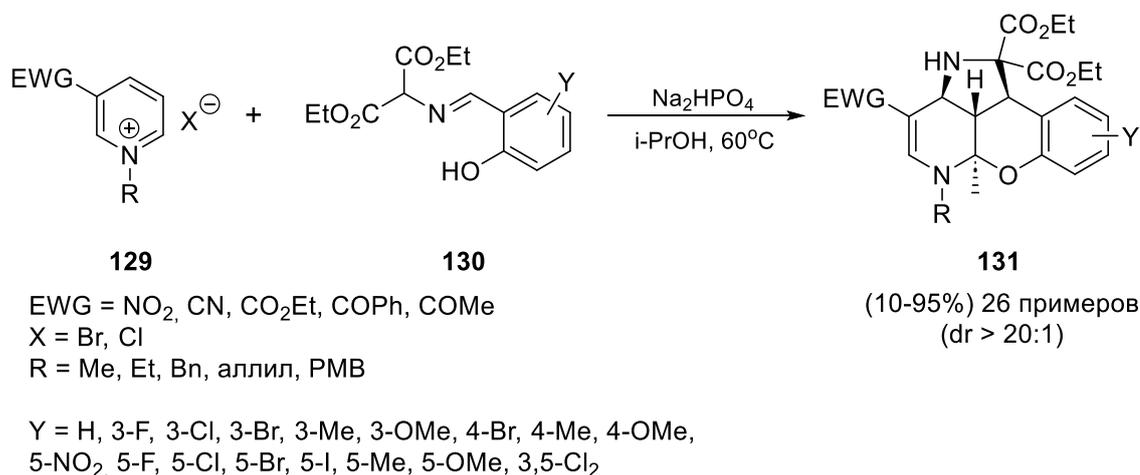


Схема 43.

2.3 Деароматизация посредством нуклеофильного присоединения

Нуклеофильное присоединение может рассматриваться как еще один подход к деароматизации пиридинового цикла. В этом разделе будут представлены реакции производных пиридина, хинолина и изохинолина, в результате которых происходит присоединение C-нуклеофилов и гетероатомных нуклеофилов к пиридиновому кольцу. Кроме того, в этот раздел будут добавлены реакции деароматизации, в которых атом азота в гетероциклических системах (особенно содержащих электронодонорные группы, например, гидроксильные или аминогруппы) выступает в качестве нуклеофила и взаимодействует с электрофилами.

Деление данного раздела произведено на три части: металл-промотируемые реакции, органокатализируемые реакции и реакции, осуществляемые при помощи основания.

2.3.1 Каталитическое присоединение нуклеофилов с использованием соединений металлов

2.3.1.1 Промотирование соединениями магния

В 2019 году научная группа под руководством доктора Wang описала одностадийный метод двойного присоединения нуклеофилов к пиридинам **40** и хинолинам **50** [52]. Сначала

хинолиновое или пиридиновое кольцо было активировано эфиром трехфтористого бора, затем добавлялись реагенты Гриньяра **132**. Образовывающиеся электрофильные иминиевые ионы пиридина **133** и хинолина **134** присоединялись по Фриделю-Крафтсу к индолам **135** с образованием производных тетрагидропиридина **136** и тетрагидрахинолина **137** с хорошими выходами (схема 44). Чтобы добиться высокой селективности, добавление второго нуклеофила осуществляли при -50°C , что обеспечивало в большинстве случаев высокую диастероселективность при образовании анти-замещенных кинетических продуктов.

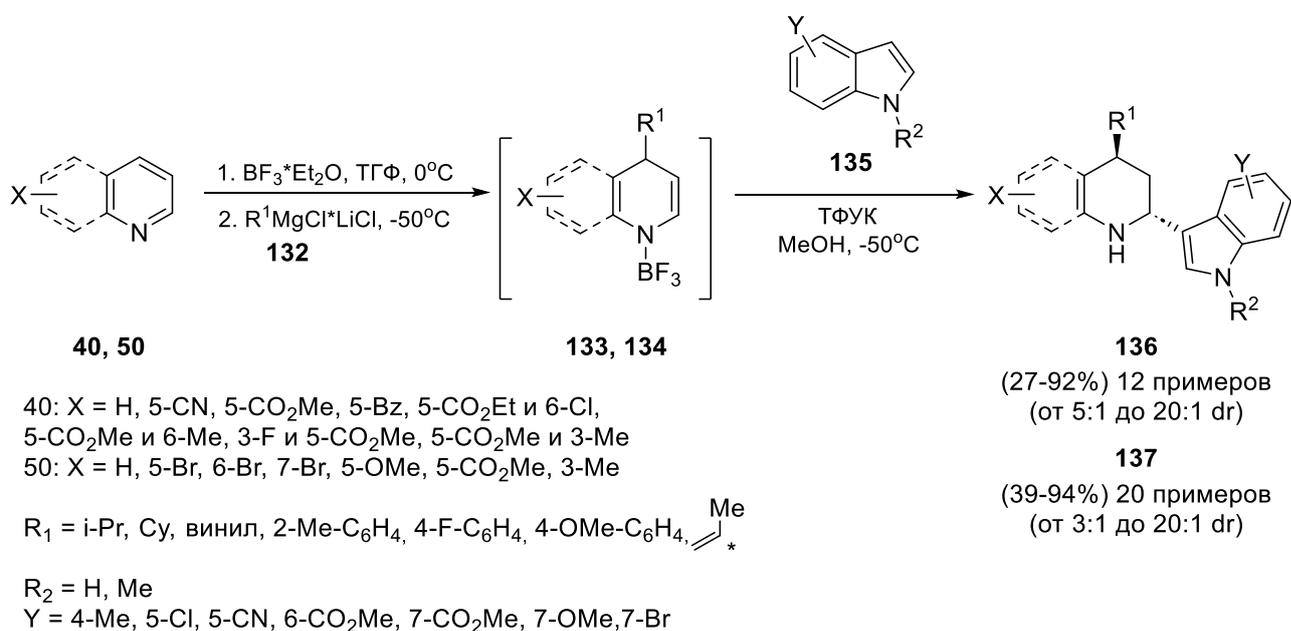


Схема 44.

Продолжая свои исследования, вышеупомянутые авторы провели аналогичную нуклеофильную деароматизацию пиридинов **40** и хинолинов **50** реагентами Гриньяра, но на втором этапе в отличие от предыдущей работы вместо нуклеофила использовался электрофил – трифторуксусный ангидрид, поэтому в результате реакции происходило образование только 3,4-дизамещенных 1,4-дигидропиридинов **138** и 1,4-дигидрохинолинов **139** с хорошими выходами (схема 45) [53]. Заместители при атомах углерода C5 и C6 в хинолиновом и при атоме C5 в пиридиновом фрагментах (X) не оказывали влияние на протекание реакции вне зависимости от их электронных свойств. Для синтеза применялись реактивы Гриньяра с различными заместителями: арильными, алкильными и алкенильными.

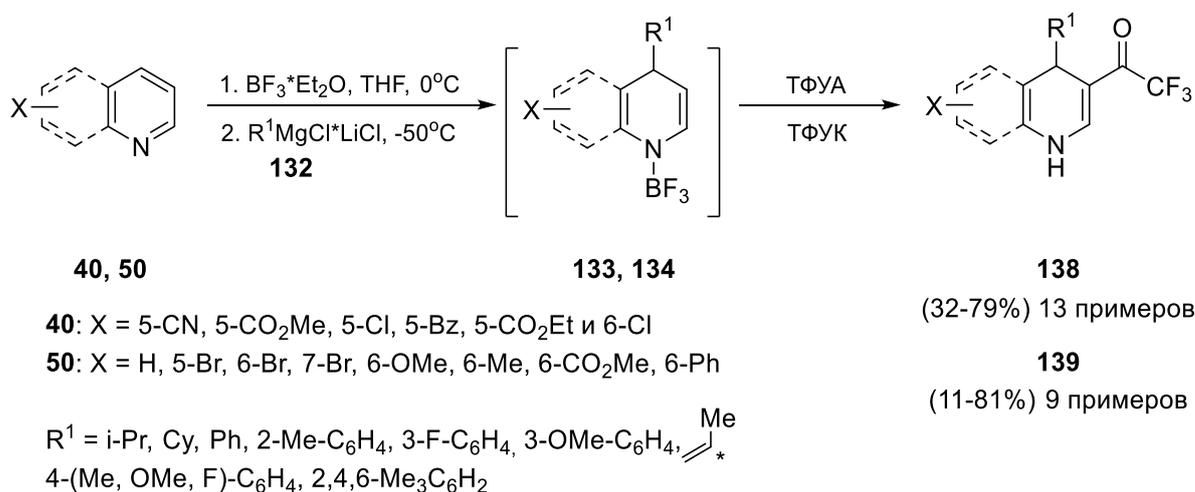


Схема 45.

Энантиселективный вариант деароматизации посредством присоединения реактивов Гриньяра к хинолинам с добавлением хирального медного катализатора был открыт группой под руководством Narutyunyan (схема 46) [54]. Взаимодействие хинолинов **50** с эфиром трехфтористого бора и реактивом Гриньяра в присутствии тиофен-2-карбоксилата меди (I) (CuTc) как катализатора и (*R,R*)-PhBPE как хирального лиганда происходило региоселективно с образованием 4-замещенных дигидрохинолиновых производных **134**, которые затем обрабатывались бораном, что приводило к финальным продуктам – тетрагидрохинолинам **140** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью. Успешно использовался широкий ряд реактивов Гриньяра с алкильными заместителями, а также было установлено, что различные по своей природе заместители в хинолине не оказывают влияния на протекание реакции, что говорит о широкой применимости данного подхода.

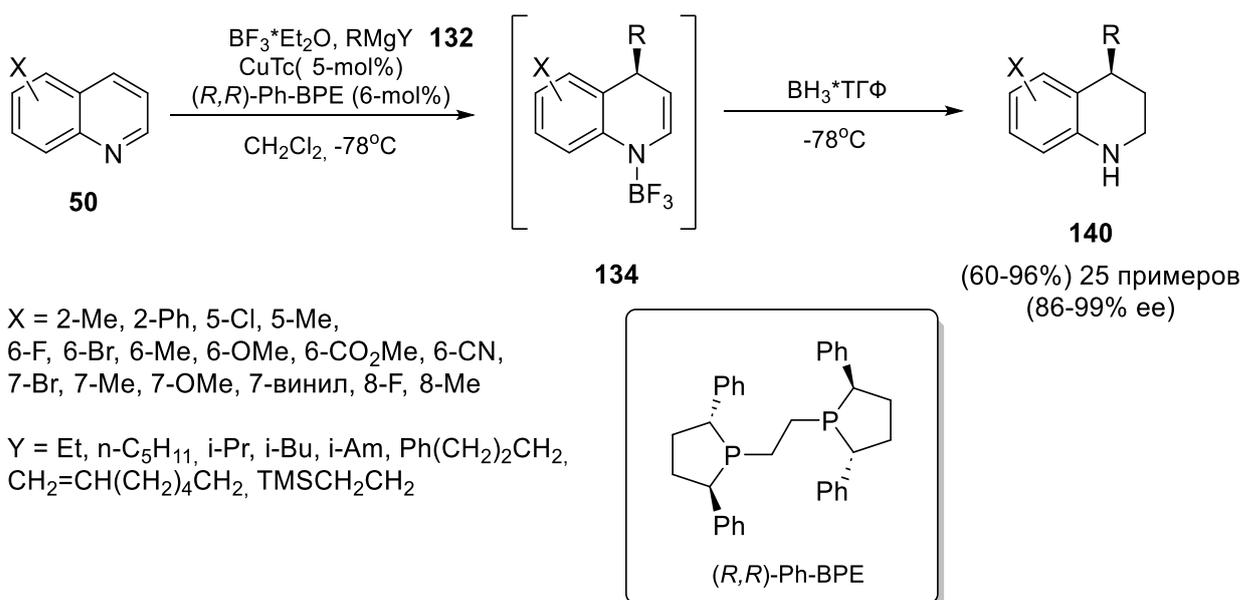


Схема 46.

Продолжая свои исследования, та же группа авторов расширила применимость метода энантиоселективного алкилирования реактивами Гриньяра, применив его к генерируемым *in situ* N-ацилпиридиновым солям. В данном исследовании в качестве катализатора использовался $\text{CuBr}^*\text{SMe}_2$, а в роли хирального лиганда – как и в предыдущем исследовании – (*R,R*)-PhBPE (схема 47). В результате превращения образовывались хиральные 2,3-дигидропирид-4-оны **143** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности.

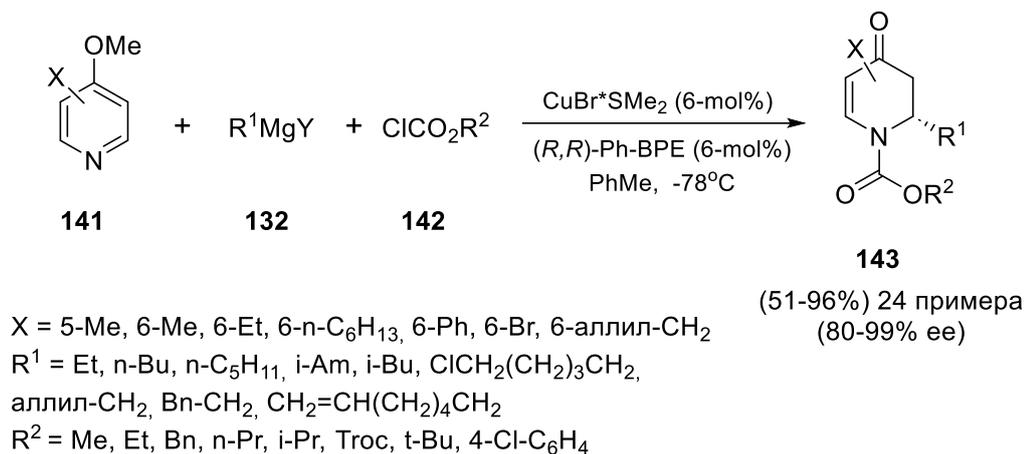


Схема 47.

Изучению возможности присоединения реактивов Гриньяра к N-алкилпиридиновым солям была посвящена работа Smith [55]. Авторы обнаружили, что региоселективность может быть предсказана на основе характера заместителей в пиридиновом кольце, что позволит разработать селективные методы с учетом стерических, электронных и хелатирующих эффектов. Хелатирующие группы, например, амиды, будут направлять присоединение в орто-положение (вследствие хелатирования с нуклеофилом). Мезомерные электроноакцепторные группы в первую очередь будут способствовать присоединению нуклеофила в положение 4, а алкильные, галогениды и гетероатомы – в орто-положение пиридинового цикла.

Эта гипотеза была подтверждена на следующем примере: ацетиленовые нуклеофилы присоединялись к электрофильным N-алкилпиридинам (схема 48) [56]. На первом этапе 3-пиридинкарбальдегиды конденсировали с защищенным трет-лейцином для получения исходных иминов **144**, которые затем обрабатывали различными алкилгалогенидами **145** и алкилмагниийбромидами **146**. В результате реакции образовывались 2-алкинилированные 1,2-дигидропиридины **147** с выходами в широком диапазоне (от умеренных до хороших) и с высокой регио- и диастереоселективностью.

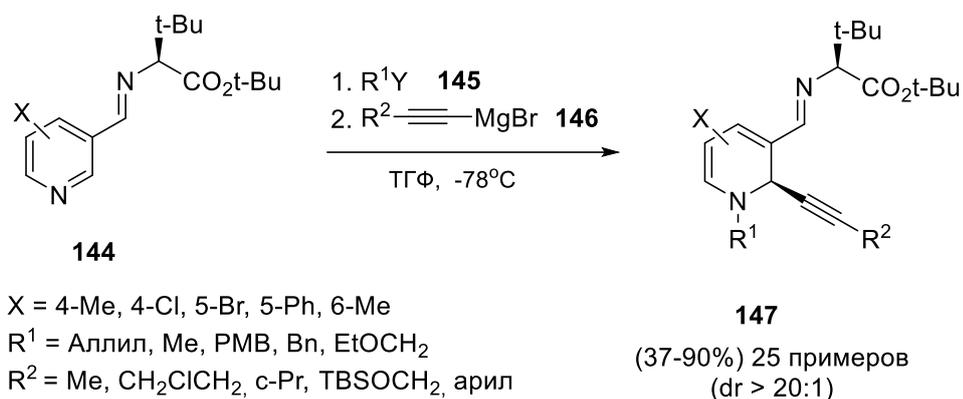


Схема 48.

2.3.1.2 Катализ соединениями меди

Научная группа под руководством доктора You сообщила о регио- и энантиоселективной медь-катализируемой реакции пропаргилирования 4-гидроксипиридинов **148** (схема 49) [57]. Реакция с пропаргилацетатами **149** происходила в присутствии хлорида меди (I), хирального лиганда **Pybox-L₁** и диизопропилэтиламина как основания, в результате образовывались N-пропаргил-4-пиридоны **150** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности. Был опробован широкий ряд пропаргилацетатов с различными ароматическими заместителями, в то время как в случае алифатических заместителей реакция не приводила к желаемым продуктам. Заместитель в положении С3 пиридинового кольца не оказывал влияние на протекание реакции вне зависимости от его электронных или стерических свойств, а заместитель в положении С2 значительно уменьшал энантиоселективность. К достоинству данного превращения можно отнести его масштабируемость, а также то, что получаемые пиридоны **150** могут быть использованы как прекурсоры в синтезе хинолизидиновых алкалоидов.

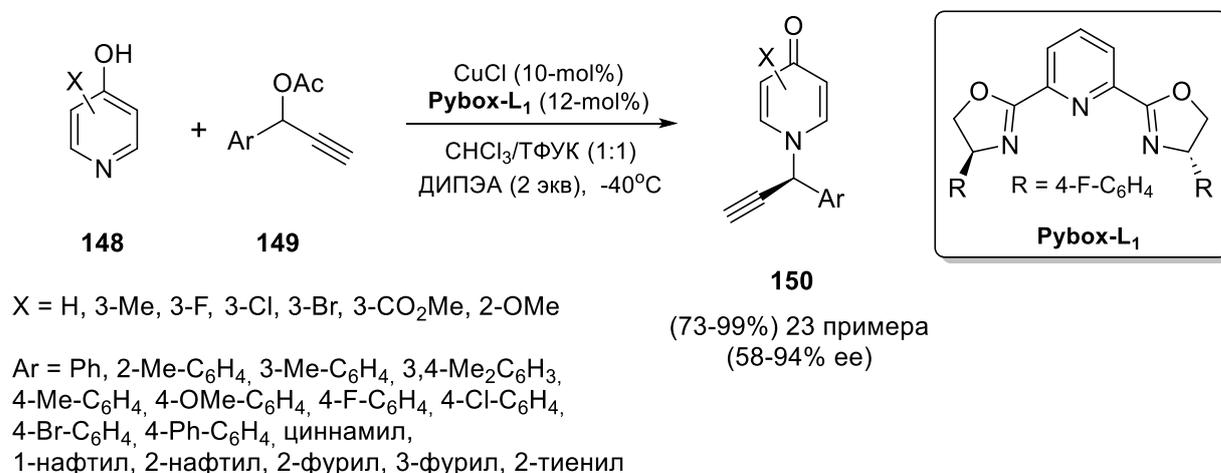


Схема 49.

Интересный пример деароматизации изохинолиновых солей был продемонстрирован в работе доктора Yan в 2018 (схема 50) [58]. Реакция между хлоридами и бромиды изохинолинов **151**, циклическими простыми эфирами и ацетальми **152** в присутствии каталитических количеств ацетилацетоната меди (II) и водного раствора трет-бутилгидропероксида протекала с образованием 1,4-дифункционализированных изохинолинов **153** с хорошими выходами. Использовались изохинолины с различными заместителями в положении C5, влияние на протекание реакции обнаружено не было. В качестве нуклеофилов могут использоваться бензодиоксолы, диоксоланы, тетрагидрофураны и тетрагидропираны.

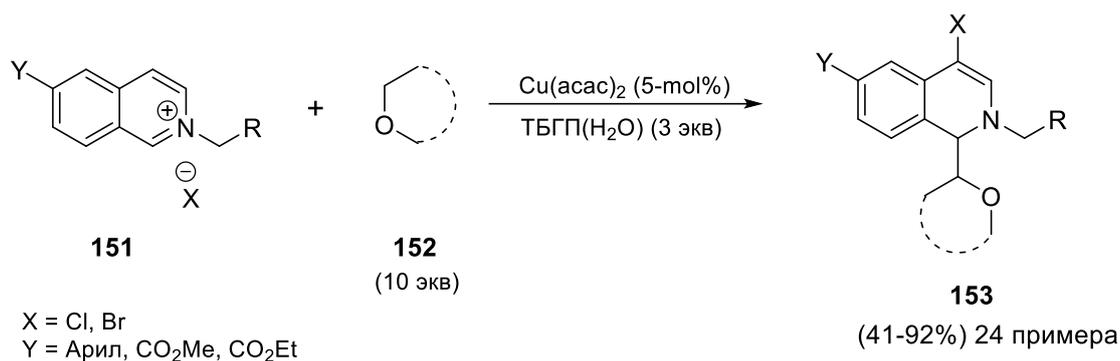


Схема 50.

В дальнейшем применимость этого метода была расширена. Было продемонстрировано, что производные хинолина также могут быть деароматизованы подобным образом, в этом случае в качестве катализатора использовался цианид меди (I) (схема 51) [59]. В отличие от изохинолинов реакция протекала хорошо только с производными бензодиоксола **155**, в то время как с другими соединениями, использованными ранее, например, диоксоланом, тетрагидрофураном, тетрагидропираном, 1,4-диоксаном или ациклическими эфирами, желаемые продукты образовывались с очень низкими выходами.

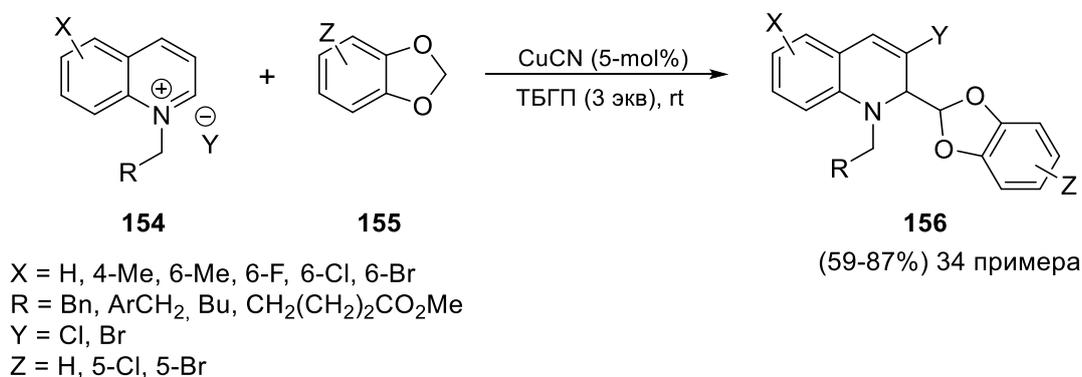
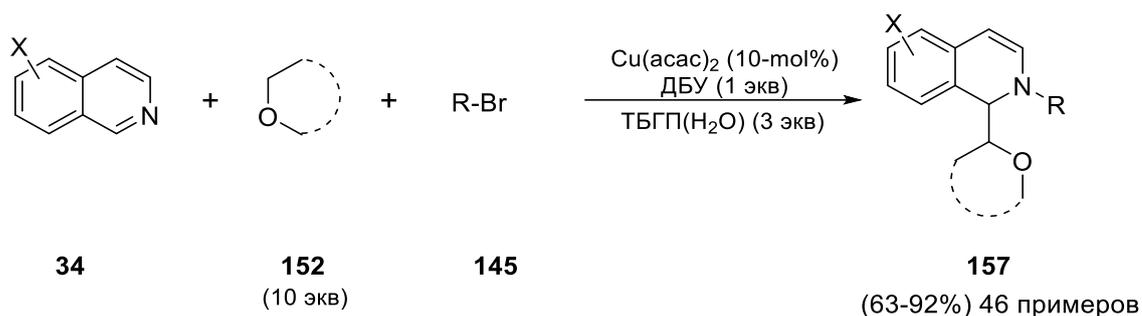


Схема 51.

Продолжая свои исследования, та же группа авторов обнаружила, что, если проводить реакцию не с N-алкилированными изохинолинами, а с изохинолиновыми производными **34** в

присутствии алкилгалогенидов в тех же условиях в присутствии основания происходит восстановление с образованием 1,2-диалкилированных продуктов (схема 52) [60]. Использовались изохинолины **34** с различными заместителями, большое число эфиров **148**, а также широкий спектр алкилбромидов **145**. В присутствии катализатора – ацетилацетоната меди (II), основания ДБУ и трет-бутилгидропероксида образовывались 1,2-дигидроизохинолины **157** с хорошими выходами. Реакция не была чувствительна к электронным свойствам заместителей в изохинолиновом фрагменте. Этот метод может быть распространен и на хинолины с получением соответствующих 1,2-дигидрохинолинов.



X = H, 3-Me, 4-Br, 4-Ph, 4-OMe, 5-Br, 6-Br

R = Bn, 4-Me-C₆H₄CH₂, 4-OMe-C₆H₄CH₂, 4-F-C₆H₄CH₂, 4-Cl-C₆H₄CH₂, 4-CF₃-C₆H₄CH₂, 4-NO₂-C₆H₄CH₂, i-Pr, n-Bu, BnCH₂, BnCH₂CH₂, ClCH₂CH₂CH₂, BrCH₂CH₂CH₂, CH₂CO₂Me, CH₂CO₂Et, CH₂(CH₂)₂CO₂Me, CH₂(CH₂)₂CN, 1-нафтил-CH₂, 2-нафтил-CH₂

Схема 52.

В работе научной группы под руководством доктора Wang была продемонстрирована возможность деароматизации в условиях катализа солями меди (I) 4-аминопиридинов **158** N-арилбромдифторацетамидами **159** (схема 53) [61]. Реакция протекала в присутствии иодида меди (I) в качестве катализатора и пиридина в роли основания, что приводило к образованию N-дифторметил-2-иминодигидропиридинов **160** с выходами от средних до хороших. Использовалось большое число различных N-арилбромдифторацетамидов с самыми разными заместителями в фенильном кольце (X). В результате не было обнаружено какого-либо влияния заместителя на протекание реакции, что говорит о широкой применимости данного метода. Также авторы обнаружили, что в присутствии кислорода воздуха атом брома из ацетамида может замещать атом водорода в фенильном кольце в пара-положении или в орто-положении, если 4 положение занято другим заместителем.

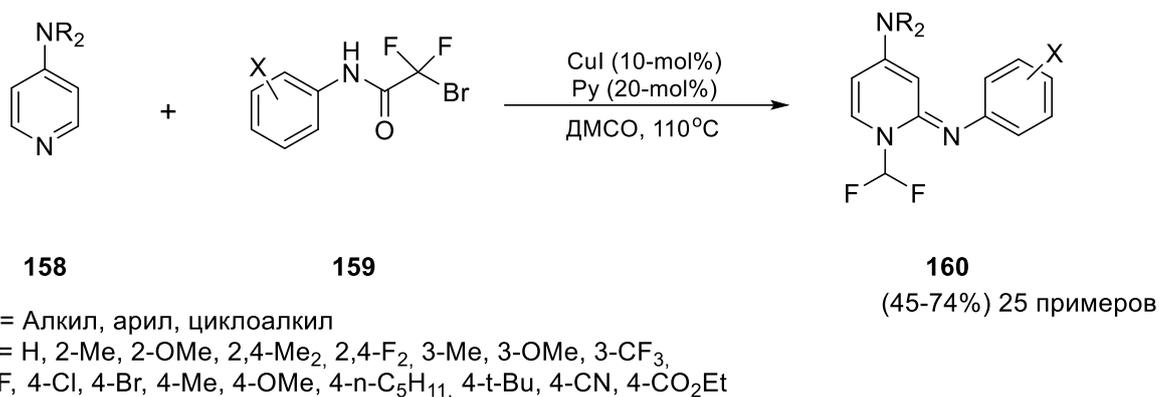


Схема 53.

Подобные медь-катализируемые энантиоселективные реакции 1,2-алкилирования изохинолинов изучались научной группой под руководством доктора Guan. Так, изохинолиновые соли **36** реагировали с алкинами **161** в присутствии Cu(MeCN)₄PF₆ в качестве катализатора, 2,6-бис(оксазолинил)-пиридина ((*R,R*)-Pybox) как хирального лиганда, BINOL-фосфорной кислоты (BPA) как добавки и диизопропилэтиламина (ДИПЭА) в роли основания (схема 54) [62]. В этих условиях образовывались 1-алкинил 1,2-дигидроизохинолины **162** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности. Реакция толерантна к заместителям, которыми в этом случае являлись галогены, находящимся в положении С6 изохинолинового кольца, а также к различным заместителям в 4 положении фенильного кольца (Ar) вне зависимости от их электронных свойств. Терминальные алкины (R) могут содержать арильную, гетероарильную или алкенильную группу.

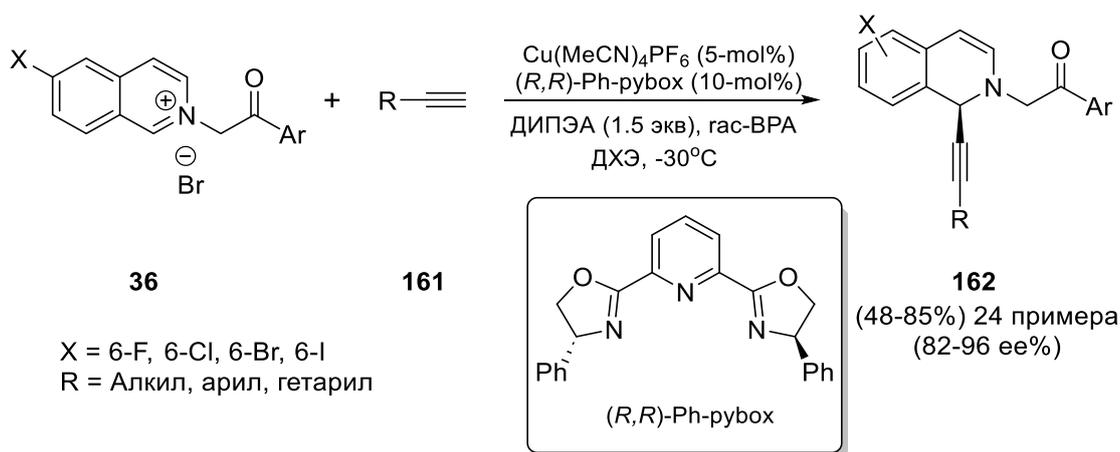


Схема 54.

Об интересном примере трехкомпонентной каскадной медь-катализируемой реакции 1,2-дифункционализации хинолинов сообщила научная группа доктора Chen в 2020 году [63]. В реакцию вступали хинолины **50**, арилбромиды **163** и ацетилены **161**, в качестве катализатора использовался CuI, а основания – ацетат натрия. Реакцию проводили с продуванием воздухом, в

результате чего образовывались 1,2-дигидрохинолиновые производные **161** с хорошими выходами (схема 55). В качестве ацетиленов использовались алкильные, арильные и гетероарильные алкины, а также пропиолаты. Заместители (X) в хинолиновом фрагменте практически не влияли на ход реакции.

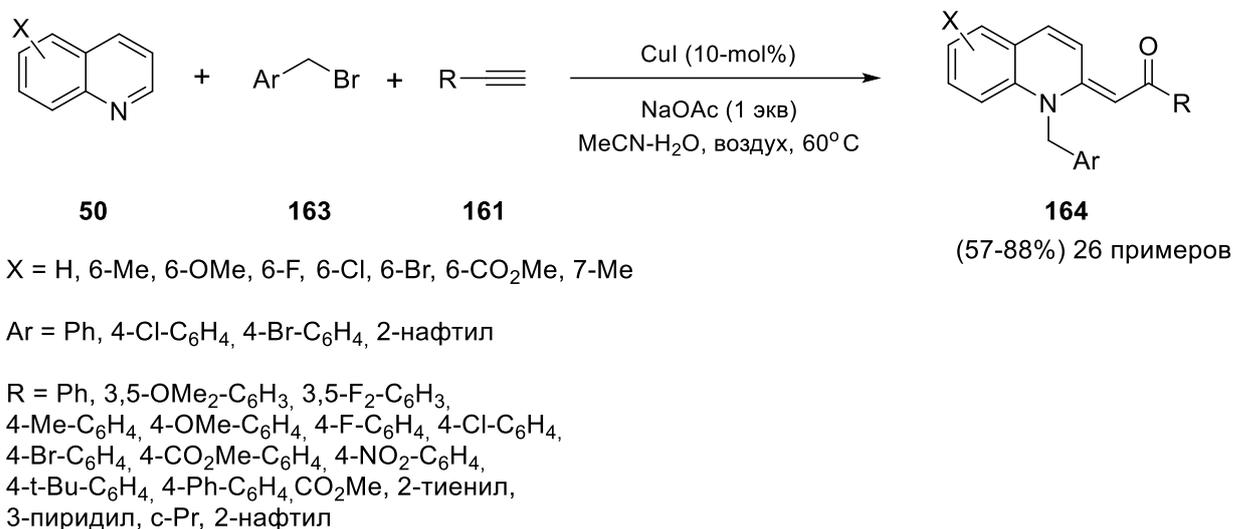


Схема 55.

2.3.1.3 Катализ соединениями палладия

В 2017 году Ну сообщил о палладий-катализируемой трехкомпонентной реакции диазосоединений **46**, анилинов **166** и хинолиновых солей **165** (схема 56) [64]. Иминиевые илиды, генерируемы *in situ* из диазосоединений и анилинов, реагировали с хинолинами **165** в присутствии палладиевого катализатора [Pd(η^3 -аллил)Cl]₂ с образованием 1,3-мостиковых бензодиазепиновых производных **167**. В случае хинолинов, незамещённых в 3-м положении (R² = H), удалось достичь практически количественных выходов. При наличии сложноэфирной группы (R² = CO₂R) реакция протекала по другому пути: в качестве продукта образовывались 1,4-дигидрохинолины **168** с высокими выходами и диастереоселективностью. Реакция оказалась толерантна к заместителю (Ar¹) в диазосоединениях: он мог содержать как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы. Также был испытан широкий ряд различных пара- и мета-замещённых анилинов, влияние на протекание реакции обнаружено не было. Заместители в положениях C5-C7 хинолина также не оказывали влияния на результат реакции.

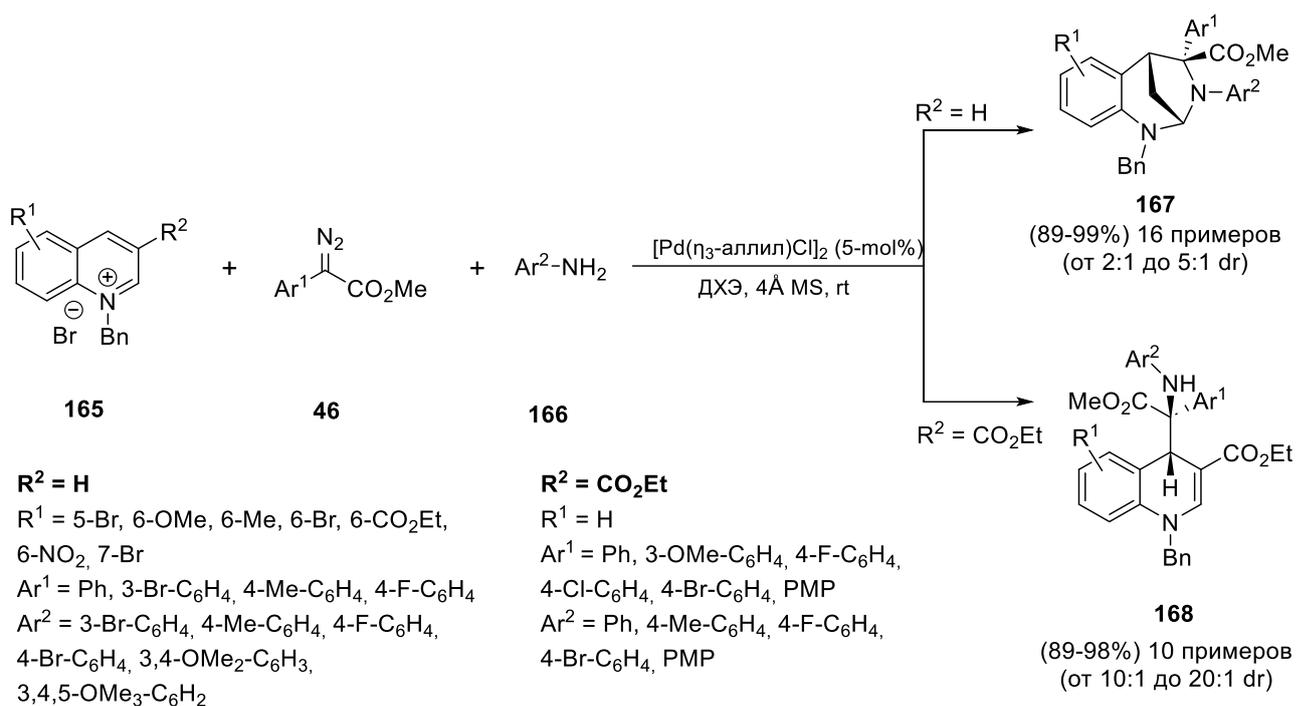


Схема 56.

Развивая это направление, научная группа под руководством Ни исследовала возможность производных пиридина деароматизоваться в условиях катализа соединениями палладия. Так, в своей работе они продемонстрировали палладий-катализируемую трехкомпонентную реакцию между пиридинами **40**, хлорформиатами **169** и N-арилдиазоамидами **171** (схема 57) [65]. В результате образовывались 4-(2-оксоиндолин-3-ил)-1,4-дигидропиридиновые производные **172**, которые являются важными с биологической точки зрения, с почти количественными выходами и широким диапазоном значений диастереоселективности (от средних до высоких). Вступали в реакцию только пиридины с электроноакцепторным заместителем (X) в 3 положении, причем в случае N,N-диэтилникотинамида (X = CONEt₂) удалось достигнуть наилучших значений диастереоселективности. Заместители в N-арилдиазоамидах (Y) могут быть любыми, но должны располагаться исключительно в пара-положении, поскольку в случае орто-замещенных соединений желаемые продукты в результате реакции не образуются.

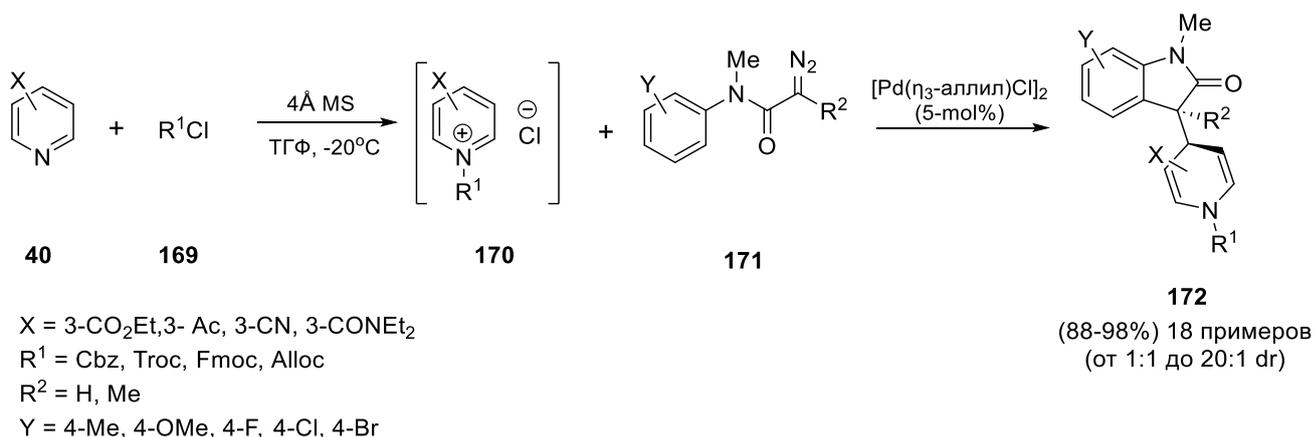


Схема 57.

Интересную последовательность палладий-катализируемых реакций деароматизации пиридина и циклизации Мизороки-Хека разработала научная группа под руководством профессора Pigge в 2018 году. На первом этапе 4-алкилпиридины **173** обрабатывали 2-иодобензоилхлоридами **174** с образованием 1,4-дигидропиридинов **175**. Эти соединения способны вступать во внутримолекулярную реакцию Хека в присутствии катализатора Pd₂(dba)₃, лиганда P(2-Me-C₆H₄)₃ и основания Хунига, в результате чего получают трициклические производные **176** с хорошими выходами в виде смесей цис- и транс-изомеров (схема 58) [66].

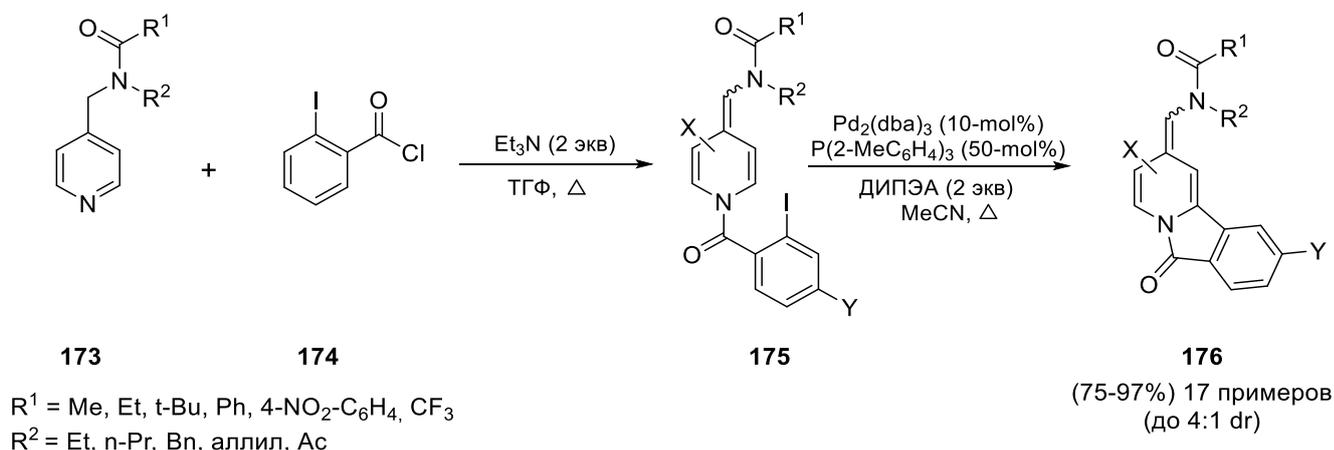
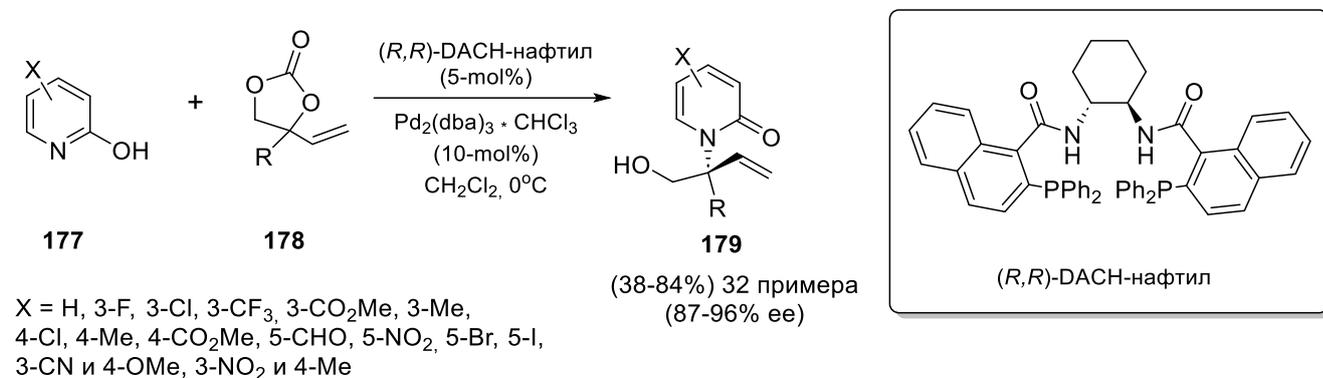


Схема 58.

Также катализ соединениями палладия может быть использован для селективного синтеза N-замещенных 2-пиридонов: так, в работе Khan реакция проводилась между 2-гидроксипиридинами **177** и циклическими винилкарбонатами **178** в присутствии палладиевого катализатора (Pd₂(dba)₃·CHCl₃) и хирального лиганда Троста ((R,R)-DACH-нафтил), в результате образовывались N-аллилпиридоны **179** с выходами в широком диапазоне и высокой регио- и энантиоселективностью. Заместители (X) в пиридиновом кольце в положениях C3–C5 не

влияти на ход реакции независимо от их природы, однако при наличии заместителя в положении С6 реакция не наблюдалась. Также были испытаны различные карбонаты **178**: наилучшие результаты достигались в случае алкильных заместителей (R), тогда как арильные – снижали выходы целевых продуктов и ухудшали энантиоселективность (схема 59) [67].



R = Алкил, арил, гетарил

Схема 59.

2.3.1.4 Катализ соединениями родия

В 2016 году группы Wei и Wang разработали энантиоселективное арилирование и алкилирование солей N-алкилхинолинов в условиях катализа Rh(I) (схема 60) [68]. Реакция заключалась в нуклеофильном 1,2-присоединении бороновых кислот **180** к солям хинолина **154** в присутствии [Rh(cod)Cl]₂, AgBF₄, фосфата калия в качестве основания и в роли лиганда хирального фосфина (R)-BINAP. В результате образовывались 2-замещенные 1,2-дигидрохинолины, преимущественно с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью. Реакция демонстрировала толерантность к широкому спектру функциональных групп как в бороновых кислотах, так и в хинолиновом фрагменте.

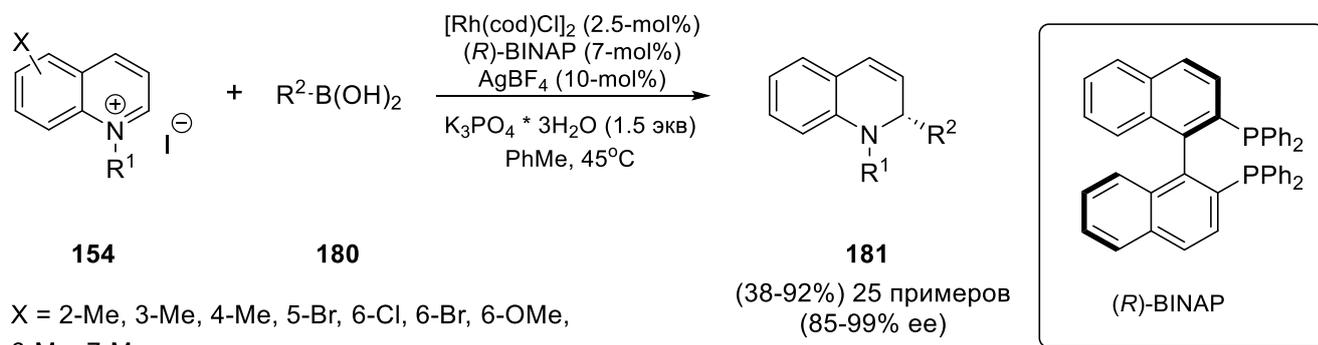


Схема 60.

О похожей катализируемой родием энантиоселективной деароматизации пиридинов бороновыми кислотами сообщил Karimov. Трифлаты N-алкилникотиновой кислоты **182** вступали в реакцию с арилбороновыми кислотами **180**, в качестве катализатора использовалось соединение родия (I) - Rh(cod)₂BF₄, в присутствии хирального лиганда (*R*)-BINAP и карбоната натрия в роли основания с образованием 1,2-дигидропиридинов **183** (схема 61) [69]. Заместители в пиридиновом фрагменте не оказывали влияния на ход реакции вне зависимости от их расположения и электронных свойств. Также использовался широкий ряд бороновых кислот, содержащих различные арильные, гетероарильные и алкенильные заместители.

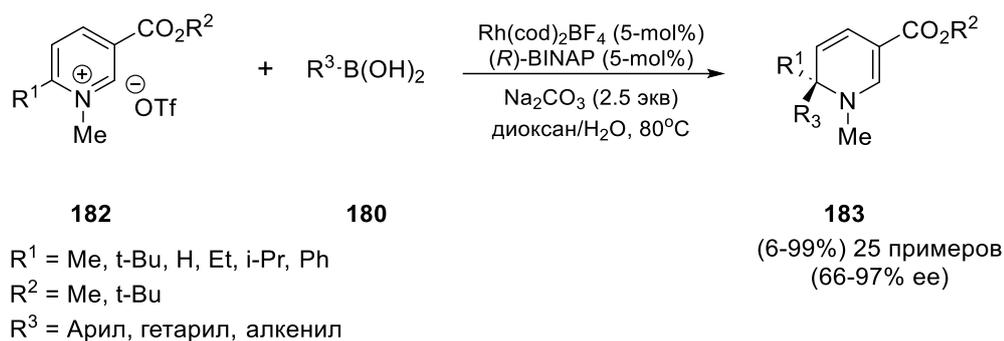


Схема 61.

Продолжая свои исследования, те же авторы сообщили о подобной родий-катализируемой энантиоселективной деароматизации пиридиновых солей при взаимодействии с арильными и гетероарильными бороновыми пинаколами, обладающими большей стабильностью, чем использованные в предыдущей работе бороновые кислоты. В тех же условиях удавалось получать 1,2-дигидропиридины с большим выходом и лучшей энантиоселективностью. Применимость данного метода удалось расширить и на производные хинолина [70].

Ещё один интересный пример селективного аллилирования пиридинов был продемонстрирован в работе профессора Breit. 4-Гидроксипиридины **184** и 4-гидроксихинолины **185** вступали в реакцию с алленами **186** в присутствии родиевого катализатора [Rh(cod)Cl]₂ и хирального лиганда Josiphos (в некоторых случаях вместо него был использован (*R,R*)-QuinoxP). В результате происходило образование N-аллилгидроксипиридонов **187** и хинолонов **188** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности (схема 62) [71].

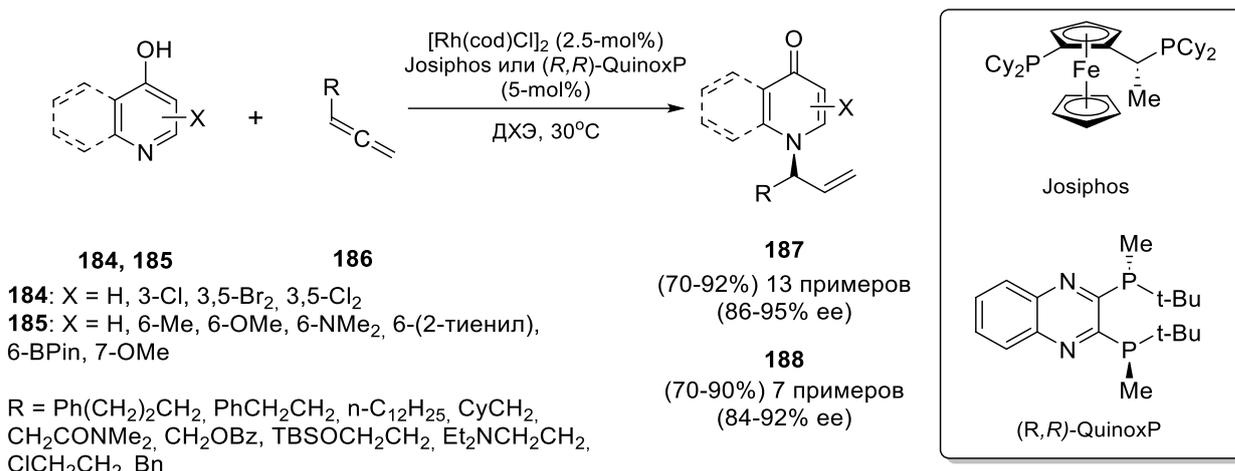


Схема 62.

2.3.1.5 Катализ соединениями иридия

Группа под руководством профессора Доновое открыла восстановительную C3-функционализацию пиридиновых и хинолиновых солей с использованием катализаторов на основе комплексов иридия. В реакции применялись метанол и формальдегид для восстановительного гидрометилирования пиридиновых солей в присутствии катализатора [Cp*IrCl₂]₂, основания Mg(OMe)₂ и добавки KI с образованием тризамещенных тетрагидропиридинов преимущественно с хорошими выходами (схема 63) [72]. Реакция была толерантна к различным электроноакцепторным группам в положении C4 пиридинового кольца, а также к алкильным заместителям при атоме азота.

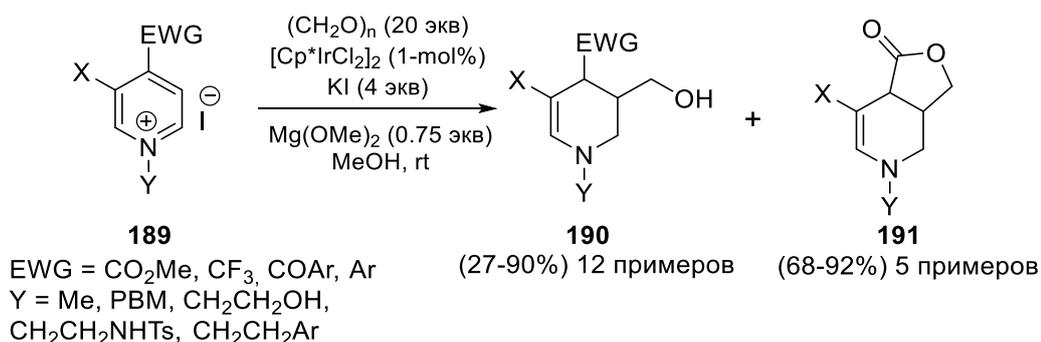
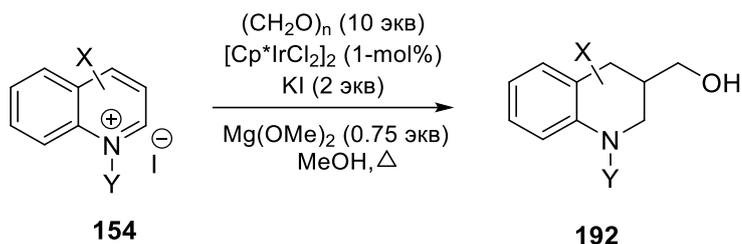


Схема 63.

В дальнейшем применимость данного метода была расширена и для соединений хинолина. В данном случае для проведения реакции требовались более жесткие условия, а именно – кипячение в метаноле. В результате образовывались тетрагидрохинолины **192** с хорошими выходами. Заместители в положениях C3, C6 и C7 хинолина не оказывали влияния на ход реакции вне зависимости от своих электронных свойств (схема 64) [73]. В дальнейшем

эта методика была успешно применена к пиридиновым солям, содержащим арильный заместитель в положении С4, что значительно расширило область применения метода.

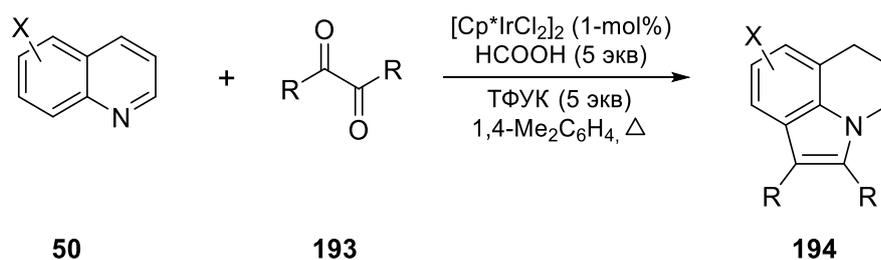


(71-94%) 18 примеров

X = 3-Алкил, 4-CO₂Me, 5-Br, 6-Cl,
6-Me, 6-OMe, 7-Me
Y = Me, PBM, CH₂CH₂OH,
CH₂CH₂NHTs, CH₂CH₂Ar

Схема 64.

Реакции деароматизации также могут использоваться для синтеза индольных систем. Например, в работе Zhang была продемонстрирована реакция аннелирования неактивированных хинолинов 1,2-дикетонами в присутствии муравьиной кислоты как источника водорода, трифторуксусной кислоты и [Cp*IrCl₂]₂ в роли каталитической системы (схема 65) [74]. Выход образующихся индолов **194** напрямую зависел от заместителей в хинолинах **50**: электронодонорные группы увеличивали выход целевых соединений, тогда как электроноакцепторные группы снижали его. В реакции использовали исключительно симметричные 1,2-дикетоны **193**, поскольку при применении несимметричных образовывались смеси региоизомеров, где мажорным продуктом был изомер с менее объёмным заместителем в положении рядом с азотом.



(35-87%) 14 примеров

X = H, 2-Me, 5-OMe, 6-OMe, 6-F, 6-Cl, 6-Br,
6-CO₂Me, 6-OEt, 6-Ph, 6-(4-Me-C₆H₄), 6-(5-OMe-C₆H₄), 6-(3-тиенил), 7-Me

R = Me, Et, -(CH₂)₄-

Схема 65.

Интересный пример энантиоселективного аллилирования был продемонстрирован научной группой под руководством доктора You в 2020. В зависимости от условий и времени проведения реакции может быть получен либо один энантиомер, либо второй, при

использовании одной и той же каталитической системы. В реакцию вступали производные 6-гидроксиизохинолинов **195** и карбонаты **196** в присутствии катализатора $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, а также хирального фосфорамидитного лиганда (*S*)-**I** (схема 66) [75]. При быстром проведении реакции (условия **A**) образуются *N*-аллилизохинолины (*S*)-**197** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности. Если же реакцию проводили в течение 9-18 часов с добавлением 3,5-дихлорбензойной кислоты (условия **B**), то образовывался уже другой энантиомер (*R*)-**197**. Реакция толерантна к структуре использованных карбонатов **196**, а также к заместителям в положениях C7 и C8 в изохинолине. Также было обнаружено, что 8-гидроксиизохинолины тоже вступают в эти превращения.

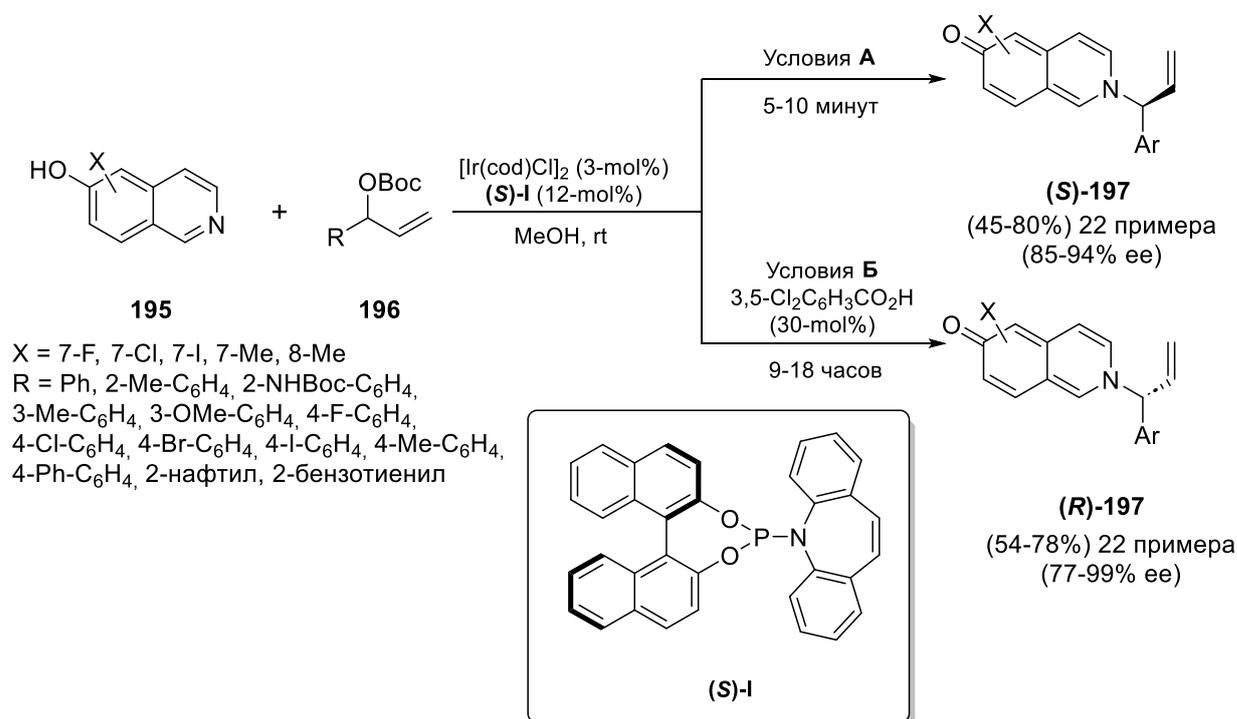
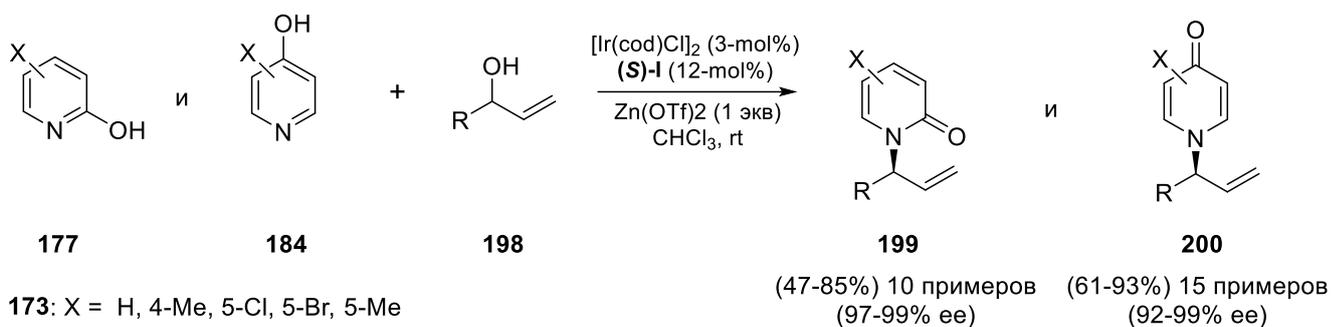


Схема 66.

Продолжая свои исследования, те же авторы продемонстрировали, что открытый ими метод может быть использован и для пиридонов. Так, 2-пиридоны **177** и 4-пиридоны **184** вводились в реакцию с аллиловыми спиртами, в результате образовывались *N*-аллилпирид-2-оны **195** и *N*-аллилпирид-4-оны **196** с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности (схема 67) [76]. Главным достоинством данного метода является возможность проведения реакции в больших масштабах, что подчёркивает практическую значимость этого подхода.

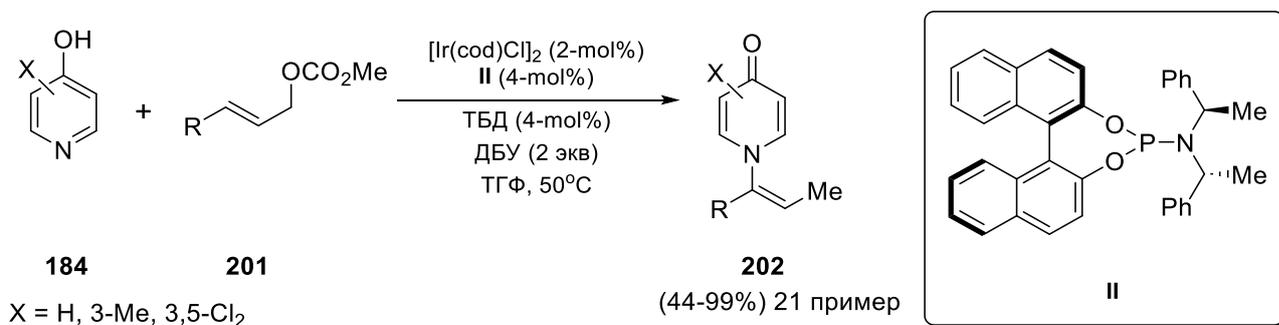


180: X = H, 2-OMe, 3-F, 3-Cl, 3-Br, 3-Me

R = Ph, 2-Me-C₆H₄, 2-NH₂-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-I-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-Ph-C₆H₄, 2-нафтил, 2-бензотиенил

Схема 67.

Интересный пример иридий-катализируемой реакции пропенилирования пиридонов был продемонстрирован в работе Не. 4-Гидроксипиридины **184** взаимодействовали с аллилкарбонатами **201** в присутствии катализатора [Ir(cod)Cl]₂, хирального фосфорамидитного лиганда **II**, а также ДБУ в роли основания, в результате последовательного замещения и изомеризации образовывались N-алкенилпиридоны **202** с хорошими выходами (схема 68) [77]. В реакцию вступали пиридины как с электронодонорными заместителями, так и с электроноакцепторными, не было обнаружено влияния ни на структуру, ни на количество образующихся пиридонов **202**. Также авторы обнаружили, что 4-гидроксихинолины также могут вступать в подобное превращение в тех же условиях.



R = Ph, 2-Br-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3,4-F₂-C₆H₃, 3,4-OCH₂O-C₆H₃, 1-нафтил, 3-пиридил, 2-фурил, 2-тиенил, 3-N-Ts-индолил, Ph-CH=CH

Схема 68.

В реакции использовались различные карбонаты **201**. В случае соединений с арильными заместителями, независимо от их электронных свойств, реакция протекала успешно, при наличии в исходном карбонате алкильных заместителей преимущественно образовывался неизомеризованный продукт (схема 69).

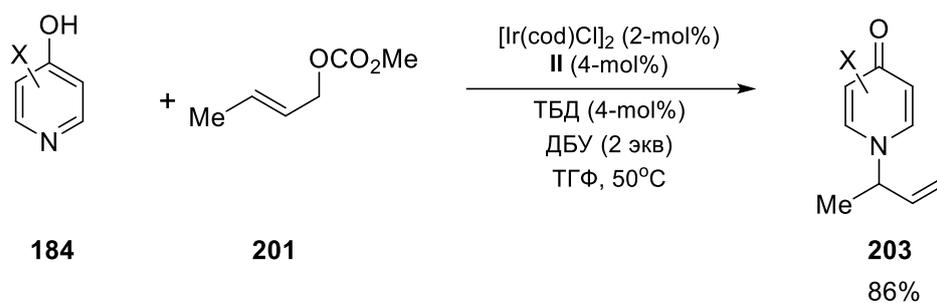


Схема 69.

В 2021 году Zhang сообщил о трехкомпонентной реакции восстановительного аннелирования хинолиновых солей **154** в присутствии формальдегида и циклических 1,3-дикетонов **204** в условиях катализа соединением иридия $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, в роли основания использовался трет-бутилат калия. В результате превращения образовывались тетрагидрохинолинпирановые производные **205** с хорошим выходом и в виде единственного диастереомера (схема 70) [78].

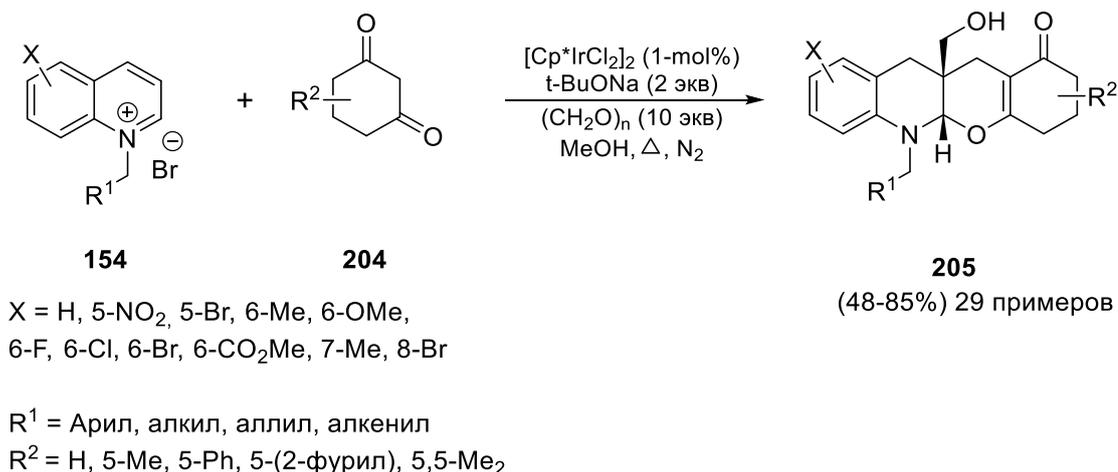


Схема 70.

Заместители в разных положениях хинолинового фрагмента почти не оказывали влияния на протекание реакции. Так, электронодонорные заместители лишь незначительно уменьшали количество получаемого продукта. Далее применимость данного метода была расширена: вместо 1,3-дикетонов использовали 4-гидроксикумарины **206**, а в качестве основания — гидроксид калия вместо трет-бутилата натрия (схема 71). Получающиеся в результате реакции пентациклические производные **203** тоже образовывались в виде единственного диастереомера.

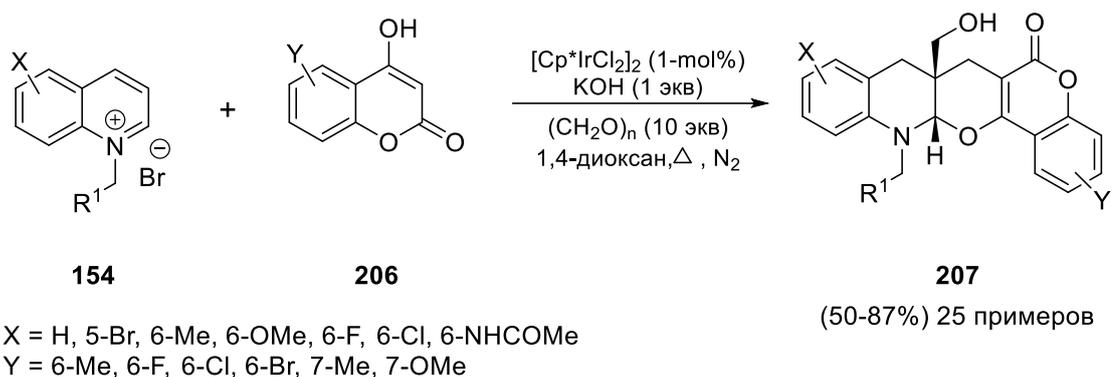


Схема 71.

Продолжая исследования, авторы описали разработку иридиевого катализатора на основе пористого ZrO_2 , который был применён для синтеза юлолидиновых производных методом восстановительного аннелирования (схема 72) [79]. Неактивированные хинолины **50** взаимодействовали с сопряженными кетонами **208** в присутствии иридиевого катализатора, муравьиной кислоты в качестве источника водорода и тозилсульфоновой кислоты в роли сокатализатора, в результате образовывались тетрагидропиридохинолины **209** с выходами в широком диапазоне. Использовались различные сопряжённые арильные и алкильные еноны. В случае заместителей в положении C4 в хинолине и одинаковых заместителей в непредельном карбонильном соединении ($\text{R}^2 = \text{Me}$ и $\text{R}^1 = \text{Me}$) выход целевого продукта понижался. При этом заместители в позициях C5–C7 в хинолине не влияли на протекание превращения вне зависимости от их электронных свойств.

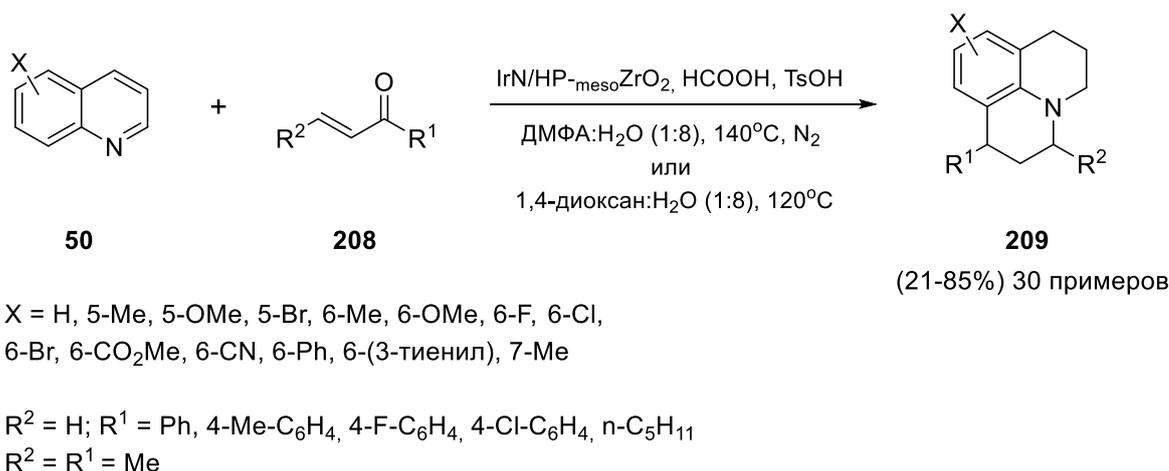


Схема 72.

2.3.1.6 Катализ соединениями рутения

Интересный пример деароматизации изохинолинов в условиях катализа соединениями рутения был продемонстрирован в работе Ong. Изохинолины **34** реагировали с бензилхлоридами **210** в присутствии катализатора $[\text{RuCl}_2(\text{п-цимол})]_2$ и основания карбоната

калия и воды, в результате образовывались N-бензилированные изохинолоны **211** в широком диапазоне выходов (схема 73) [80]. Использовались бензилхлориды с различными заместителями в положениях C2–C4 бензольного кольца. Их электронные свойства никак не влияли ни на количество, ни на структуру образующегося продукта. В случае изохинолинов использовались только 5-замещенные соединения, причем было обнаружено, что наличие электронодонорных групп приводило к значительному снижению выхода желаемого продукта. Интересно отметить, что при проведении реакции в органических растворителях деароматизация изохинолинового кольца не происходила – вместо этого образовывались продукты алкилирования в положении C1.

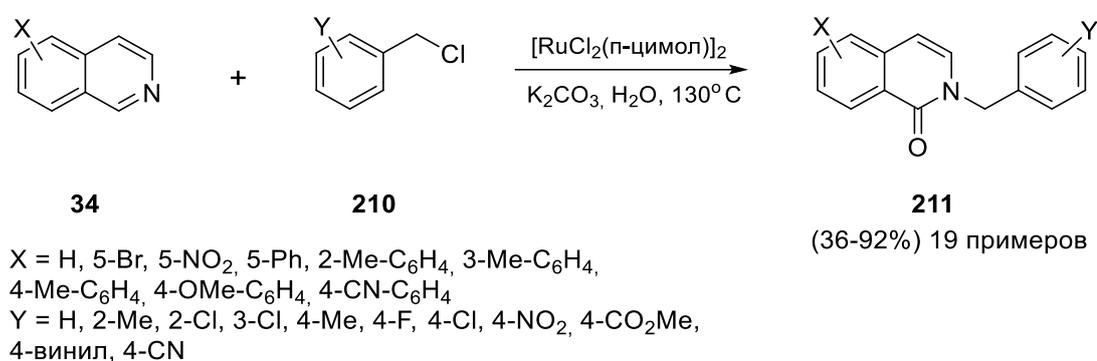


Схема 73.

Ещё один метод сборки юлолидинового скелета был разработан Fan с коллегами в 2020 году. Взаимодействие хинолинов **212**, содержащих карбонильную группу в положении C8, с водородом в присутствии хирального комплекса рутения Ru-(*R,R*)-C1 приводило к образованию юлолидиновых производных **213** с хорошими выходами и высокими значениями диастерео- и энантиоселективности (схема 74) [81]. Реакция проявляла толерантность к различным арильным и алкильным заместителям как в кетонном фрагменте (R), так и в положении C2 хинолинового кольца (X).

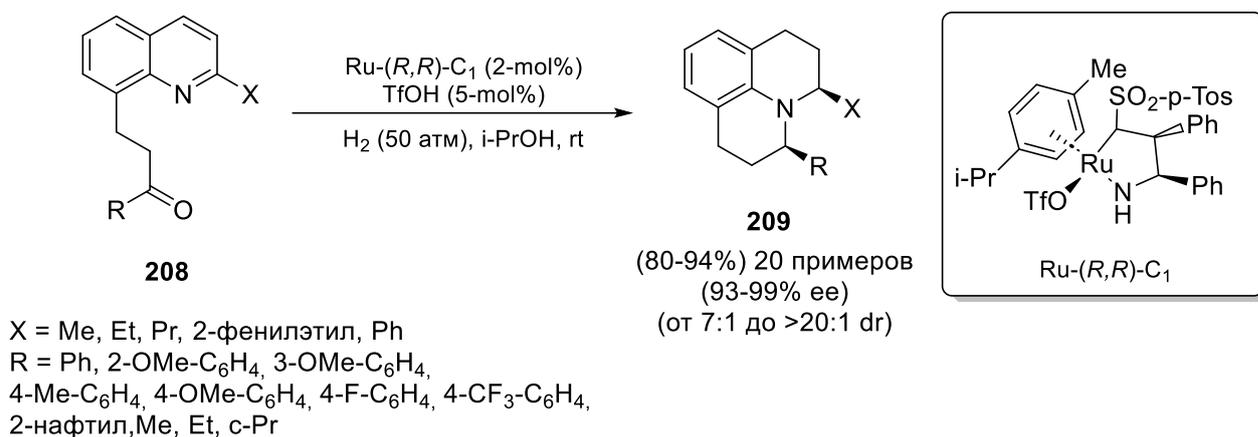


Схема 74.

Еще один способ селективного N-алкилирования пиридонов был открыт научной группой под руководством доктора Sun в 2021 году. 2-Гидроксипиридины **177** реагировали с сульфоксониевыми илидами **210** в присутствии рутениевого катализатора CpRu(PPh₃)₂Cl, в результате образовывались исключительно N-алкилпирид-2-оны **211** с хорошими выходами (схема 75) [82]. Использовались различные арильные, гетероарильные, алкильные и алкенильные сульфоксониевые илиды, влияние заместителя на ход реакции не было обнаружено. Заместители в пиридиновом кольце в положениях C3-C6 также не влияли на процесс вне зависимости от их электронных свойств.

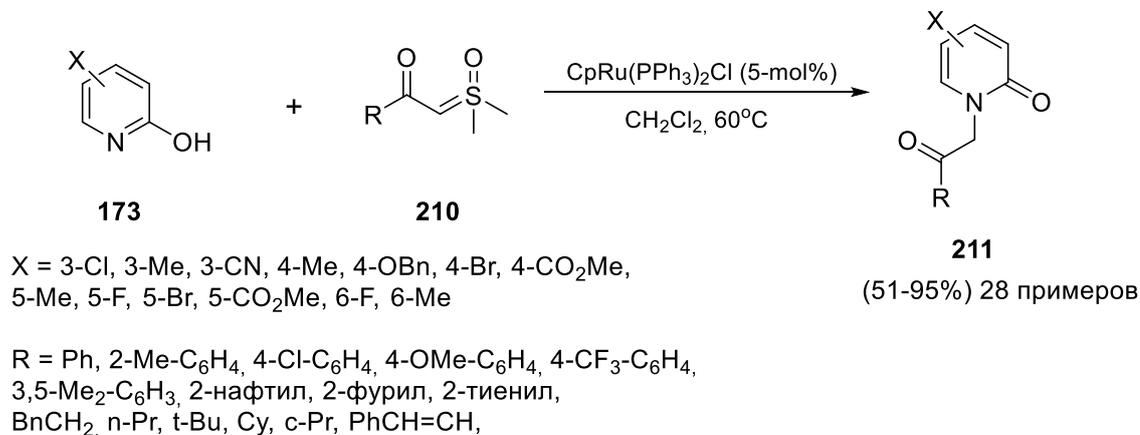


Схема 75.

Профессор Donohoe обнаружил, что гидроксиметилирование пиридинов также может быть осуществлено в условиях катализа соединениями рутения. Так, использование рутениевого катализатора позволило авторам применить такой подход к деароматизации пиридина, не содержавшего электроноакцепторных групп, что существенно расширило применимость метода, использующего иридиевый катализатор, открытого этой научной группой ранее [72][73]. В данном примере пиридины **216** сначала активировали при помощи реакции с 3,5-дитрифтомметилбензилхлоридом. Полученные производные **217** обрабатывали

формальдегидом в присутствии катализатора $[\text{RuCl}_2(\text{п-цимол})]_2$, в роли основания использовался метилат магния и иодид калия в качестве добавки, в результате образовывались тетрагидропиридины **218** с выходами от умеренных до хороших (схема 76) [83]. Был использован широкий ряд замещенных пиридинов, оказалось, что арильные и гетероарильные заместители в положении С4 пиридинового кольца (R^1) не оказывали влияние на протекание реакции вне зависимости от их электронных свойств, в случае алкильных заместителей наблюдалось уменьшение выходов продуктов **218**. Наличие заместителя в положении С3 (R^2) снижало выходы конечных соединений. Синтетическая значимость данного метода заключается в том, что он может быть использован для синтеза антидепрессанта пароксетина.

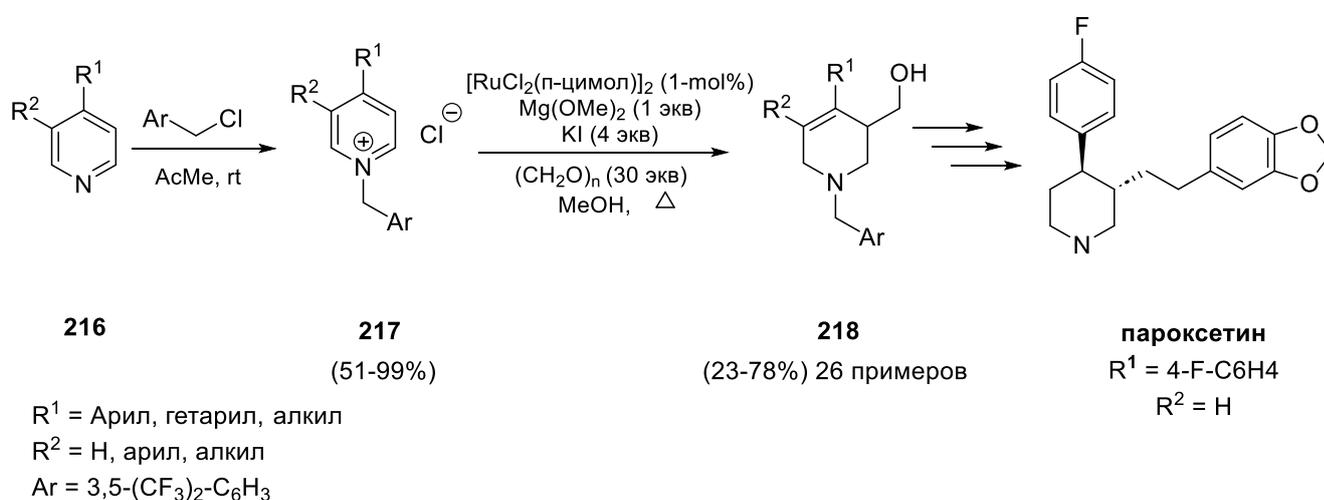
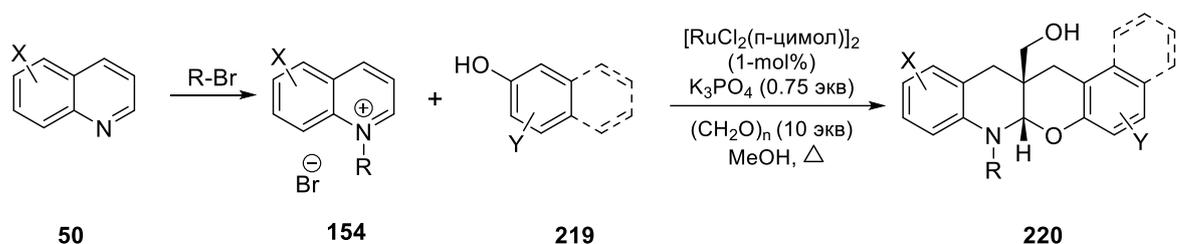


Схема 76.

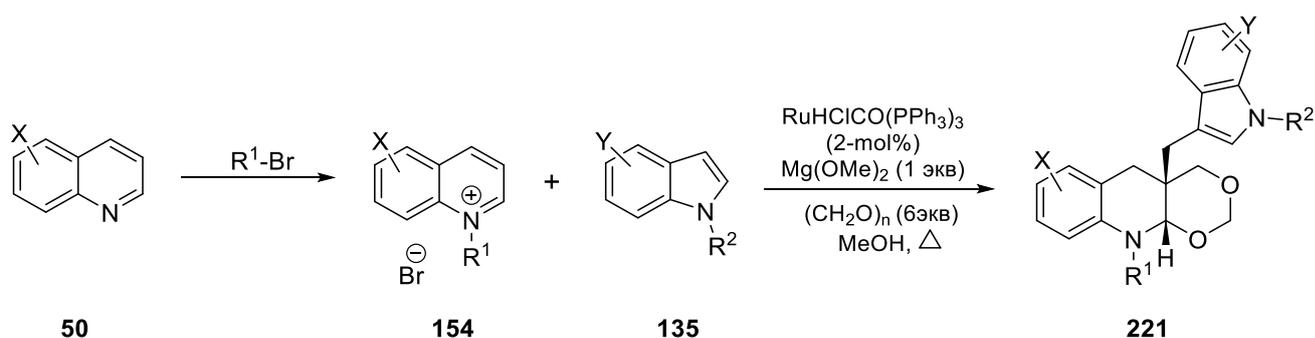
В 2021 году группа под руководством доктора Zhang открыла трехкомпонентную рутений-катализируемую реакцию между хинолиновыми солями, параформом и фенолами или нафтолами. Хинолины **50** обрабатывали алкилбромидами для получения хинолиновых солей **154**, которые в свою очередь реагировали с параформом и фенолами/нафтолами **219** в присутствии основания фосфата калия и рутениевого катализатора – $\text{RuCl}_2(\text{п-цимол})_2$ с образованием полициклических соединений **220** с выходами в широком диапазоне и высокой цис-диастереоселективностью (схема 77) [84]. В качестве прекурсоров для получения солей хинолина использовались различные бензил-, фенэтил- и гомоаллилбромиды. Реакция показала высокую толерантность к заместителям в положении С6 хинолинового кольца – применялись хинолины как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными группами. Заместители в фенольных соединениях также не оказывали влияния на ход реакции, что свидетельствует о широкой применимости данного метода.



X = H, 6-OMe, 6-Cl, 6-Br, 6-F, 6-Me, 6-PhS
 R = Bn, ArCH₂, алкенил-CH₂
фенолы: Y = 2,3,5-Ме₃, 4-NMe₂, 2-Ме и 4-OMe, 3,4-OCH₂O,
 2-OH и 5-CO₂Me, 2-OH и 5-CN, 2-OH и 4-t-Bu,
 3-CO₂Me и 5-OH
нафтолы: Y = 3-CO₂Me, 6-Ас, 6-CN, 6-CO₂Et, 7-OMe, 7-Br

Схема 77.

Та же группа авторов продолжила свои исследования и обнаружила подобную трехкомпонентную рутений-катализируемую реакцию, где вместо фенолов и нафтолов использовались индолы. Хинолиновые соли **154**, генерированные из соответствующих хинолинов **50** и алкилбромидов, реагировали с параформальдегидом и индолами **135**, в присутствии катализатора RuHClCO(PPh₃)₃ и основания Mg(OMe)₂, в результате образовывались тетрагидрохинолины **221** в виде единственного цис-диастереомера с хорошими выходами (схема 78) [85]. Использовались различные N-алкилхинолиновые соли с разными функциональными группами, которые не оказывали влияния на ход реакции. Кроме того, реакция проявила толерантность к заместителям в индолах, независимо от их электронных свойств.



X = H, 5-OMe, 5-NO₂, 6-Br, 6-Me, 6-OMe, 6-F, 6-Cl,
 7-Me, 8-Br
 R¹ = Bn, ArCH₂, n-C₆H₁₃, PhO(CH₂)₃
 R² = Алкил, арил
 Y = 2-Ме, 2-Ph, 4-OMe, 4-Cl, 5-Br, 6-Cl, 7-OMe

Схема 78.

2.3.1.7 Катализ соединениями других металлов

Интересный пример реакции деароматизации посредством 1,2-присоединения в условиях никелевого катализа был продемонстрирован группой профессора Doyle в 2016 году.

Пиридин **40** обрабатывался различными арил- и гетероарилцинкбромидами **222** в присутствии катализатора $\text{Ni}(\text{acac})_2$ и хирального фосфорамидитного лиганда BINOL-I, в результате образовывались 2-арил-1,2-дигидропиридины **223** со средними выходами и в основном с хорошей энантиоселективностью (схема 79) [86]. Авторы выявили закономерность: способ подготовки арилцинковых реагентов существенно влиял на оптическую чистоту получаемых продуктов. Так, при приготовлении реагента методом трансметаллирования ариллитиевых соединений получались дигидропиридины с высокими значениями энантиоселективности. Однако при использовании в качестве прекурсоров арилцинков, полученных трансметаллированием из реактивов Гриньяра, выход продукта и энантиоселективность значительно снижались, что, вероятно, связано с присутствием следов солей магния (II).

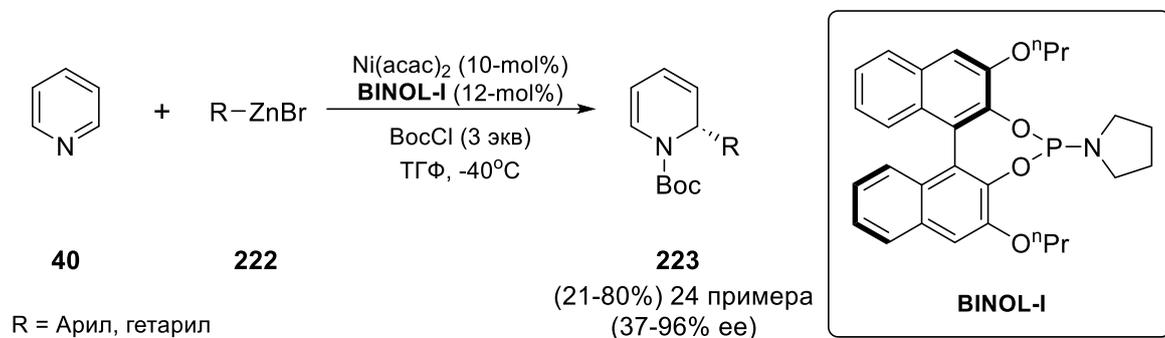


Схема 79.

Группа доктора Chen в 2022 году открыла сочетание хинолиновых солей и тетрагидрохинолинов в условиях кобальтового катализа. Так, хинолиновые производные **155** вступали в реакцию с тетрагидрохинолинами **224** в присутствии нанокобальтового катализатора, легированного азотом и углеродом, в результате образовывались 2-замещенные N-алкилтетрагидрохинолины **225** (схема 80) [87]. Реакция была толерантна к различным заместителям как в положении C6 хинолинового фрагмента (X), так и в бензольном кольце (Y). Заместители в тетрагидрохинолинах **224** также не оказывали влияние на ход реакции.

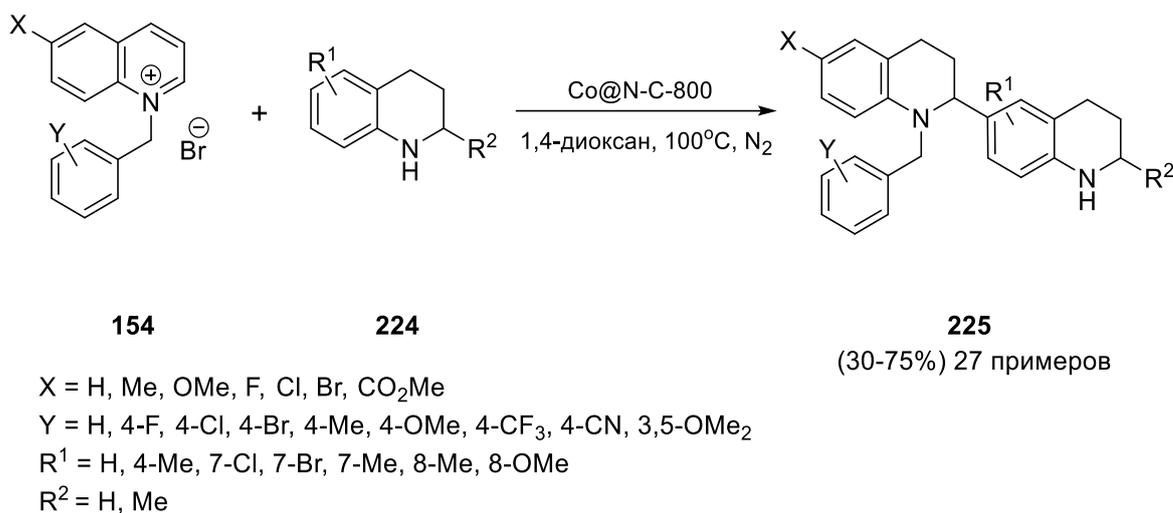


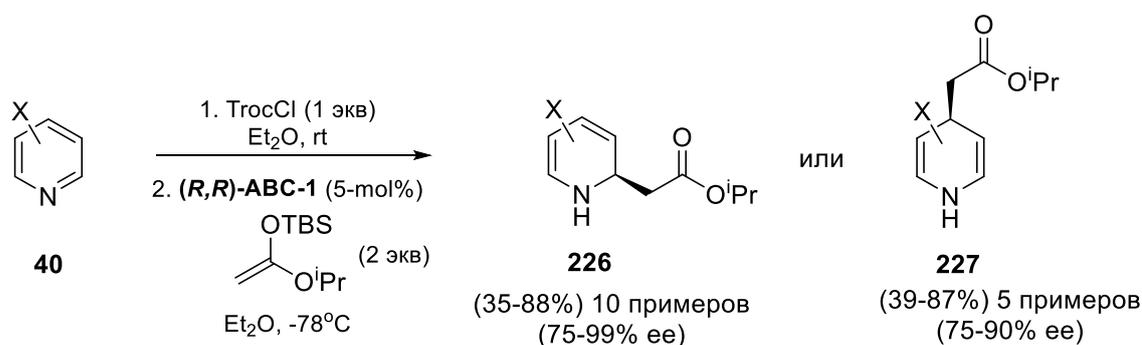
Схема 80.

2.3.2 Органокатализируемое нуклеофильное присоединение

2.3.2.1 Анионсвязывающий катализ

Анионсвязывающие катализаторы действуют как слабые кислоты Льюиса, активируя основные центры нейтральных субстратов. Они также могут координировать анионы ионных электрофильных соединений [88]. В реакциях подобных реакции Рейсера используется активация гетероаренов ацилирующими или алкилирующими агентами, чтобы впоследствии произвести деароматизацию образующихся катионных гетероаренов, например, посредством нуклеофильного присоединения.

В 2015 году группа доктора García-Mancheño обнаружила реакцию деароматизации посредством 1,2- и 1,4-присоединения нуклеофилов в условиях анионсвязывающего катализа. Так, пиридины **40** на первом этапе обрабатывались TrocCl, затем добавлялся кетенацеталь в присутствии катализатора (*R,R*)-ABC-1, в результате образовывались 1,2- **226** и 1,4-дигидропиридины **227** (схема 81) [89]. Заместитель напрямую оказывал влияние на структуру и свойства получаемых продуктов реакции. Так, в случае незамещенного пиридина и никотиннитрила (3-CN) образовывалась смесь 1,2- и 1,4-аддуктов. В случае, если положение C3 было занято другими группами (Cl, Me или пиридин, аннелированный циклопентаном), в результате реакции получались исключительно 1,4-дигидропиридины. Если же пиридин обладал заместителями в положениях C4 и C6, то образовывались исключительно 1,2-аддукты. Использовались разные ацилирующие агенты, наилучшие результаты были достигнуты в случае TrocCl.



$\text{X} = \text{H}$, 2,3- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 3-Me, 3-Cl, 3-CN,
 4-Me, 4-t-Bu, 4-OH, 4-Ph, 4-CN, 4,6-Me₂, 6-Me, 6-Et

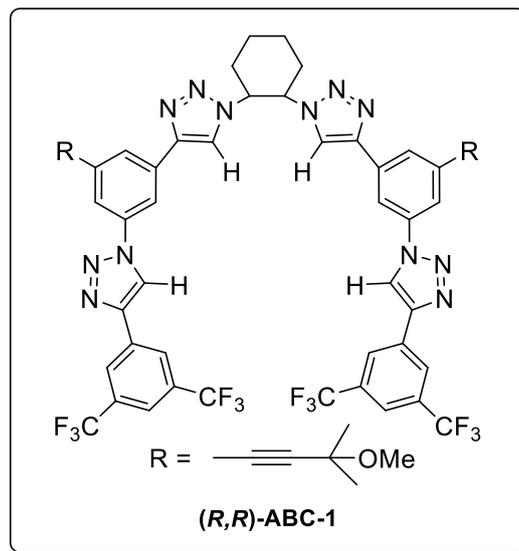
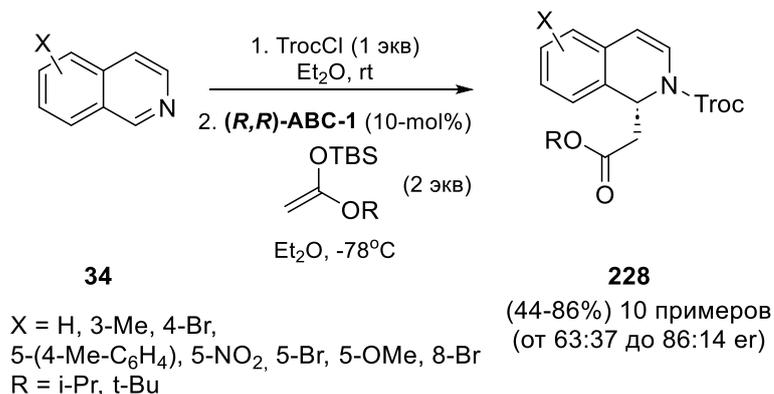


Схема 81.

Продолжая свои исследования, авторы расширили применимость данного метода на другие гетероарены. Так, изохинолины **34** на первой стадии взаимодействовали с ацилирующими реагентами (как и в предыдущем случае, наилучшие результаты были достигнуты при использовании TrocCl), на второй – реагировали с кетенацетальями в присутствии того же катализатора **(R,R)-ABC-1** с образованием 1,2-дигидроизохинолинов **228** со средними выходами и энантиоселективностью (схема 82) [90]. Реакция была толерантна к структуре заместителей в изохинолиновом кольце в положениях C3-C8 (за исключением, когда в положении 3 находилась группа CO_2Me : в этом случае реакция не протекала).



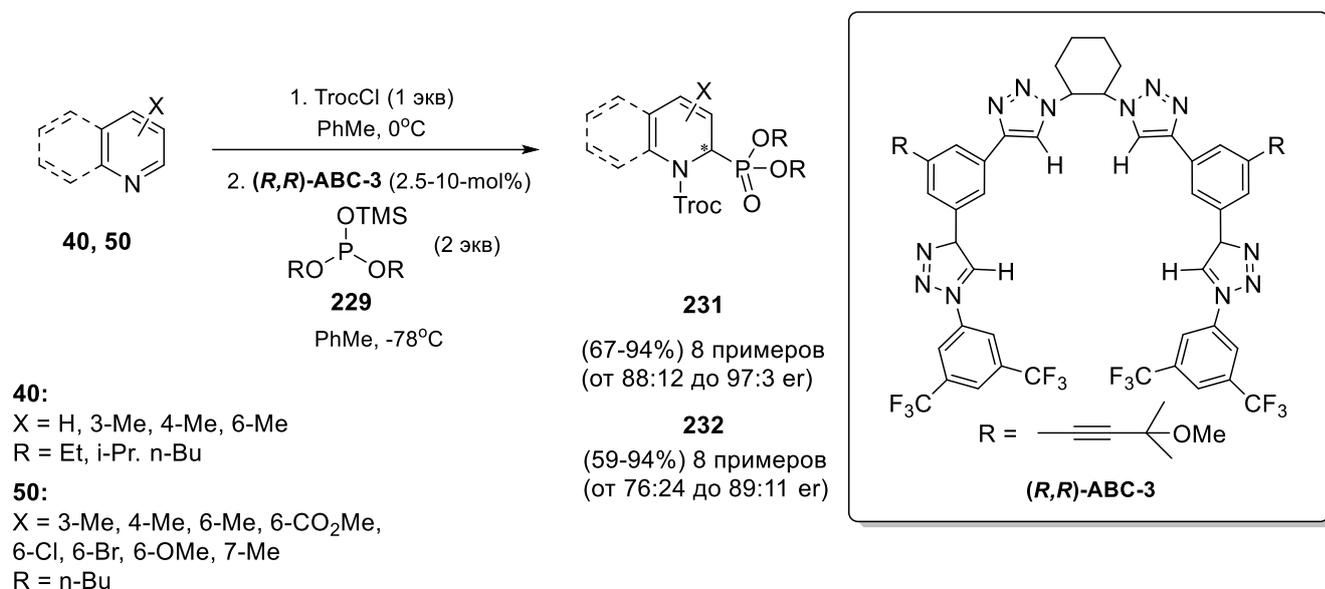


Схема 84.

Продолжая свои исследования, авторы увеличили ряд нуклеофилов, которые могут быть использованы для деароматизации в тех же условиях. Так, хинолины **50** реагировали с соединениями Nu¹ **233** с образованием 1,2-дигидрохинолинов **234** (схема 85) [93]. В качестве нуклеофилов использовались кетентиоацетали, как и в предыдущих работах, а также другие силильные эфиры, которые вступали в реакцию с хорошей C2-региоселективностью, диастерео- и энантиоселективностью.

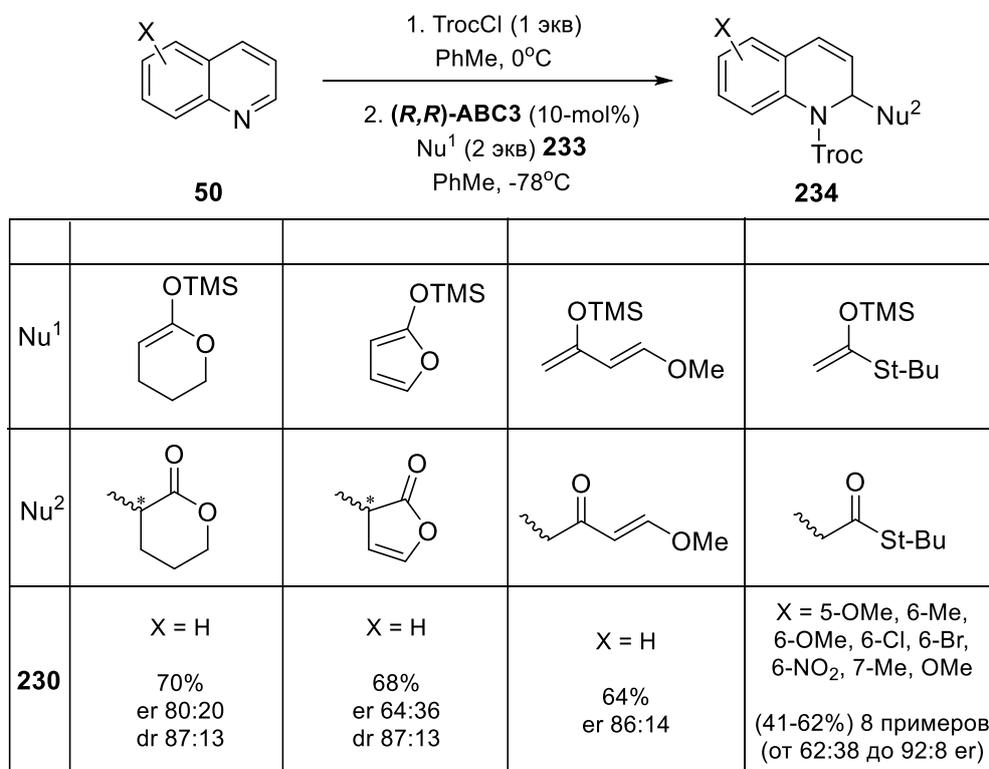


Схема 85.

Интересный пример присоединения индолов к солям пиридина в условиях анионсвязывающего катализа был продемонстрирован в работе научной группы под руководством профессора Bernardi. Так, бензильные соли пиридинов **235** присоединяли различные индолы **135** в присутствии катализатора **ABC-4**, являющегося производным тиомочевины, с образованием 1,4-дигидропиридинов **236** с хорошими выходами и со средними значениями энантиоселективности (схема 86) [94]. Электроноакцепторная группа (EWG) в пиридине была необходима, что, вероятно, связано с тем, что она повышает электрофильность пиридинового цикла и стабильность получающихся дигидропиридинов **236**. При переходе от нитро- к цианогруппе выходы уменьшались. Наличие электронодонорных групп в молекуле индола (Y) в положении C5 увеличивало выход желаемых продуктов, в то время как наличие электроноакцепторных – уменьшало. Также использовалось вспомогательное основание – протонная губка (1,8-бис-(N,N-диметиламино)нафталин) для нейтрализации молекулы HBr, образующейся в ходе реакции.

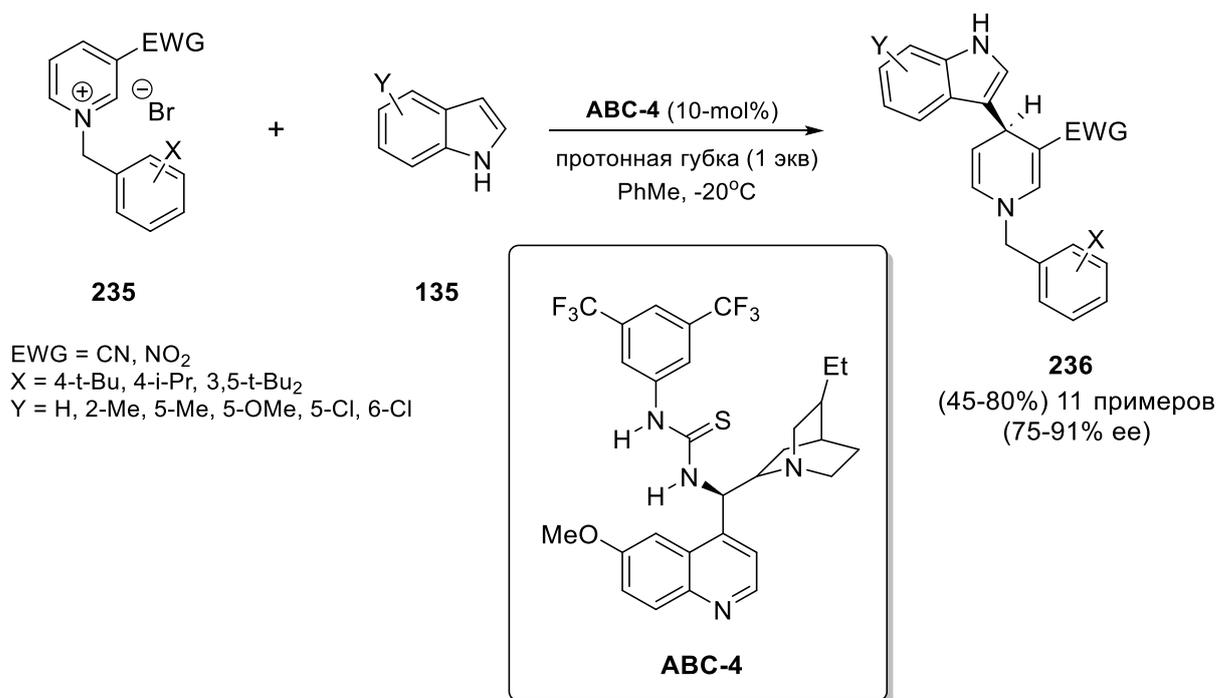


Схема 86.

В качестве нуклеофилов могут использоваться также и другие соединения. Например, в работе группы под руководством Lassaletta была показана возможность проведения реакции деароматизации изохинолиновых производных при присоединении гидразонов в условиях анионсвязывающего катализа. Так, изохинолины **34** на первом этапе обрабатывались хлорформатами **237**, а на втором – гидразонами **238** в присутствии анионсвязывающего катализатора **ABC-5**, в результате образовывались 1,2-дигидроизохинолины с двумя смежными стереоцентрами **239** с хорошими выходами и высокими значениями диастерео- и

энантиоселективности (схема 87) [95]. Интересно отметить, что многие защитные группы в карбаматах (R^1), такие как бензильная (Bn), бензоильная (Bz), ацетильная (Ac), аллилкарбонильная (Alloc) и бензилкарбонильная (Cbz) полностью подавляли протекание реакции. Превращение было толерантно к структуре заместителей в гидразонах (R^2) вне зависимости от их электронных свойств. В случае заместителей в изохинолине электроноакцепторные группы повышали количество образующихся продуктов и их оптическую чистоту, в то время как электронодонорные – понижали. Также авторы обнаружили, что пиридиновые соли в этих условиях не вступали в реакцию.

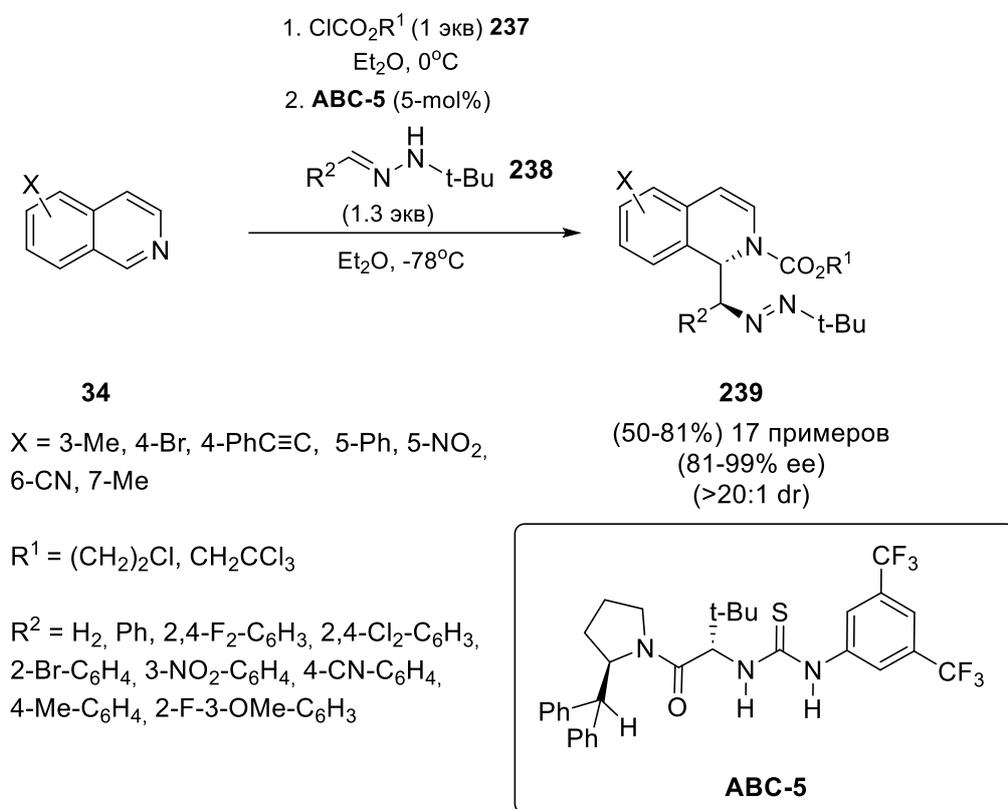


Схема 87.

2.3.2.2 Катализ хиральными фосфорными кислотами

В 2016 году группа ученых под руководством Wang описала реакцию энантиоселективного арилирования индолами **135** изохинолинов **34** в условиях катализа производными фосфорной кислоты [96]. В результате реакции образовывались α -индолдигидроизохинолины **240** с выходами в широком диапазоне (от средних до почти количественных) и высокой энантиоселективностью при использовании катализатора **CPA-1**, являющегося производным BINOL и фосфорной кислоты (схема 88). Реакция была толерантна к структуре и электронным свойствам заместителе как в изохинолине (X), так и в индоле (Y).

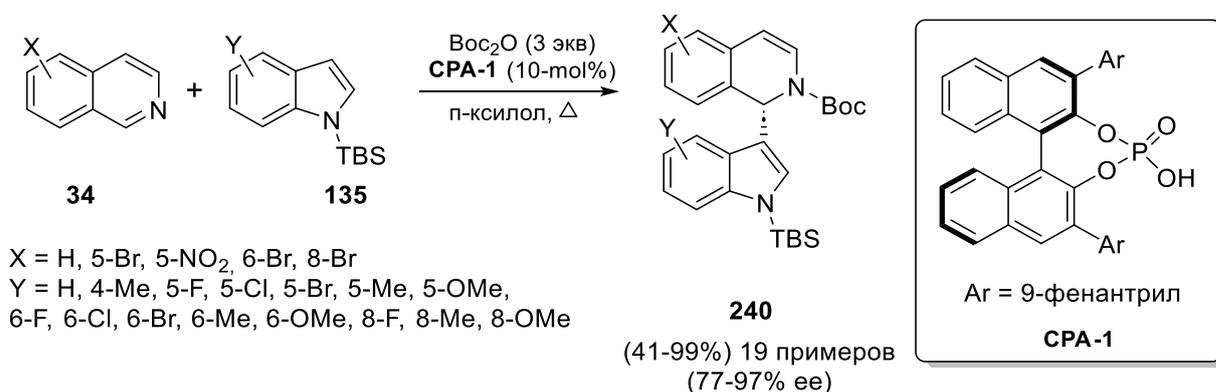


Схема 88.

Работа Wang стала настоящим прорывом в области деароматизации, что сподвигло другие научные группы исследовать подобные превращения. Так, в 2018 году группа под руководством You открыла хемоселективную N-H функционализацию индолов **241** посредством реакции деароматизации изохинолинов **34** (схема 89) [97]. Наилучшие результаты были достигнуты в случае использования катализатора **CPA-2**, который, как и в предыдущей работе, является производным BINOL и фосфорной кислоты. При введении в реакцию индолов с заместителем в положении C3 удалось достичь хемоселективности в присоединении индолильного азота к N-Вос активированному изохинолиновому интермедиату с образованием 1,2-дигидроизохинолинов **242** в основном с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности (за исключением изохинолинов с заместителями в C7 и C8 положениях, которые значительно понижали выход (10-40%) и значение ee (29-50%), что, вероятно, может быть объяснено стерическими эффектами). Авторы также продемонстрировали масштабируемость данного метода, что свидетельствует о его высокой синтетической полезности.

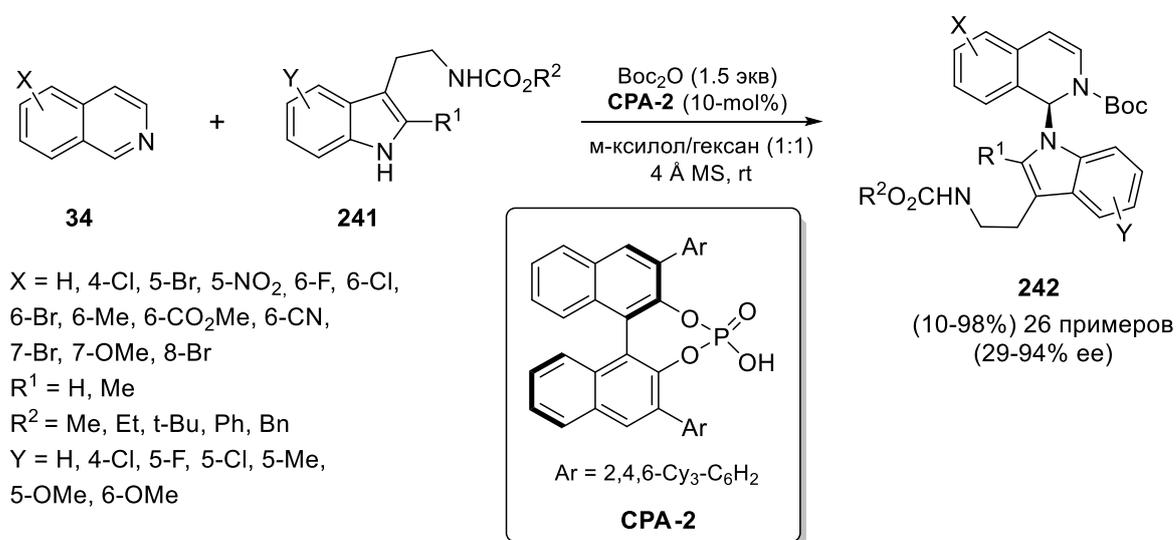


Схема 89.

В 2022 году группы учёных Guo и Gao выявили наиболее эффективный катализатор для энантиоселективного фосфонирования изохинолинов **34** – тетраметильное SPINOL-производное фосфорной кислоты **CPA-3**. В реакцию вводились фосфиноксиды и фосфонаты **243** в качестве нуклеофилов, в результате чего образовывались 1,2-дигидрохинолины **244** (схема 90) [98]. При использовании изохинолинов с электронодонорными и слабыми электроноакцепторными заместителями (X) реакция протекала с хорошими выходами и средними значениями энантиоселективности.

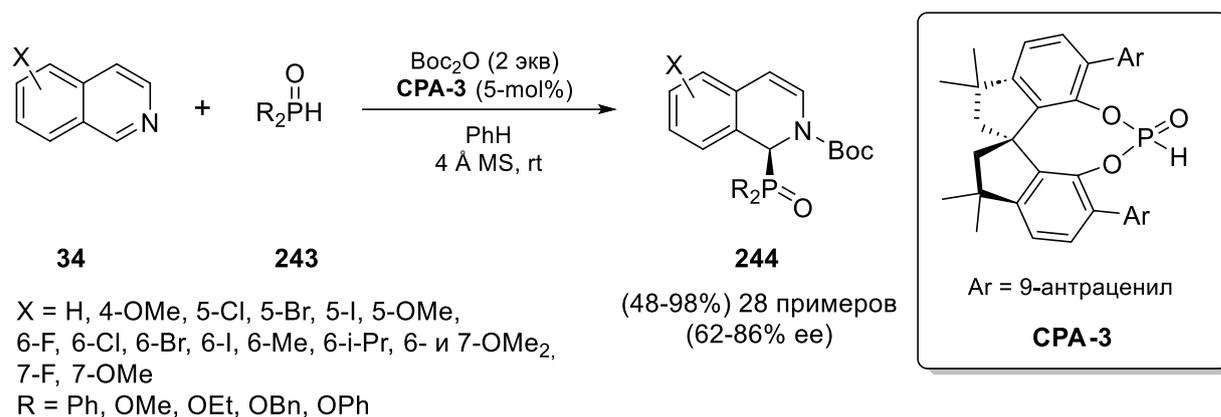
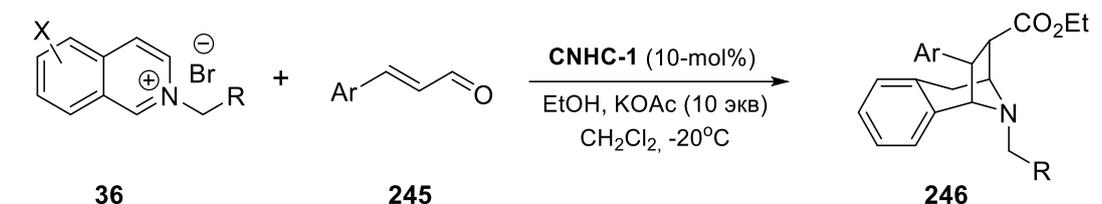


Схема 90.

2.3.2.3 Катализ хиральными N-гетероциклическими карбенами (NHC)

Одним из первых примеров применения катализа хиральными N-гетероциклическими карбенами для деароматизации пиридинового цикла можно считать работу Тап, опубликованную в 2016 году. Так, изохинолиновые соли **36** реагировали с еналями **245** в присутствии катализатора **CNHC-1** (схема 91) [99]. Производные тропана **246** образовывались в виде единственного диастереомера с хорошими выходами и высокими значениями энантиоселективности. Реакция была толерантна к структуре и электронным свойствам заместителей в обоих исходных соединениях.



X = H, 5-OH, 5-NH₂, 5-CHO, 6-Ph, 6-(4-OMe-C₆H₄),
 6-Me, 6-Br
 R = Ph, 3,5-OMe₂-C₆H₃, 4-OMe-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄,
 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-нафтил, 2-фурил, 3-тиенил
 Ar = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-NMe₂-C₆H₄,
 4-N₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄

246
 (38-84%) 24 примера
 (83-99% ee, >20:1 dr)

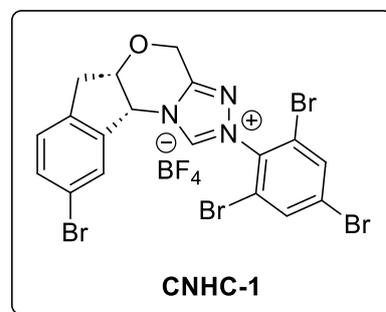
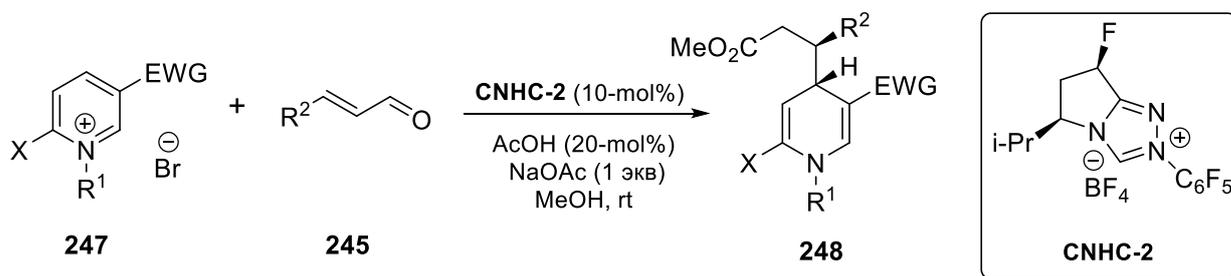


Схема 91.

Деароматизация пиридина в условиях катализа хиральными N-гетероциклическими карбенами также возможна. Например, группа под руководством профессора Rovis обнаружила, что при добавлении гомоенолятов, являющихся производными еналей **245**, и хирального триазольного карбенового катализатора **CNHC-2** к солям пиридина **247** образовывались 1,4-дигидропиридины **248** в основном с высокой энантиоселективностью (схема 92) [100]. Использование фенильных и фенилвинильных еналей приводило к образованию смесей аддуктов с присоединением по 2 и 4 положениям в соотношении 1:1, при этом с низкой диастерео- и энантиоселективностью. Ограничение метода заключается в том, что пиридиниевые соли должны содержать электроноакцепторный заместитель в положении C3 (EWG), но при этом заместитель при атоме азота (R¹) может быть произвольным.



X = H, Me
 EWG = CN, Ac
 R¹ = Bn, аллил, n-Pr
 R² = BnCH₂, BnOCH₂, MeOCH₂,
 n-C₅H₁₁, c-Pr, i-Bu, i-Pr, Ph, PhCH=CH

248
 (36-71%) 16 примеров
 (от 2:1 до 5:1 dr)
 (42-91% ee)

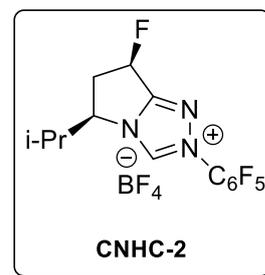


Схема 92.

Дополняя предыдущую работу, группа под руководством доктора Massi продемонстрировала региоселективное ацилирование активированных пиридиновых солей **247** алифатическими альдегидами **249** (схема 93) [101]. Реакция катализировалась хиральной триазольной солью **CNHC-3**, в результате образовывались исключительно 1,4-дигидропиридины **250** со средними значениями выходов и энантиоселективности.

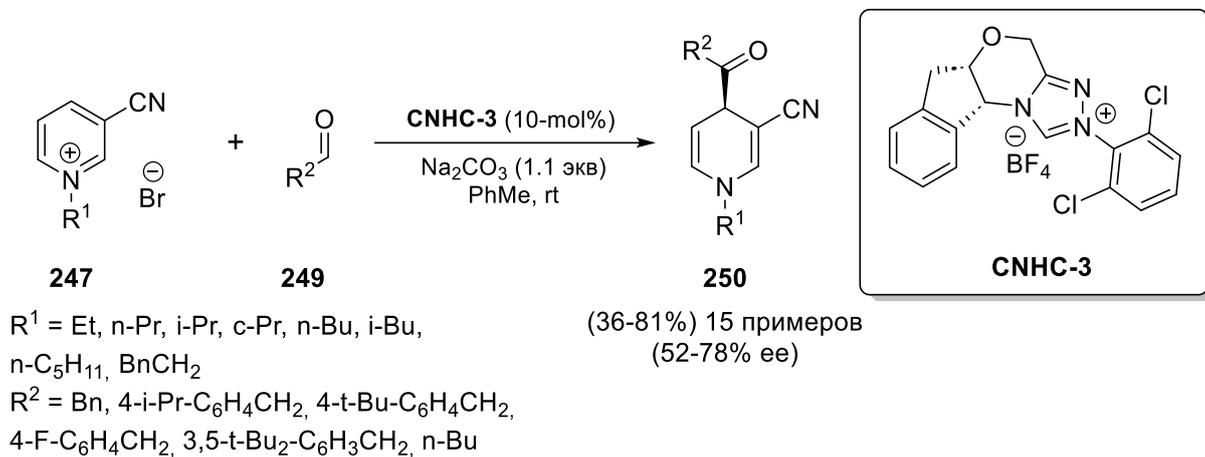


Схема 93.

2.3.2.4 Катализ другими органокализаторами

В 2016 году научная группа под руководством доктора Cozzi сообщила об органокаatalизируемом стереоселективном присоединении альдегидов к ацилхинолиновым ионам в присутствии катализатора – вторичного амина. На первом этапе хинолины **50** обрабатывались хлоркарбонатом CbzCl, затем добавлялся альдегид в присутствии основания гидрокарбоната натрия и катализатора **OOC-1**, и на последней стадии производилась обработка тетрагидроборатом натрия в метаноле (схема 94) [102]. Преимущественно образовывались два диастереомера 1,2-дигидрохинолинов **251** в широком диапазоне выходов (от средних до высоких) с высокой энантиоселективностью как для син-, так и для анти-продуктов.

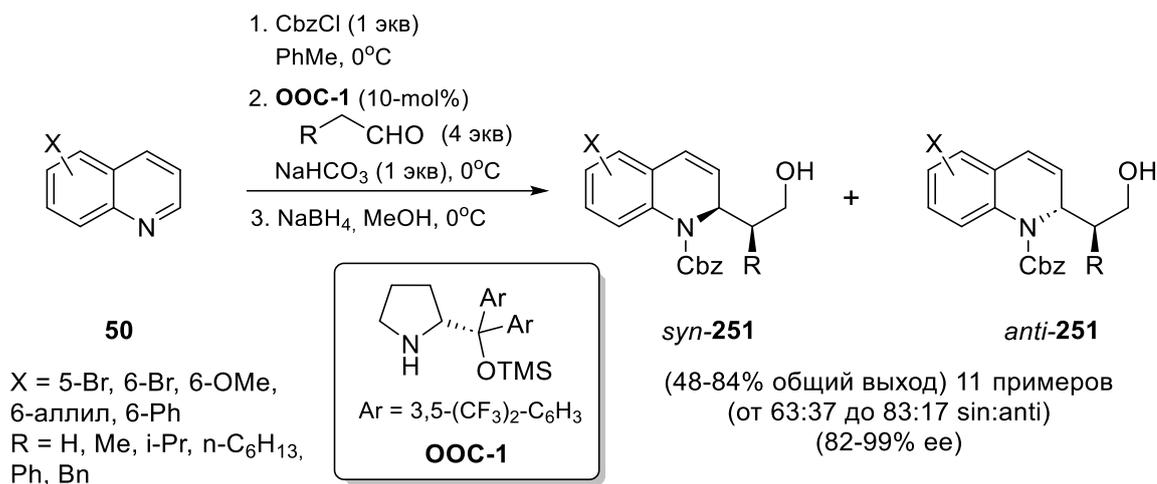


Схема 94.

Применение к пиридиновым системам данного метода было осуществлено в работе Fochi в 2017 году. Так, альдегиды **253** присоединялись к пиридинам **247** в присутствии катализатора **OOC-1** по положению C4 с образованием аддуктов, которые впоследствии вводились в реакцию олефинирования по Виттигу с получением эфиров **254** (схема 95) [103]. Необходимо отметить, что при продолжительном проведении реакции наблюдалось снижение диастерео- и энантиоселективности, что, вероятно, было связано с наличием триэтиламина в реакции, необходимого для нейтрализации образующейся молекулы HBr. Добавление фенилуксусной кислоты в качестве сокатализатора нивелировало данный нежелательный эффект. В реакцию вступали только пиридины, содержащие в положении C3 (EWG) электроноакцепторную группу.

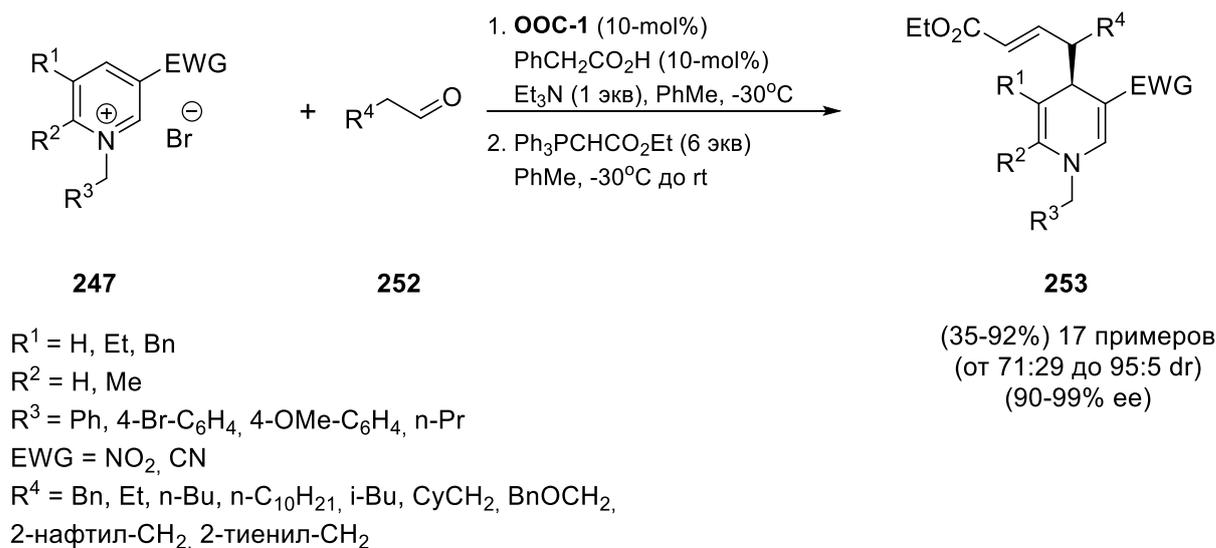


Схема 95.

Интересный пример энантиоселективного формального (4+2)-циклоприсоединения был продемонстрирован в работе научной группы под руководством доктора Chen. Так, N,4-диалкилпиридиновые соли **254** взаимодействовали с енонами **255** в присутствии катализатора **ООС-2**, являющегося производным хинина, и добавки – хирального производного миндальной кислоты (**D-1**) в качестве сокатализатора и ацетата натрия в роли основания с образованием азаспиро[5,5]ундекановых производных **256** с хорошими выходами и в основном высокими значениями диастерео- и энантиоселективности (схема 96) [104].

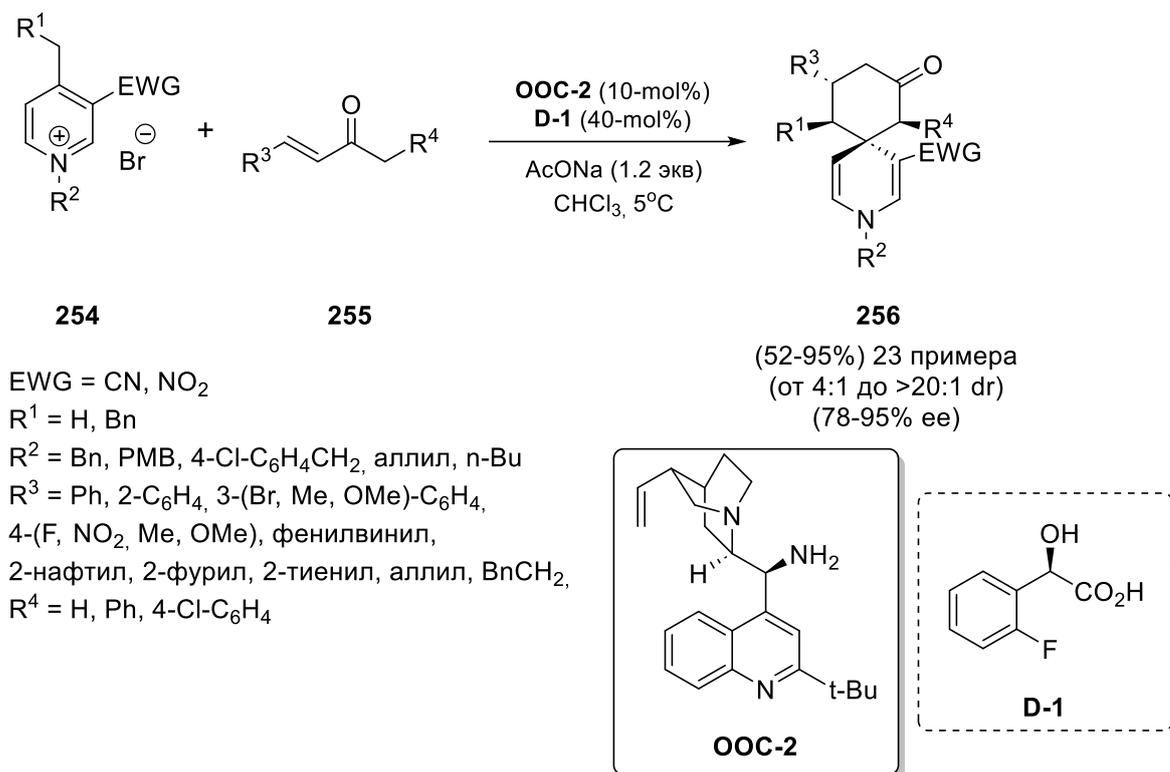


Схема 96.

Механизм, по предположению авторов, выглядит следующим образом: на первом этапе происходит депротонирование пиридиновой соли **254** с образованием енаминного интермедиата **A**, который присоединяется по Михаэлю к енону, активированному катализатором **252A**. Получившийся интермедиат **B** таутомеризуется в **C**, в котором затем происходит внутримолекулярное присоединение по положению C4-пиридинового кольца. На последнем этапе происходит гидролиз с отщеплением молекулы катализатора и образованием конечного 1,4-дигидропиридина **253** (схема 97).

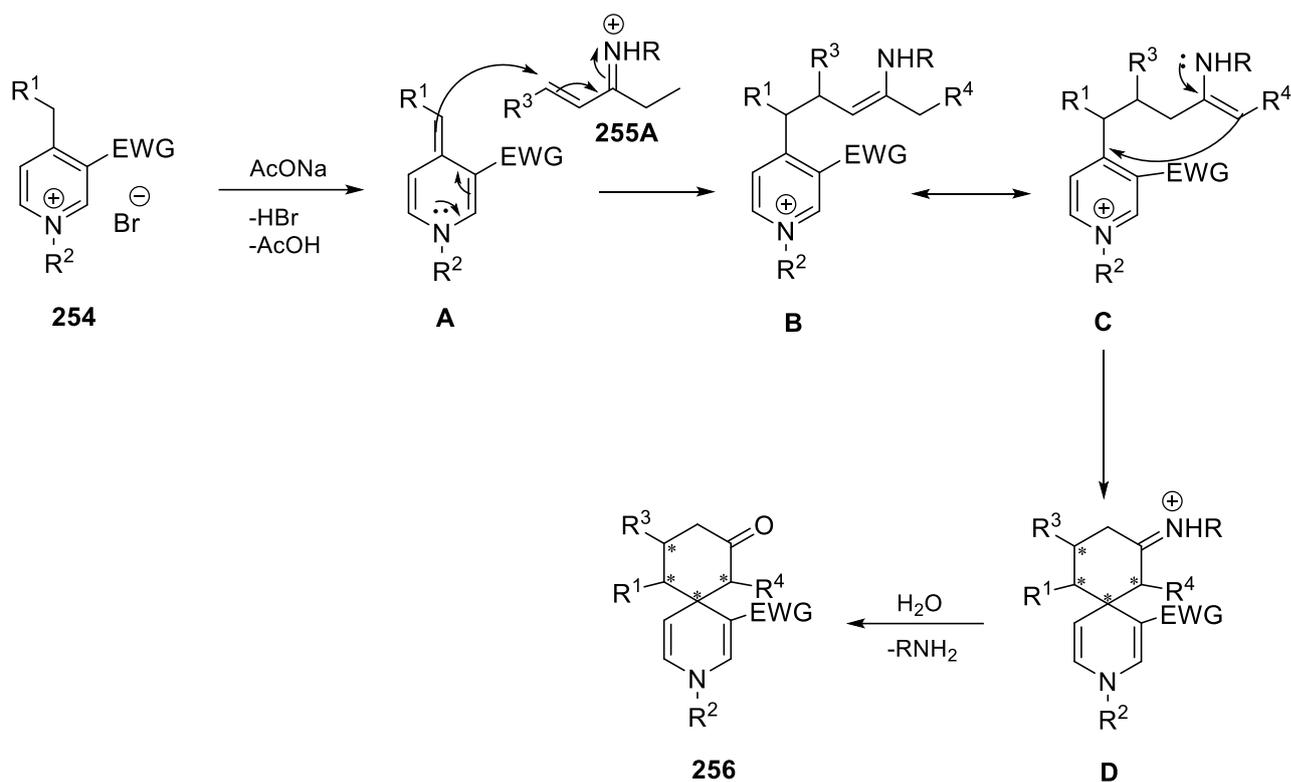


Схема 97.

Продолжая свои исследования, та же группа авторов обнаружила ассиметричную каскадную реакцию деароматизации N-алкилпиридиновых солей **247** 2-гидроксibenзалиденацетонами **257** в условиях катализа производным хинина **OOC-3** в присутствии салициловой кислоты и ее калиевой соли в качестве сокатализаторов (схема 98) [105]. Получающиеся полигетероциклы **258** образовывались в основном с хорошим выходом и высокими значениями стереоселективности. Для успешного проведения реакции N-алкилпиридинны должны содержать цианогруппу в положении C3. Еноны **257** с заместителями в α'-положении (R²) демонстрировали пониженную диастереоселективность, а заместители в орто-положении относительно гидроксильной группы (Y = 3-) также снижали выход целевых продуктов.

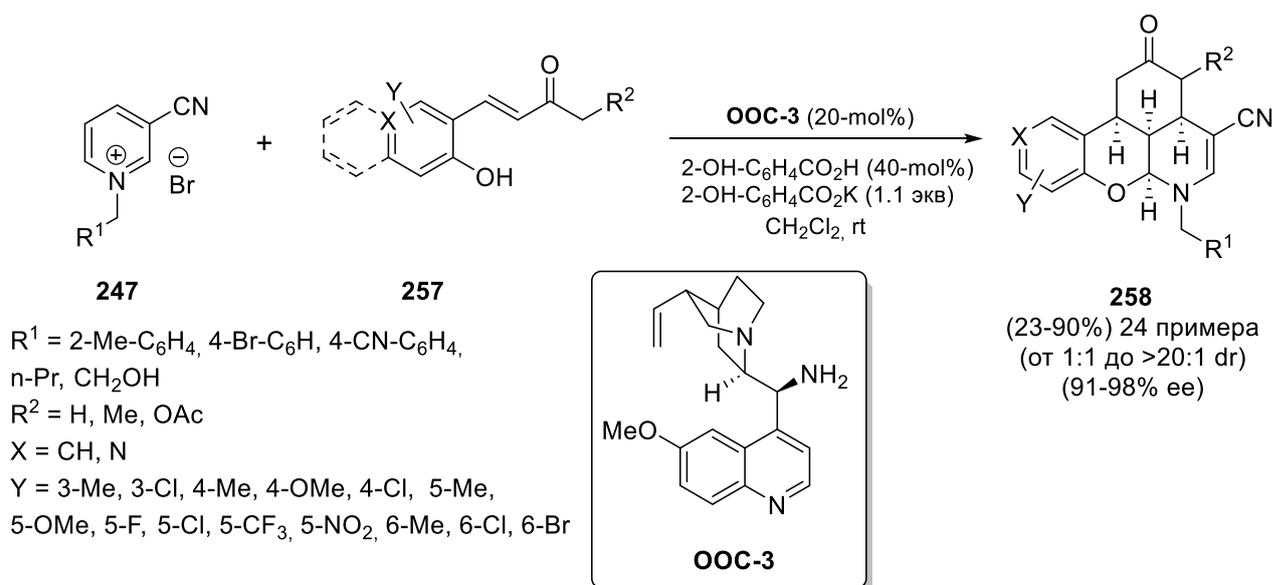


Схема 98.

Авторы также расширили применимость данного метода на хинолиновые производные (схема 99). В этом случае применялся другой катализатор – **OOC-4**, который также являлся производным хинина и трет-лейцина, в качестве сокатализатора выступала миндальная кислота. Образующиеся полигетероциклы на основе хинолина **259** также образовывались в основном с хорошими значениями выходов и стереоселективности. Интересно отметить, что в отличие от пиридинов, в случае хинолинов реакция толерантна к орто-аминозамещенным енонам ($\text{X} = \text{NPh}$), но при этом наблюдалась пониженная энантиоселективность.

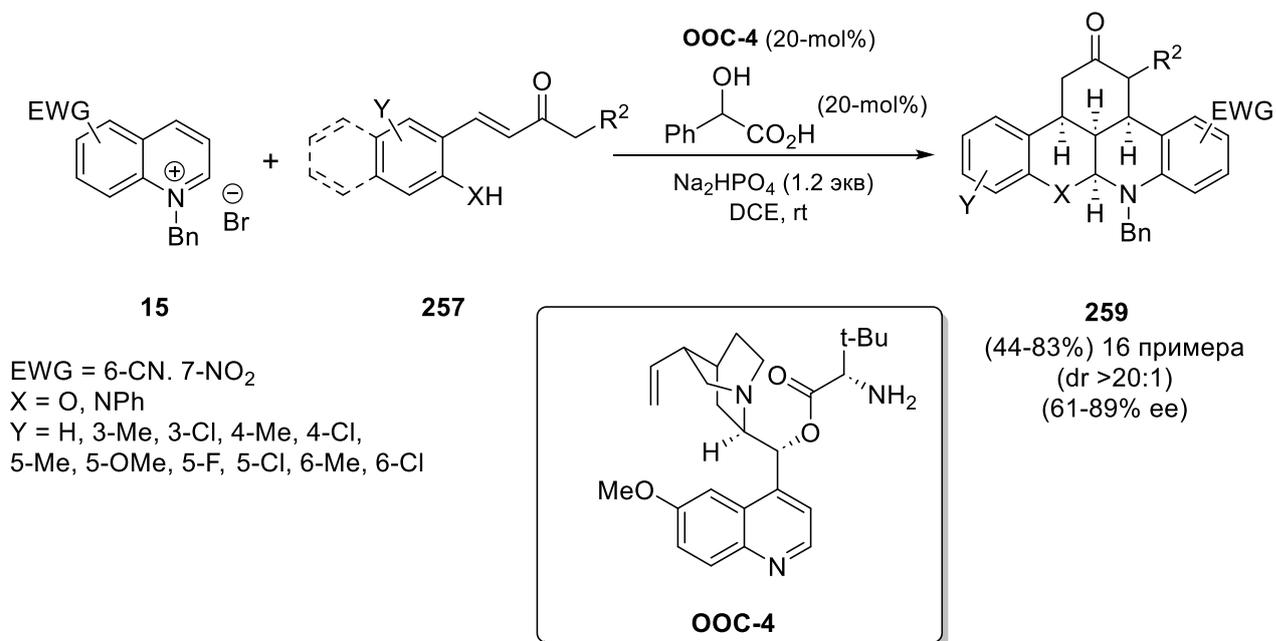


Схема 99.

Также авторы осуществили реакцию N-бензил-4-метилпиридиновых солей **254** с циклическими енонами **260**. В результате происходило образование полигетероциклов **261** с

мостиковым фрагментом (схема 100). Реакция проводилась в условиях катализа хиральным амином – производным хинина **ООС-3**, через последовательность реакций Михаэля-Михаэля-Манниха.

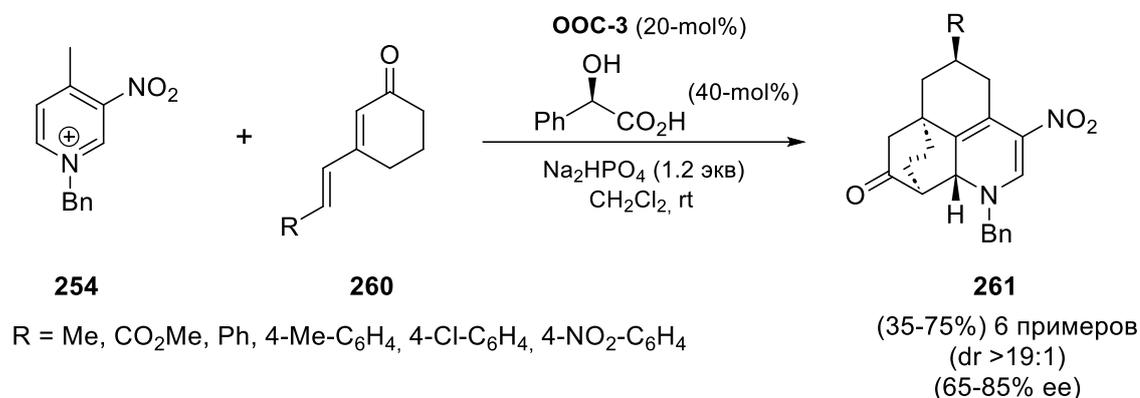


Схема 100.

Интересный пример реакции селективного N-алкилирования пиридинов в условиях катализа скварамидом **ООС-5**, полученного из (+)-цинхонина, был продемонстрирован научной группой под руководством доктора Ноу в 2019 году [106]. Так 2-гидроксипиридины **176** вступали в реакцию присоединения по аза-Михаэлю с α,β -незамещенными 1,4-дикарбонильными соединениями **259** с образованием N-замещенных пиридонов **260** в основном с хорошими выходами и значениями энантиоселективности (схема 101). Авторы обнаружили, что 3- и 5-галогензамещенные 2-гидроксипиридины являлись лучшими донорами Михаэля, чем их 4-галогензамещенные и незамещенные аналоги. В случае 6-замещенных пиридинов реакция вообще не протекала, что, вероятно, связано со стерическими причинами. В качестве акцепторов Михаэля использовались γ -дикетоны и γ -кетозэфиры, наличие электронодонорных заместителей (R¹ и R²), например метоксигруппы в ароматическом кольце, препятствовало проведению реакции.

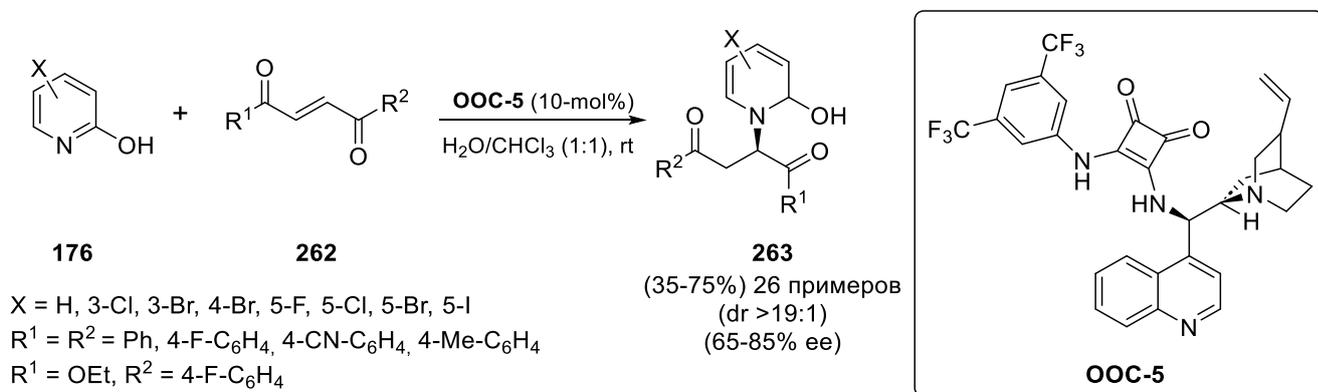
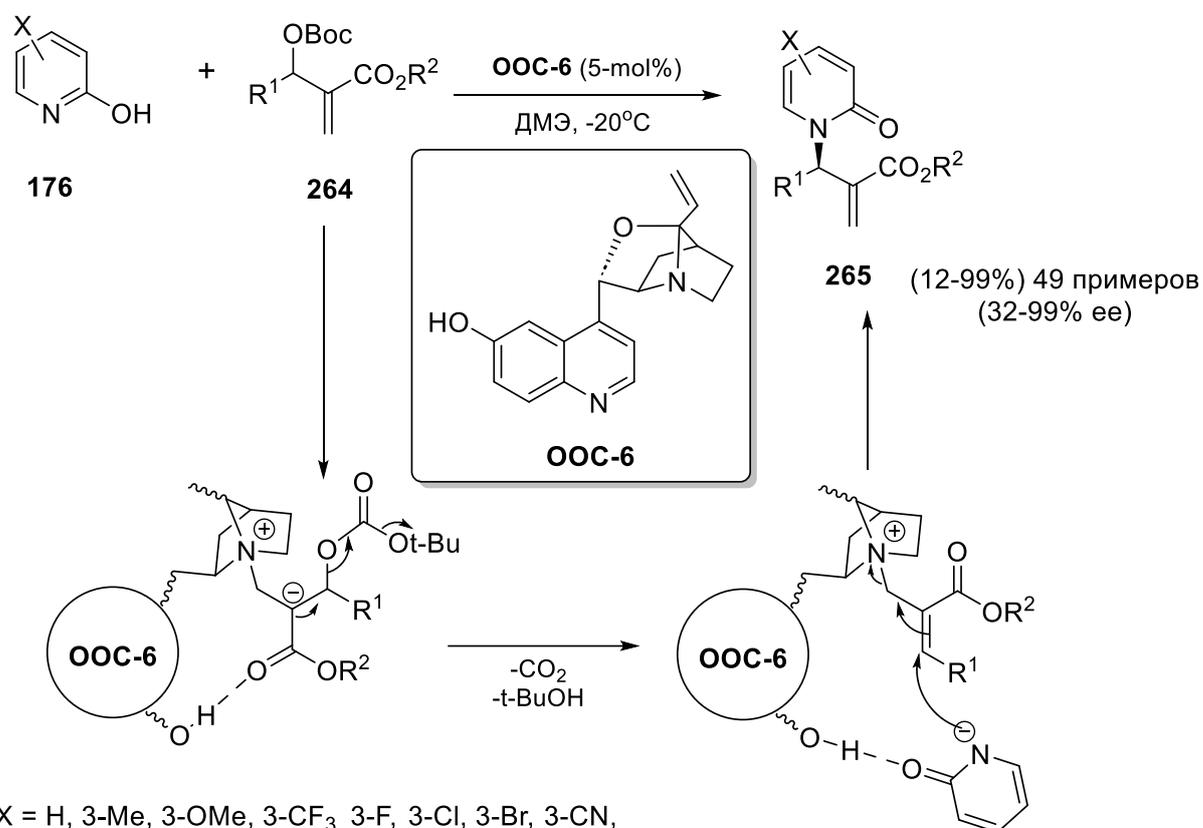


Схема 101.

Ещё один пример энантиоселективного N-аллилирования 2-гидроксипиридинов был показан в совместном исследовании двух научных групп под руководством докторов Ye и Luo в 2022 году. Так, пиридоны **176** реагировали с карбонатами **264** в присутствии хирального катализатора **OOC-6**, являющегося производным хинина (β -изосинхонин), с образованием N-алкилированных 2-пиридонов **265** в основном с хорошими выходами и значениями энантиоселективности (схема 102) [107]. В случае алкилкарбонатов ($R^1 =$ алкил) реакция протекает значительно хуже, чем с арилкарбонатами ($R^1 =$ арил): выходы и энантиоселективность при этом значительно ниже.



$X = \text{H, 3-Me, 3-OMe, 3-CF}_3, 3\text{-F, 3-Cl, 3-Br, 3-CN,}$
 $4\text{-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 5-Me, 5-OMe, 5-CF}_3, 5\text{-COMe, 5-CO}_2\text{Me, 5-Cl,}$
 $5\text{-Br, 5-I, 6-F, 3-Br и 4-Me, 3-Br и 5-Me}$
 $R^1 = 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4,$
 $3\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CN-C}_6\text{H}_4, 4\text{-i-Pr-C}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CO}_2\text{Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-I-C}_6\text{H}_4, \text{N-Вос-3-индолил,}$
 $2\text{-фурил, c-Pr, Cy, Et}$
 $R^2 = \text{Me, Bn, t-Bu}$

Схема 102.

В 2021 году научная группа под руководством профессора Smith открыла регио- и стереоселективное алкилирование пиридинов **247** C(1)-аммонийными енолятами,

генерированными *in situ* из соответствующих арильных сложных эфиров **266** и катализатора **ООС-7**, являющегося производным тиомочевины (схема 103) [108]. Получающиеся 1,4-дигидропиридины **267** образовывались преимущественно с хорошими выходами и высокой стереоселективностью. Авторы обнаружили, что исходные пиридины должны иметь электроноакцепторный заместитель в третьем положении (R^1), иначе реакция не протекала. Причём в случаях с цианогруппой и фенилсульфоновой группой наблюдались высокие выходы и стереоселективность, тогда как пиридины со сложноэфирной группой образовывали рацематы. Также интересно отметить, что при наличии акцепторного заместителя в сложном эфире ($R^3 = 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$) получающийся 1,4-дигидропирин **264** образовывался в виде рацемической смеси.

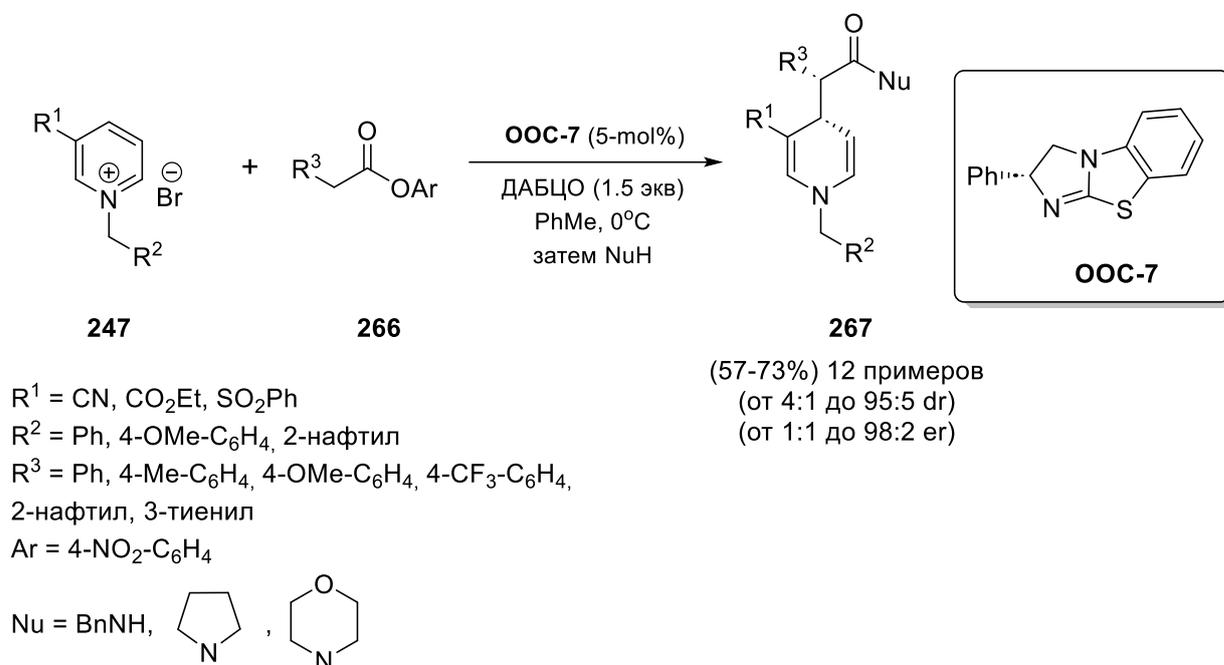


Схема 103.

2.3.3 Нуклеофильное присоединение, осуществляемое с помощью основания

В 2016 году научная группа под руководством Не продемонстрировала арин-индуцированную реакцию фосфорилирования хинолинов. Так, хинолины **50** реагировали с прекурсорами аринов **268** и диалкилфосфонатами **269** в присутствии фторида калия и эфира 18-краун-6 с образованием фосфорилированных 1,2-дигидрохинолинов **270** (схема 104) [109]. Заместители в хинолиновом фрагменте (X) не оказывали влияния на протекание реакции вне зависимости от их электронных свойств. В реакциях использовались различные диалкилфосфонаты (R), однако при использовании дифенильного производного реакция не

протекала. Также авторами было показано, что в подобное превращение могут вступать и изохинолины.

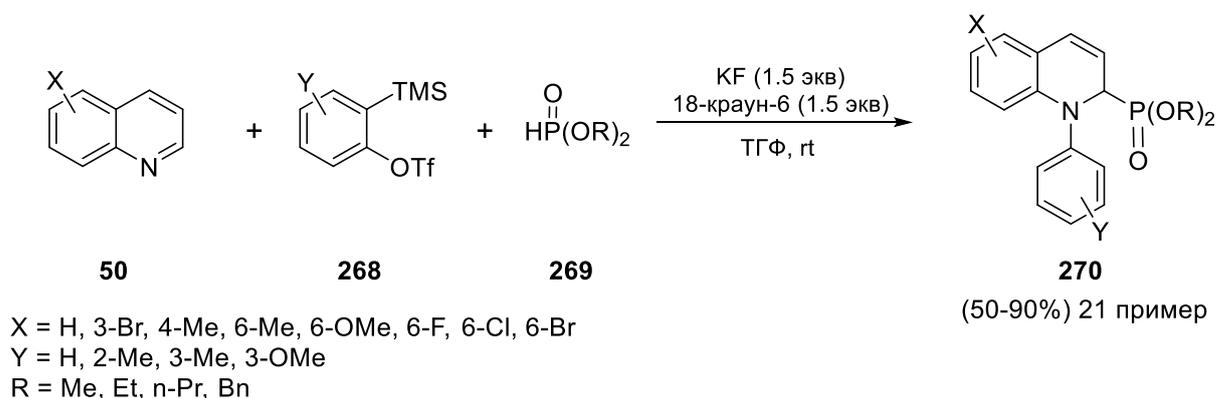


Схема 104.

Подобное превращение было осуществлено в работе Yu. Хинолины **50** и изохинолины **34** взаимодействовали с 2-(триметилсилил)фенилтрифлатом (как источником арина) и CCl_4 в присутствии CsF с образованием 1,2-дигидрохинолинов **271** и -изохинолинов **272** с хорошими выходами (схема 105) [110]. Вследствие малого числа примеров трудно оценить влияние заместителей в гетероциклических фрагментах (X), а также в прекурсоре арина.

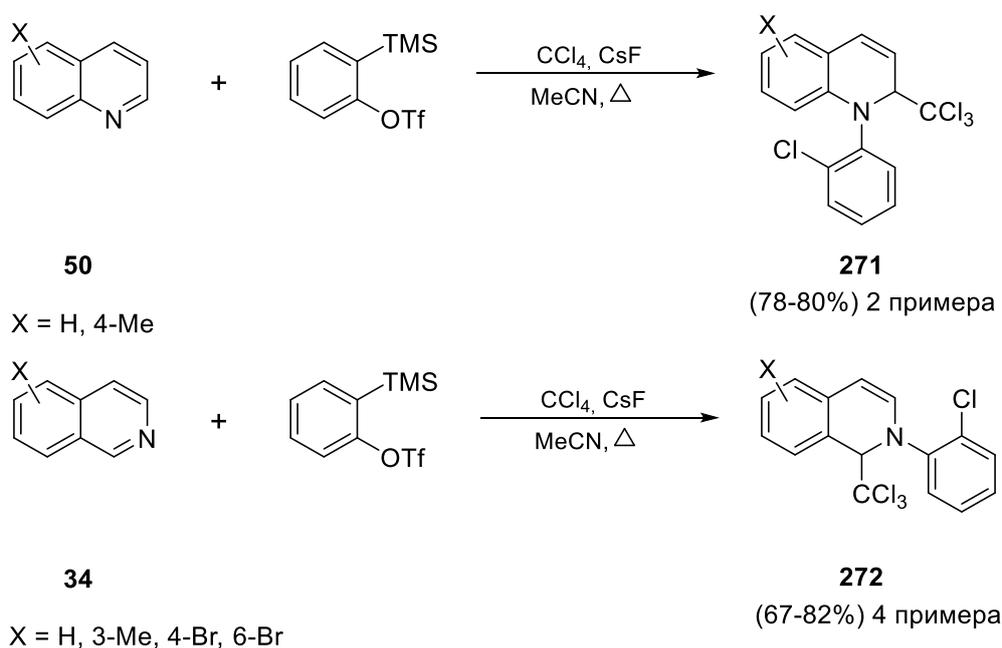


Схема 105.

2.4 Выводы

Были рассмотрены основные методы деароматизации пиридинового цикла посредством реакций нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. Для проведения реакций циклоприсоединения и аннелирования требуется предварительное изменение исходных систем

с целью повышения их реакционной способности. Например, это может быть алкилирование по атому азота в пиридиновом цикле с последующим получением илидов или цвиттер-ионов. Для нуклеофильного присоединения также необходима дополнительная активация исходных пиридиновых систем, которая может быть достигнута за счёт N-алкилирования или N-ацилирования, а также посредством использования сложных каталитических систем или кислот Льюиса. Необходимость предварительной модификации для повышения реакционной способности является основным недостатком рассмотренных подходов.

3. Обсуждение результатов

Целью данной работы является разработка новых подходов к деароматизации высокоэлектрофильных пиридинов с использованием реакций нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения.

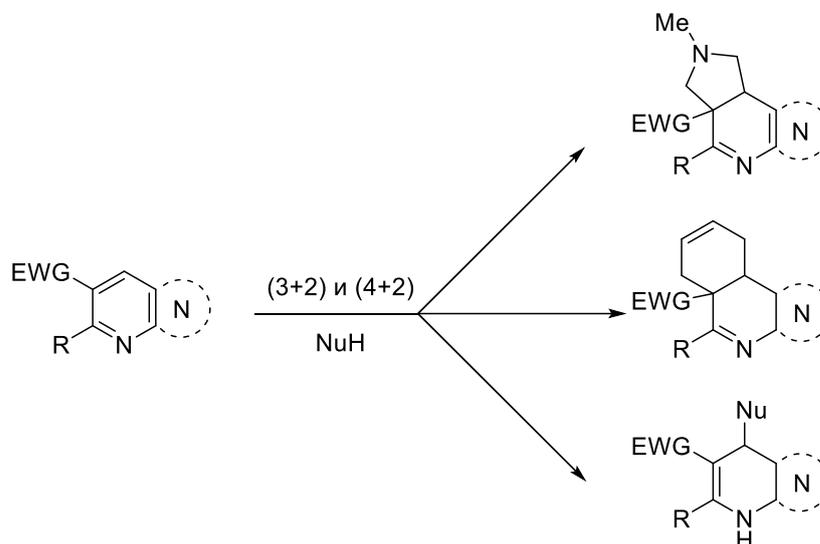


Схема 1. Деароматизация высокоэлектрофильных пиридинов

Важно отметить, что известные в литературе методы деароматизации пиридинового цикла требуют предварительной функционализации исходных соединений или использования сложных каталитических систем и условий для повышения реакционной способности.

Из литературы известно, что аннелирование аренов пятичленными электронодефицитными циклами значительно повышает электрофильность исходной системы и, как следствие, понижает ее ароматичность. Так, например, 1,3,5-тринитробензол не вступает в реакции [4+2]-циклоприсоединения, в то время как соответствующий 4,6-динитробензофуросан в мягких условиях выступает в качестве диенофила в реакции Дильса-Альдера [111]:

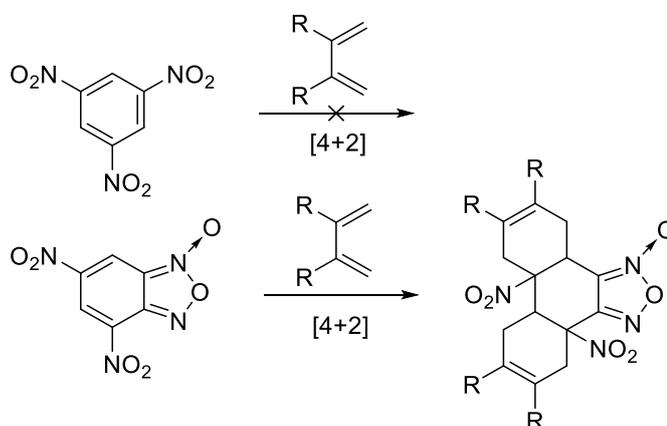


Схема 2. Увеличение реакционной способности при переходе к азолоаннерированным системам

Мы предположили, что в случае высокоэлектрофильных пиридинов не потребуется дополнительной модификации и использования дорогостоящих катализаторов: вследствие своей повышенной реакционной способности они могут быть деароматизованы напрямую, в большинстве случаев в мягких условиях (используются нейтральные нуклеофилы, реакция протекает при комнатной температуре).

В связи с вышесказанным высокоэлектрофильные синтетически и коммерчески доступные пиридины могли бы стать удобной основой для разработки подхода к деароматизации пиридинового кольца. Поэтому помимо моноциклических пиридинов азолопиридины также представляют большой интерес в плане деароматизации.

В качестве объектов исследования нами были выбраны следующие доступные пиридины и азолопиридины (рисунок 1):

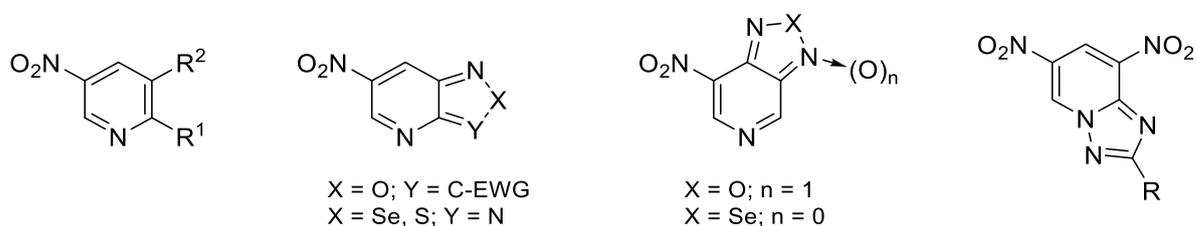


Рисунок 1. Объекты исследования

Главное достоинство этих соединений заключается в том, что они могут быть получены с достаточно хорошими выходами из коммерчески и синтетически доступных исходных веществ.

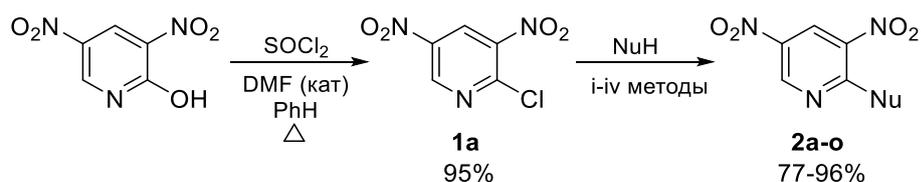
3.1 Деароматизация нитропиридинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

На первом этапе работы мы решили начать изучение способности моноциклических нитропиридинов вступать в реакции деароматизации. Данные соединения являются наименее электрофильными в рамках выбранных нами объектов исследования, поэтому для осуществления деароматизации были выбраны реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с наиболее нуклеофильными нестабилизированными азометин-илидами.

3.1.1 Реакции (3+2)-циклоприсоединения 3,5-динитропиридинов с N-метилазометин-илидом

До нашей работы был описан единичный пример взаимодействия 3,5-динитропиридина с нестабилизированным N-бензилазометин-илидом [46]. Мы решили изучить влияние

дополнительного заместителя на протекание реакции (3+2)-циклоприсоединения. Для этого нами были синтезированы 2-замещенные 3,5-динитропиридины следующим образом (схема 3):



- i) NuH (1 экв), Et₃N, MeOH, rt, 0.5-2 часа
- ii) NuH (1 экв), Na₂CO₃, MeCN, Δ , 2 часа
- iii) NuH (1 экв), MeOH, Δ , 4 часа
- iv) NuH (2 экв), MeOH, rt, 0.5-2 часа

Схема 3. Синтез 2-замещенных-3,5-динитропиридинов

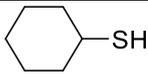
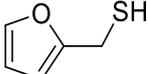
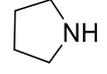
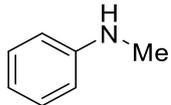
Вещество	NuH	Условия	Выход
a	PhSH	i	94%
b	BnSH	i	83%
c		i	87%
d	HSCH ₂ CO ₂ Me	i	90%
e		i	83%
f	i-BuSH	i	81%
g	PhOH	ii	93%
h	4-Cl-C ₆ H ₄ OH	ii	96%
i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ OH	ii	83%
j	MeOH	iii	93%
k		iv	77%
l		iv	79%
m		iv	93%
n	Et ₂ NH	ii	79%
o		ii	95%

Таблица 1. Ряд нуклеофилов, условия получения и выход соединений **2a-o**

На первом этапе исходный коммерчески доступный 2-гидрокси-3,5-динитропиридин вводили в реакцию с тионилхлоридом. Атом хлора в полученном соединении **1a** легко замещался различными нуклеофилами (использовались S-, O- и N-нуклеофилы). В зависимости

от типа нуклеофила применялись разные методики. Так, в случае аминов (**k-o**) замещение проходило в мягких условиях: реакция протекала в течение 0.5-2 часов при комнатной температуре. В случае тиолов (**a-f**) реакция также проходила легко, но требовала добавления дополнительного основания, в качестве которого использовался Et₃N, для генерации нуклеофильного тиолят-аниона. При проведении реакции с фенолами (**g-i**), анионы которых являются более слабыми нуклеофилами, требовались более жесткие условия: кипячение в ацетонитриле и использование в роли основания карбоната натрия. Для получения соединения **2j** реакцию проводили с метилатом натрия. 2-Замещенные 3,5-динитропиридины **2a-o** образовывались с хорошими выходами (77-96%).

Затем данные соединения вводились в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом **I**, который генерировался *in situ* из параформальдегида и N-метилглицина при кипячении в толуоле. Было обнаружено, что в случае 2-S- и 2-O-замещенных производных образуются аддукты двойного циклоприсоединения (схема 4).

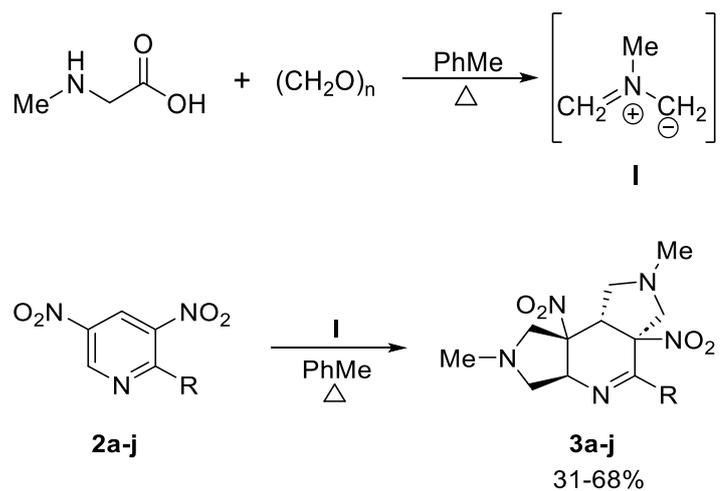


Схема 4. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2S- и 2O-замещенными 3,5-динитропиридинами

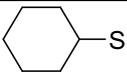
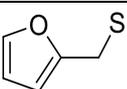
Вещество	R	Выход
a	PhS	68%
b	BnS	52%
c		56%
d	SCH ₂ CO ₂ Me	41%
e		50%
f	i-BuS	38%
g	PhO	45%
h	4-Cl-C ₆ H ₄ O	64%
i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ O	53%
j	MeO	31%

Таблица 2. Выходы полученных соединений **3a-j**

Реакция протекала в течение 1-2 часов, получающиеся аддукты **3a-j** образовывались со средними выходами. Методами двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, NOESY, ¹H-¹³C HMBSC, ¹H-¹³C HSQC), а также при помощи рентгеноструктурного анализа была установлена относительная конфигурация получаемых соединений. Так, реакция протекает диастереоселективно, и присоединение двух молекул диполя происходит с противоположных сторон пиридинового кольца.

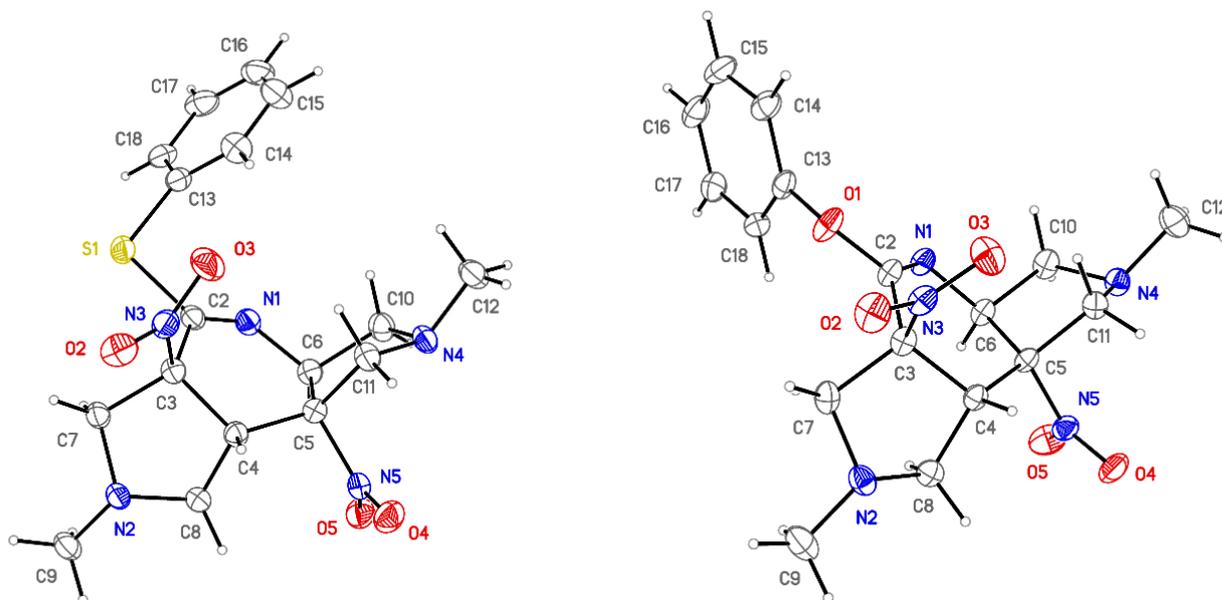


Рисунок 2. Структурные формулы веществ **3c** (слева) и **3g** (справа) по данным рентгеноструктурного анализа, атомы представлены в виде термальных эллипсоидов ($p = 50\%$)

В тоже время в случае 2-N-замещенных 3,5-динитропиридинов **3k-o** в результате реакции помимо аддукта двойного циклоприсоединения образуется также продукт моноциклоприсоединения диполя **4k-o** с последующим восстановлением ароматической системы посредством отщепления молекулы HNO_2 :

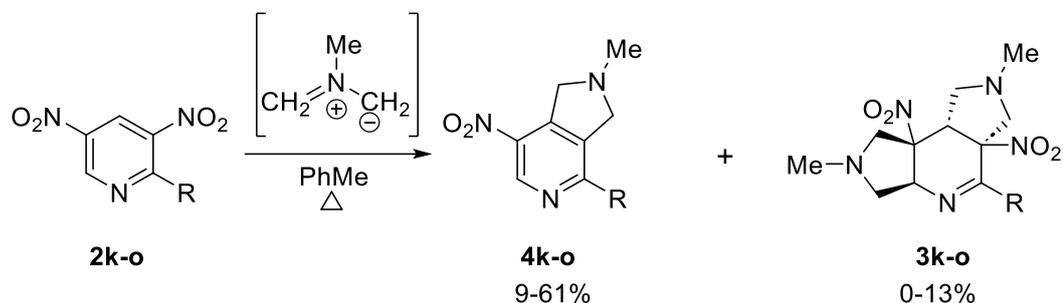


Схема 5. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2-N-замещенными 3,5-динитропиридинами

Вещество	R	Продукт 3	Продукт 4
k		12%	61%
l		следы	27%
m		13%	38%
n	Et_2N	следы	24%
o		4%	9%

Таблица 3. Выходы полученных соединений **3k-o** и **4k-o**

В данном случае основным продуктом реакции являются ароматизованные аддукты моноциклоприсоединения **4k-o**, в то время как ожидаемые аддукты двойного циклоприсоединения **3k-o** – минорными, образующимися в небольших количествах. Строение соединений **4k-o** было установлено методами двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC).

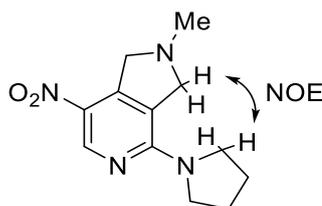


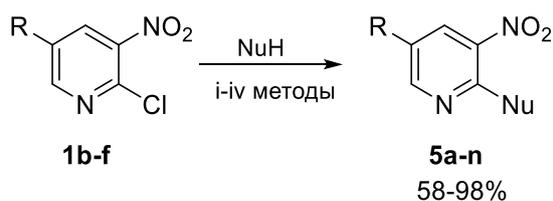
Рисунок 3. Ключевые взаимодействия в двумерном ЯМР-спектре NOESY для соединения **4m**

Если рассматривать процесс циклоприсоединения как согласованный, то в соответствии с теорией граничных орбиталей [112, 113] такие реакции происходят за счет перекрывания высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) одного соединения и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) другого. При этом, чем меньше разница в энергиях между ВЗМО и НСМО реагентов, тем легче происходят реакции циклоприсоединения. В данном случае циклоприсоединение проходит с обратными электронными требованиями, поэтому перекрывание должно происходить между ВЗМО диполя и НСМО динитропиридинов **2a-o**. Вероятно, при переходе к N-замещенным соединениям **2k-o** атом азота в заместителе за счет своих донорных свойств увеличивает электронную плотность в пиридиновом кольце и, как следствие, происходит повышение энергии НСМО, разница с ВЗМО увеличивается и труднее происходит присоединение второй молекулы диполя.

Таким образом, варьирование заместителя во 2 положении в 3,5-динитропиридине позволяет управлять реакцией (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом.

3.1.2 Реакции (3+2)-циклоприсоединения моонитропиридинов с N-метилазометин-илидом

В продолжение наших исследований мы решили изучить границу применимости реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нестабилизированных N-метилазометин-илидов с пиридинами. Так в качестве объектов для исследований нами были выбраны 3-нитропиридины с различными заместителями как во 2, так и в 5 положениях. Из коммерчески доступных хлоридов **1b-f** были получены следующие исходные соединения:



- i) NuH (1 экв), Et₃N, MeOH, rt, 0.5-2 часа
- ii) NuH (2 экв), MeOH, rt, 2 часа
- iii) NuH (1 экв), Na₂CO₃, MeCN, Δ, 2 часа

Схема 6. Синтез моонитропиридинов **5a-n**

Вещество	R	NuH	Условия	Выход
a	CF ₃	BnSH	i	88%
b	CF ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ OH	ii	79%
c	CF ₃		iii	95%
d	CO ₂ Me	BnSH	i	95%
e	CO ₂ Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ OH	ii	93%
f	CO ₂ Me		iii	92%
g	CO ₂ Me	i-BuSH	i	85%
h	Cl	BnSH	i	77%
i	Cl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ OH	ii	81%
j	Cl		iii	91%
k	Br	BnSH	i	68%
l	Br	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ OH	ii	74%
m	Br		iii	86%
n	Me	BnSH	i	58%

Таблица 4. Ряд нуклеофилов, условия получения и выход соединений **5a-n**

Затем, полученные вещества **5a-n** вводили в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом, генерированным *in situ* из параформальдегида и N-метилглицина при кипячении в толуоле:

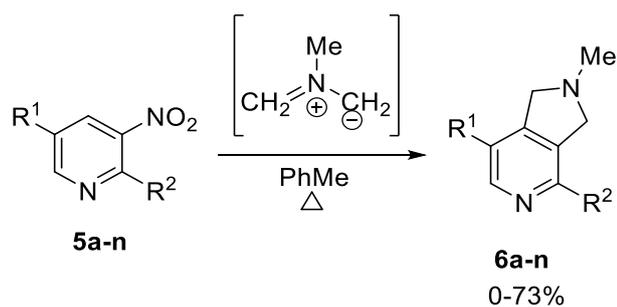


Схема 7. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с мононитропиридинами **5a-n**

Вещество	R ¹	R ²	Выход
a	CF ₃	BnS	59%
b	CF ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ O	73%
c	CF ₃		0%
d	CO ₂ Me	BnS	64%
e	CO ₂ Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ O	40%
f	CO ₂ Me		32%
g	CO ₂ Me	i-BuS	54%
h	Cl	BnS	45%
i	Cl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ O	37%
j	Cl		0%
k	Br	BnS	47%
l	Br	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ O	48%
m	Br		0%
n	Me	BnS	0%

Таблица 5. Выходы полученных соединений **6a-n**

Замена нитрогруппы в 5 положении на другой заместитель приводит к значительному изменению протекания реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, что связано, вероятно, с повышением электронной плотности в пиридиновом кольце. Так, если реакция протекает, то единственным продуктом является реароматизованный аддукт моноциклоприсоединения илида, к тому же, при переходе от карбоксиметильной группы к менее электроноакцепторным группам (трифторметильная) или заместителям без выраженных акцепторных свойств (хлор, бром) в реакцию могут вступать уже только 2-S- и 2-O-замещенные нитропиридины. В случае же, когда в 5 положении находится электронодонорный заместитель (Me-группа), реакция не протекает даже с 2-S-замещенными производными.

Для оценки влияния расположения нитрогруппы в пиридиновом кольце на качественный и количественный состав образующихся продуктов нами было принято решение синтезировать 2-бензилтио-3-карбоксиметил-5-нитропиридин **5o** (изомер соединения **5d**) и ввести его в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с N-метилазометин-илидом. Оказалось, что в результате превращения в качестве единственного продукта, как и в случае с динитропиридинами **2a-j**, образуется аддукт двойного циклоприсоединения:

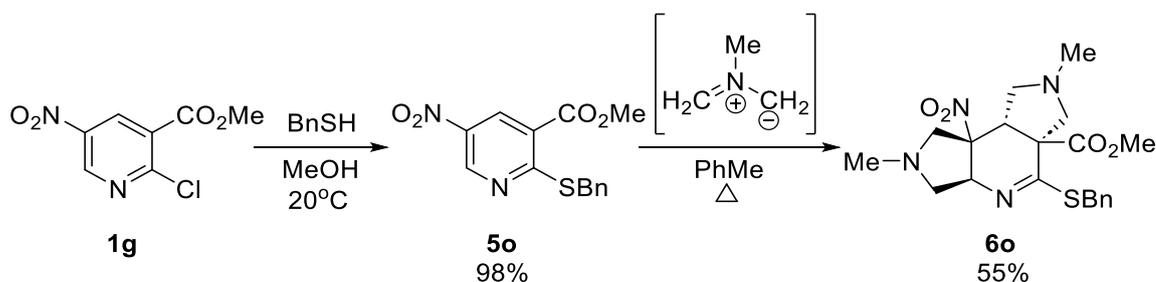


Схема 8. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с **5o**

Строение соединения **6o** было подтверждено методами двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC). Подобно ранее описанным веществам **3a-o** аддукт **6o** образуется в виде единственного диастереомера.

Таким образом, осознанный подбор заместителей во втором положении пиридинового цикла в комплексе с заменой одной нитрогруппы на другой заместитель позволяет управлять реакцией (3+2)-циклоприсоединения и, соответственно, получать желаемые продукты.

3.1.3 Квантово-химические расчеты реакции (3+2)-циклоприсоединения нитропиридинов с N-метилазOMETин-илидом

Для количественной оценки реакционной способности соединений **2a-o** были проведены квантово-химические расчеты. Для лучшего понимания селективности реакции первоначально был смоделирован механизм присоединения ильда к 3,5-динитро-2-(пирролидин-1-ил)-пиридину **2m**, который был выбран в качестве модельного соединения вследствие того, что оба продукта в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения образовались в заметных количествах. В ходе моделирования по синхронному механизму переходное состояние присоединения не удалось локализовать. Система стремилась либо к переходному состоянию, соответствующему первой стадии присоединения **Ts_2m-1-2**, либо приходила в точку промежуточного соединения **2m-2** (рисунок 4). Также асинхронность процесса была подтверждена двухмерным релаксирующим сканом поверхности потенциальной энергии (ППЭ).

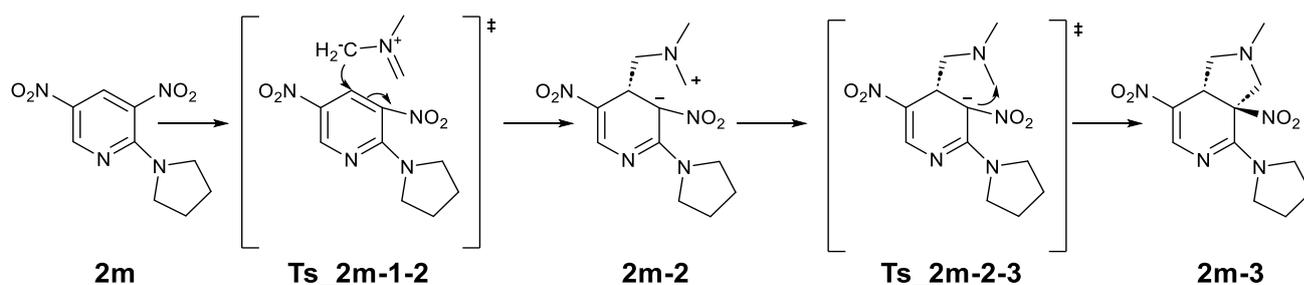


Рисунок 4. Схема механизма присоединения первой молекулы ильда **I**

Необходимо отметить, что по результатам квантово-химических расчетов лимитирующей стадией данного этапа является именно первое присоединение с энергией активации (ΔE^\ddagger) равной 11,58 ккал/моль, а второе присоединение происходит с низким, легко преодолимым барьером ($\Delta E^\ddagger=2,64$ ккал/моль). Присоединение второй молекулы диполя протекает по такому же механизму (рисунок 5) – энергетический барьер первого взаимодействия составляет 14,68 ккал/моль, энергия активации последующего близка к нулю.

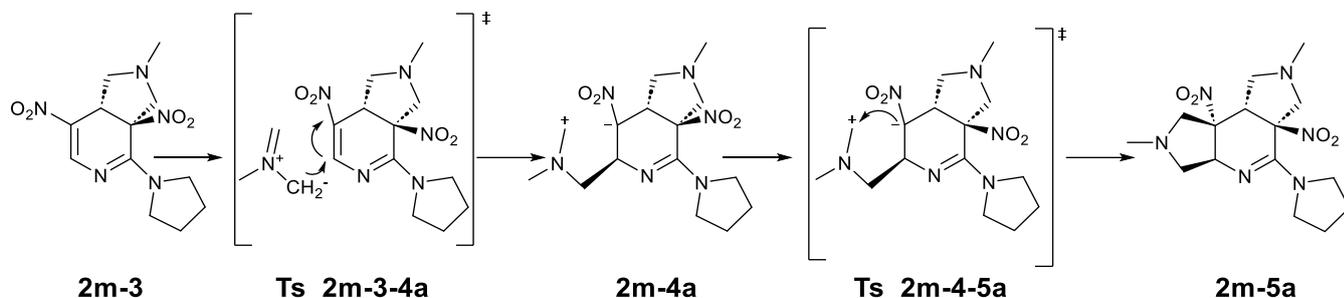


Рисунок 5. Схема механизма присоединения второй молекулы илида

Электроноакцепторные нитрогруппы, а также пиридиновый атом азота понижают электронную плотность в орто- и пара-положениях от себя. Таким образом положения 4- и 6-ароматической системы могут рассматриваться как реакционноспособные центры для нуклеофильной атаки N-метилазометин-илидом. По результатам квантово-химических расчетов было обнаружено, что оба возможных пути реакции (рисунок 6, пути **3** и **5**) обладают близкими значениями энергии активации ($\Delta \Delta E^\ddagger < 0,5$ ккал/моль), что свидетельствует об отсутствии существенного термодинамического предпочтения на стадии атаки N-метилазометин-илидом. Дополнительные расчеты энергий Гиббса и барьеров реакции по другим положениям показали, что альтернативные пути атаки по ароматическому кольцу энергетически невыгодны (рисунок 6, пути **1**, **2** и **4**). Таким образом, по результатам расчетов наблюдаемая региоселективность процесса определяется не электронными факторами при образовании σ -комплекса, а другими стадиями реакции.

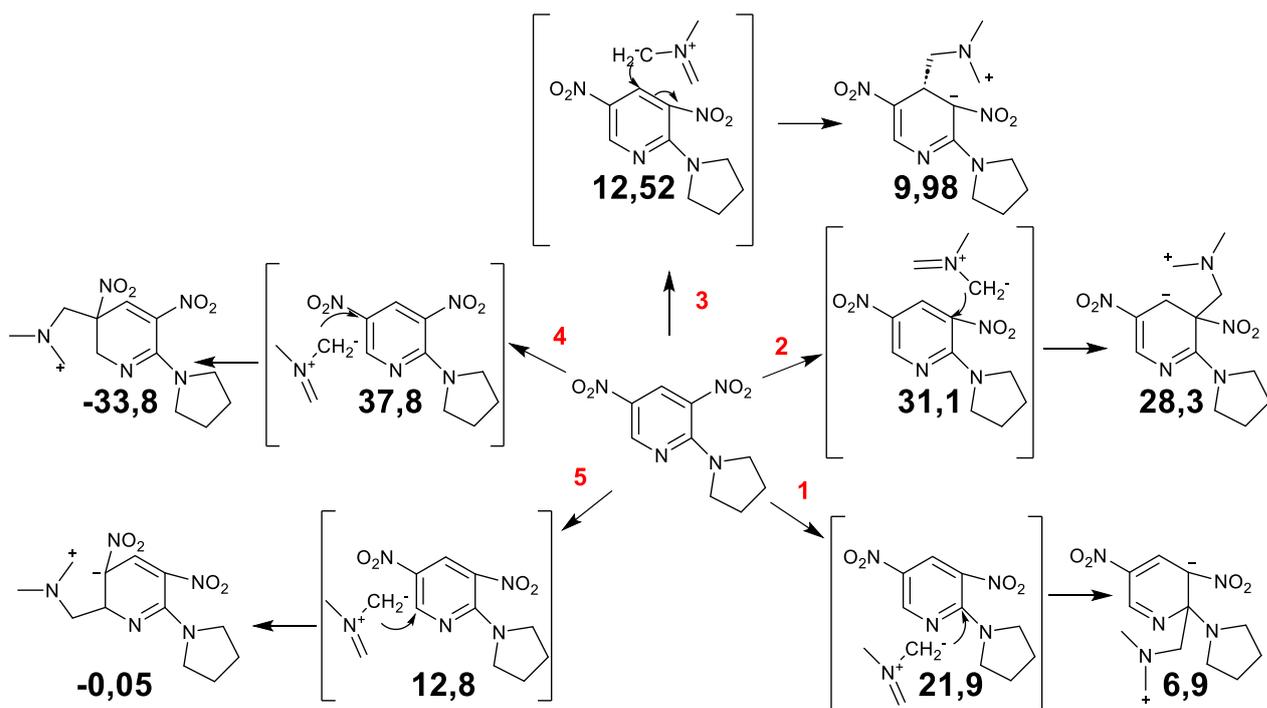


Рисунок 6. Различные пути атаки первой молекулы илида. Относительные энергии Гиббса приведены в ккал/моль, рассчитанные на уровне теории M062X def2-TZVP.

Термодинамическая выгодность изучаемого процесса определяется разницей свободных энергий (ΔG) между исходными реагентами и продуктом реакции (рисунок 7). Квантово-химический анализ показывает, что в исходной молекуле нитрогруппа в 5-м положении эффективно сопряжена с ароматической системой, что приводит к дополнительной стабилизации молекулы. Так, по результатам расчетов атака диполя по 4-му положению пиридинового цикла энергетически более выгодна, так как в случае атаки по положению 6 происходит нарушение сопряжения нитрогруппы с ароматической системы, что, вероятно, может приводить к дополнительной дестабилизации.

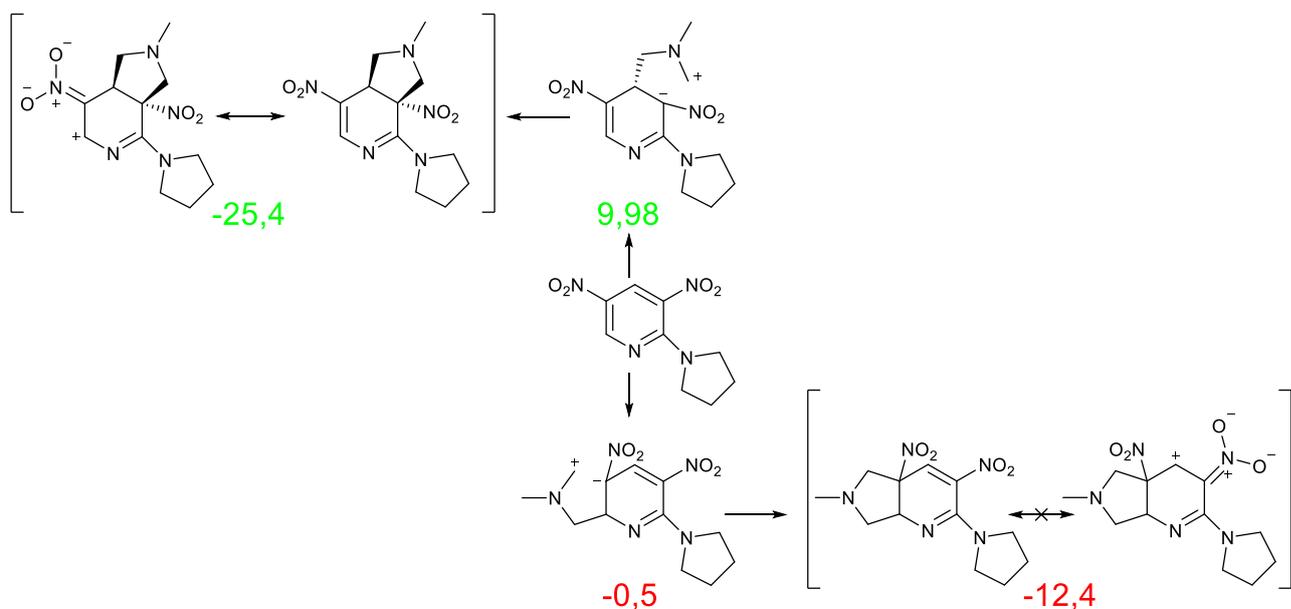


Рисунок 7. Сравнение путей атаки в положение 4 и 6 соединения **2m**

Относительные энергии Гиббса приведены в ккал/моль, рассчитанные на уровне теории DLPNO-CCSD(T) aug-cc-pVTZ/aug-cc-pVTZ/C.

Вероятно, это явление также могло бы объяснить отсутствие наблюдаемого побочного продукта, который мог бы образоваться в результате взаимодействия по альтернативному пути реакции с замыканием цикла по положениям 4-5. Хотя формально такой процесс возможен из-за асинхронного характера реакции, его реализация приводит к образованию термодинамически менее стабильного продукта, что объясняет отсутствие соответствующего побочного продукта в эксперименте.

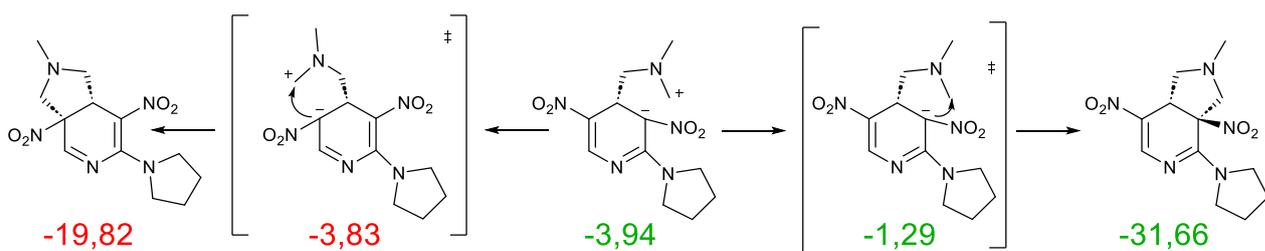


Рисунок 8. Энергетический профиль конкурирующих путей реакции: основной (циклизация по положениям 3-4) и альтернативный (циклизация по положениям 4-5). Относительные энергии Гиббса приведены в ккал/моль, рассчитанные на уровне теории M062X def2-TZVP.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположить, что присоединение первой молекулы диполя происходит именно по положению 3-4. На следующем этапе исследования проводились квантово-химические расчеты пути реакции, при котором происходит отщепление молекулы HNO_2 и восстановление ароматической системы. Рассматривались различные варианты элиминирования: внутримолекулярное, под действием

основания (диметиламина, образующегося в результате побочного процесса при генерации диполя), под действием илзда. По результатам расчетов элиминирование при помощи молекулы диполя обладает наименьшей энергией активации, поэтому в дальнейшем будет рассматриваться как основной механизм для восстановления ароматической системы. Таким образом, после присоединения первой молекулы илзда возможны два пути для дальнейшего протекания реакции (рисунок 9).

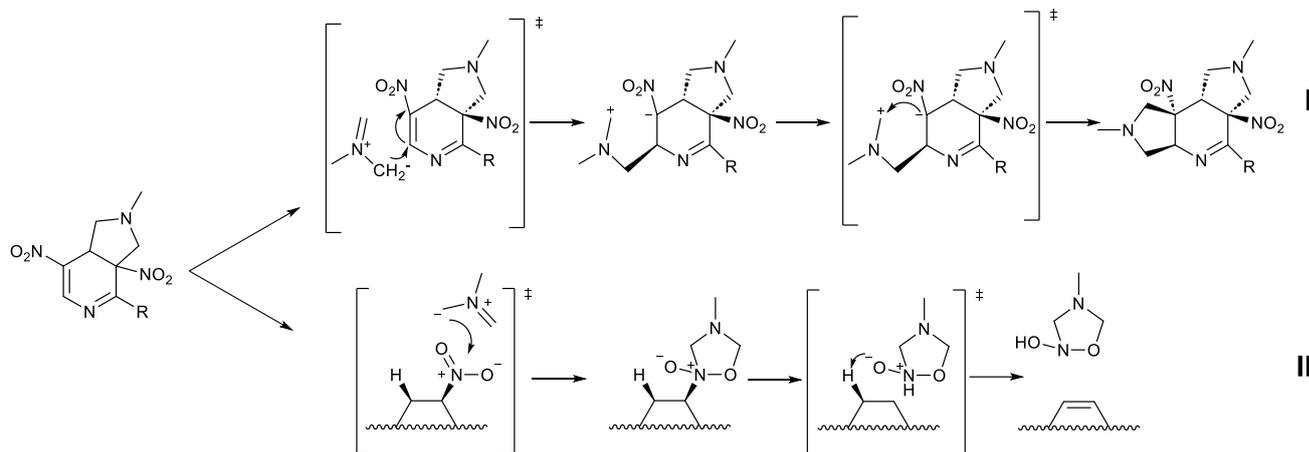


Рисунок 9. Два пути протекания реакции после присоединения первой молекулы илзда

По результатам квантово-химических расчетов наблюдается линейная зависимость между донорной способностью заместителя во втором положении и энергией активации присоединения второй молекулы илзда. Согласно расчетам, атом азота в заместителе во втором положении заметно увеличивает энергию активации I пути ($\Delta\Delta E_{\text{I-II}}^\ddagger = 2\sim 3$ ккал/моль), что делает его менее вероятным, вследствие чего основным продуктом реакции становится реароматизованный аддукт моноциклоприсоединения. В случае S- и O-замещенных производных **2a-j** энергия активации I пути заметно ниже ($\Delta\Delta E_{\text{II-I}}^\ddagger = 5$ ккал/моль), что приводит к тому, что аддукт двойного циклоприсоединения является единственным продуктом.

Следующим этапом работы стало изучение влияния расположения нитрогруппы в мононитропиридинах **5** на путь протекания реакции циклоприсоединения. Квантово-химические расчеты показали, что, как и в случае с динитропиридинами **2**, оба возможных пути для присоединения первой молекулы илзда (по положениям 3-4 и по положениям 5-6 соответственно) к нитропиридинам **5**, вне зависимости от того, в положении 3 или 5 находится нитрогруппа, обладают сопоставимыми энергиями активации ($\Delta\Delta E^\ddagger < 0,5$ ккал/моль), поэтому место атаки молекулы диполя определяется термодинамической выгодностью. Как и в предыдущем случае присоединение по положениям 3-4 по результатам расчетов оказывается термодинамически более предпочтительным. После присоединения первой молекулы диполя реакция также может идти по двум направлениям: присоединение второй молекулы диполя

и элиминирование с восстановлением ароматической системы. Квантово-химические расчеты показали, что в случае 3-нитропиридинов **5** отщепление молекулы HNO_2 (как и в предыдущем случае рассматривалось элиминирование под действием молекулы диполя) обладает значительно меньшей энергией активации, чем второе присоединение ильда ($\Delta\Delta E^\ddagger = 7$ ккал/моль). В случае метил 2-(бензилтио)-5-нитроникотината **5o** процесс присоединения второй молекулы диполя по результатам расчетов обладает значительно меньшей энергией активации, чем элиминирование молекулы HCO_2Me ($\Delta\Delta E^\ddagger = 18$ ккал/моль).

3.2 Деароматизация азолопиридинов

Еще одним подходом к повышению электрофильности ароматической системы является аннелирование исходных соединений пятичленными электронодефицитными циклами. Поэтому на втором этапе работы мы перешли к изучению процессов деароматизации азолопиридинов. В данном разделе представлен синтез выбранных в рамках объектов исследования систем, а также их способность вступать в реакции нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения.

3.2.1 Реакции 6-R-изоксазоло[4,3-b]пиридинов с нуклеофилами

Первым объектом исследования была выбрана система 6-R-изоксазоло[4,3-b]пиридинов. Путь к синтезу данных соединений заключается в последовательности реакций Соногашира и промотируемой монохлоридом иода циклоизомеризации [114]. В качестве исходных соединений были использованы коммерчески доступные 5-R-3-нитро-2-хлорпиридины **1a-e**. В результате реакции желаемые 6-R-3-ацилизоксазол[4,3-b]пиридины образовывались с хорошими выходами:

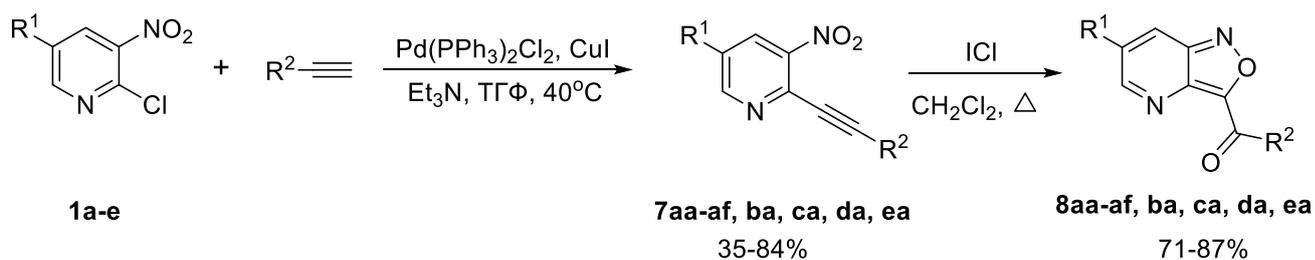


Схема 9. Синтез 6-R-изоксазоло[4,3-b]пиридинов **8**

Вещество	R ¹	R ²	7	8
aa	NO ₂	Ph	72%	85%
ab	NO ₂	4-Me-C ₆ H ₄	63%	87%
ac	NO ₂	4-F-C ₆ H ₄	61%	72%
ad	NO ₂	c-Pr	84%	74%
ae	NO ₂	c-C ₅ H ₉	82%	не выделен в индивидуальном виде, выход по данным ЯМР-спектроскопии 71%
af	NO ₂	n-C ₅ H ₁₁	35%	не выделен в индивидуальном виде, выход по данным ЯМР-спектроскопии 80%
ba	CO ₂ Me	Ph	76%	65%
ca	CF ₃	Ph	42%	73%
da	Cl	Ph	40%	60%
ea	H	Ph	82%	80%

Таблица 6. Выходы полученных соединений **7** и **8**

В качестве алкинов использовались как арил-, так и алкилацетилены. В случае соединений **8ae** и **8af** помимо желаемых изоксазолопиридинов происходило образование минорных неидентифицируемых продуктов (порядка 5-10%). Попытки выделить целевые соединения в чистом виде не увенчались успехом, поэтому субстраты **8ae** и **8af** в дальнейшем использовались без дополнительной очистки.

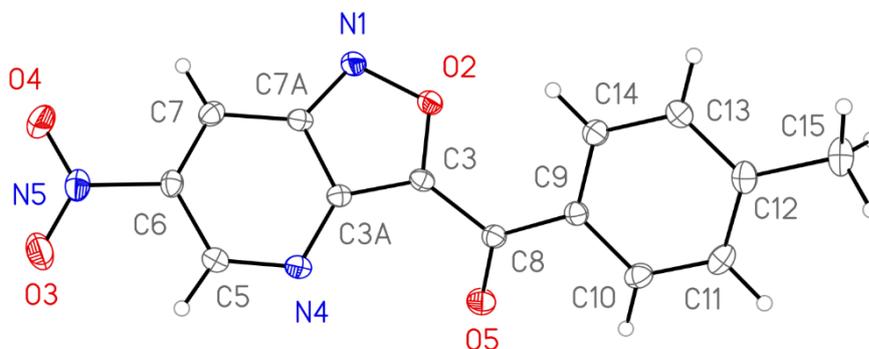


Рисунок 10. Структурная формула вещества **8ab** по данным рентгеноструктурного анализа, атомы представлены в виде термальных эллипсоидов ($p = 50\%$)

Полученные изоксазоло[4,3-*b*]пиридины **8** вводились в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом, генерированным *in situ* из параформальдегида и N-метилглицина при кипячении в толуоле. В случае б-нитропроизводных **8aa-af** в результате реакции образовывалась трудноразделимая смесь неидентифицируемых продуктов, что, вероятно, связано с высоким электрофильным характером исходной системы и, как следствие, с большим числом конкурирующих процессов.

В случае других изоксазолопиридинов реакция либо не протекает, либо не удается добиться полной конверсии исходного соединения.

Была изучена возможность 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов **8** вступать в реакции с нейтральными С-нуклеофилами (СН-кислоты и электроноизбыточные арены и гетарены) и N-нуклеофилами (3,5-диметилпиразол). Нами обнаружено, что 6-нитропроизводные **8aa-ad** реагируют в мягких условиях (комнатная температура, отсутствие основания или катализатора), при этом реакция протекает в течение нескольких минут до часа. В результате реакции происходит образование производных 1,4-дигидропиридинов. В случае, когда заместителем выступала карбоксиметильная группа (**8ba**), реакция также протекала в мягких условиях, как и в случае нитропроизводных, но за большее время (2-3 часа). При переходе к менее электроноакцепторному трифторметильному заместителю (**8ca**) и электрононейтральному – хлору (**8da**) реакция не протекает даже при повышении температуры. Важно отметить, что в случае незамещенного изоксазоло[4,3-*b*]пиридина **8ea** реакция также возможна, хотя и требует больше времени – порядка 4 часов:

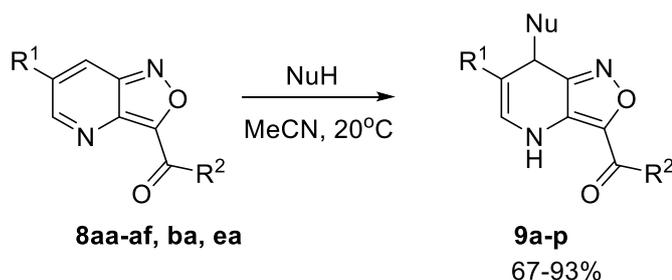


Схема 10. Реакция деароматизации для изоксазолопиридинов **8**

Вещество	R ¹	R ²	Nu	Продукт, выход
8aa	NO ₂	Ph		9a , 79%
				9b , 85%
8ab	NO ₂	4-Me-C ₆ H ₄		9c , 87%
				9d , 74%

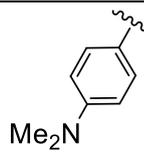
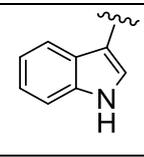
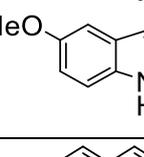
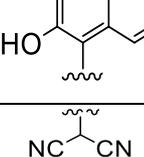
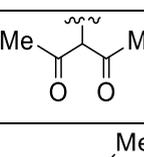
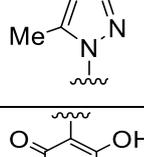
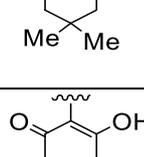
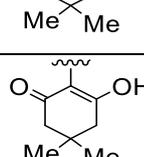
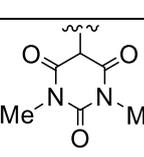
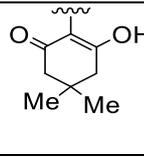
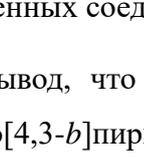
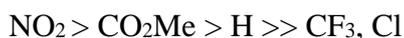
Вещество	R ¹	R ²	Nu	Продукт, выход
8ab	NO ₂	4-Me-C ₆ H ₄		9e , 76%
				9f , 93%
				9g , 72%
				9h , 67%
				9i , 76%
				9j , 87%
				9k , 88%
8ac	NO ₂	4-F-C ₆ H ₄		9l , 73%
8ad	NO ₂	c-Pr		9m , 84%
8ba	CO ₂ Me	Ph		9n , 87%
				9o , 75%
8ea	H	Ph		9p , 70%

Таблица 7. Выходы и строение полученных соединений **9a-p**

Из полученных результатов можно сделать вывод, что заместитель в 6 положении непосредственно влияет на способность изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов вступать в реакцию

деароматизации посредством присоединения нуклеофилов, причем эта способность уменьшается в ряду:



6-R-Изоксазоло[4,3-*b*]пиридины **8** также вводились в реакцию [4+2]-циклоприсоединения. В качестве модельного диена нами был использован 2,3-диметилбутадиен. Было обнаружено, что реакция протекает только для 6-нитропроизводных **8aa-af**, что еще раз подчеркивает уникальность нитрогруппы среди других электроноакцепторных функциональных групп и ее влияние на электрофильность ароматических систем:

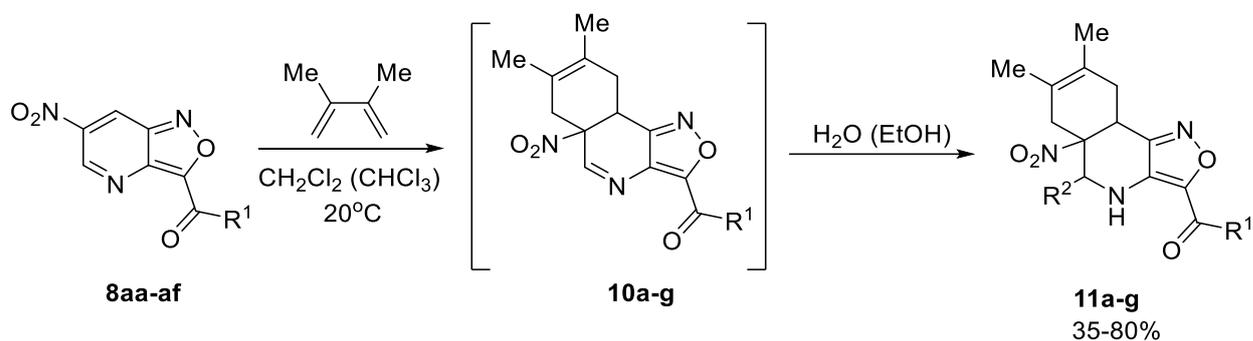


Схема 11. Реакция [4+2]-циклоприсоединения к 6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридинам **8aa-af**

Вещество	R ¹	R ²	Продукт, выход
8aa	Ph	ОН	11a , 74%
8ab	4-Me-C ₆ H ₄	ОН	11b , 80%
		ОEt	11c , 42%
8ac	4-F-C ₆ H ₄	ОН	11d , 73%
8ad	<i>c</i> -Pr	ОН	11e , 80%
8ae	<i>c</i> -C ₅ H ₉	ОН	11f , 51%
8af	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	ОН	11g , 35%

Таблица 8. Выходы и строение полученных соединений **11a-g**

Фрагмент С=C-NO₂ в пиридиновом кольце реагирует как диенофил, и реакция циклоприсоединения протекает с нормальными электронными требованиями. Тем не менее, во всех случаях вместо ожидаемых аддуктов **10a-g** нами были выделены соединения **11a-g**, образовавшиеся в результате присоединения нуклеофила к двойной связи С=N пиридинового фрагмента. Вероятно, промежуточные аддукты **10a-g** нестабильны вследствие своей высокой электрофильной способности и реагируют с нуклеофилами (например, водой). Проведение

реакции в инертной атмосфере, дополнительная очистка всех растворителей не позволяет выделить аддукты реакции [4+2]-циклоприсоединения **10a-g**. Мы полагаем, что образование соединений **11a-g** происходит при контакте с влагой воздуха на этапе выделения. Проведение реакции вещества **8ab** с 2,3-диметилбутadiеном в хлороформе (стабилизированном 1.5% EtOH) приводит к образованию соединения **11c** – продукту присоединения этилового спирта. Можно предположить, что этот факт напрямую подтверждает высказанную нами ранее гипотезу о высокой электрофильности соединений **10a-g**.

Для установления строения соединений **11a-g** была использована двумерная ЯМР-спектроскопия (COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC). Для вещества **11a** было проведено полное соотнесение водородных и углеродных атомов в спектрах. ЯМР-эксперименты подтвердили предполагаемое присоединение молекулы диена к связи $\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$:

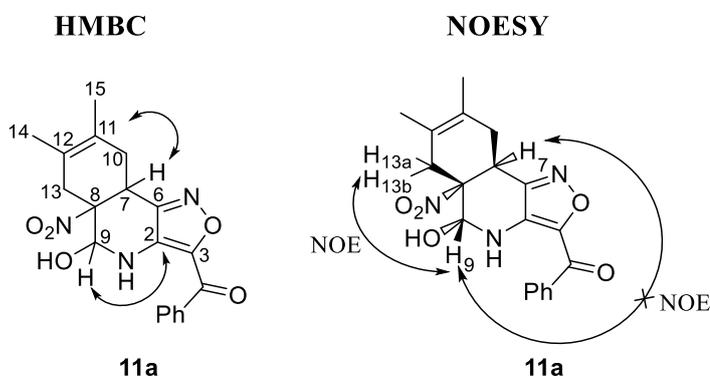


Рисунок 11. Ключевые взаимодействия в двумерных ЯМР-спектрах HMBC и NOESY соединения **11a**

В спектре ^1H - ^{13}C HMBC наблюдаются сигналы взаимодействий $\text{H}(9)-\text{C}(2)$, $\text{H}(7)-\text{C}(6)$ и $\text{H}(7)-\text{C}(11)$. В спектре ^1H - ^1H NOESY отсутствует сигнал взаимодействия протонов $\text{H}(9)-\text{H}(7)$, но при этом наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействиям $\text{H}(9)-\text{H}(13a)$ и $\text{H}(9)-\text{H}(13b)$, что однозначно позволяет сделать вывод о стереохимии полученных соединений. Реакция (4+2)-циклоприсоединения и последующее присоединение нуклеофила протекает диастереоселективно. Так, атака молекулы воды (спирта) соединений **10** происходит с противоположной стороны пиридинового кольца относительно шестичленного цикла, образованного в результате реакции Дильса-Альдера.

Таким образом, нами был синтезирован новый класс высокоэлектрофильных соединений – изоксазоло[4,3-*b*]пиридины – а также изучено влияние заместителя в пиридиновом кольце на склонность данной системы вступать в реакции деароматизации. Данные соединения вследствие своей высокой реакционной способности могут рассматриваться как удобные прекурсоры для синтеза функционализированных гетероциклических соединений.

3.2.2 Реакции 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов с нуклеофилами

На следующем этапе нашей работы в качестве объектов исследования были выбраны халькогенадиазолопиридины. Путь к синтезу 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов лежит через взаимодействие соответствующих коммерчески и синтетически доступных 5-R-2,3-диаминопиридинов с SeO₂ при кипячении в смеси EtOH и AcOH. Был синтезирован ряд следующих соединений:

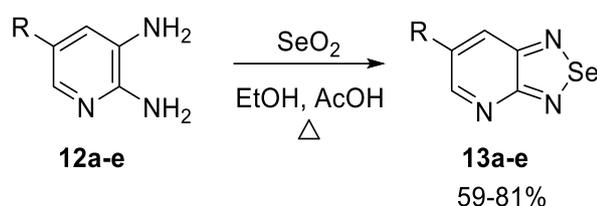


Схема 12. Синтез 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов **13a-e**

Вещество	R	Продукт, выход
12a	NO ₂	13a , 59%
12b	CO ₂ Me	13b , 80%
12c	CF ₃	13c , 81%
12d	H	13d , 73%
12e	Br	13e , 72%

Таблица 9. Выходы полученных соединений

Полученные 6-R-селенадиазолы **13** вводились в реакцию (3+2)-циклоприсоединения. Было обнаружено, что 6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин **13a** может вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом в качестве диполярофила. В результате происходила деароматизация пиридинового кольца с образованием аддукта двойного циклоприсоединения **14a** (схема 13)

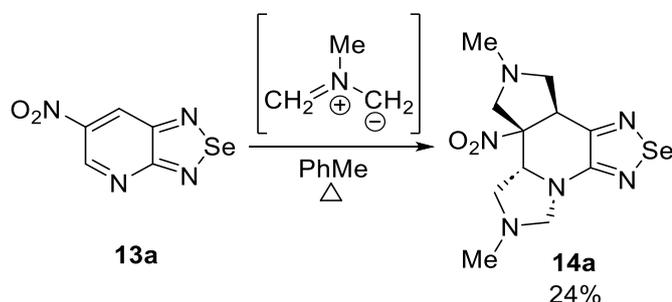


Схема 13. Деароматизация 6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридина **13a** посредством реакции (3+2)-циклоприсоединения с N-метилазометин-илидом

Реакция протекает диастереоселективно, и присоединение двух молекул диполя происходит с противоположных сторон пиридинового кольца. Подобные результаты

наблюдались ранее при проведении реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения динитропиридинов **2** с нестабилизированным N-метилазOMETин-илидом. В случае других селенадиазолов (**13b-e**) реакция не протекала, вероятно в следствие их пониженной электрофильности и реакционной способности.

Затем полученные соединения **13b-e** вводили в реакцию с различными C-нуклеофилами (индолы и СН-кислоты). Было обнаружено, что скорость и степень протекания процесса зависит как от природы нуклеофила, так и от заместителя R в положении 6. Так, в случае, когда заместителем является Br (**13e**), вне зависимости от природы нуклеофила реакция присоединения не протекала даже в присутствии основания при нагревании. Если в 6 положении пиридинового цикла находилась трифторметильная группа (**13c**), то такой селенадиазол реагировал с C-нуклеофилами только в присутствии эквимолярного количества основания, в качестве которого использовался Et₃N, при этом в реакции с N,N'-диметилбарбитуровой кислотой даже в присутствии двух эквивалентов основания и нуклеофила максимальная конверсия исходного соединения составляла 80% (по данным ЯМР-спектроскопии) и получаемый аддукт не мог быть выделен в чистом виде. При переходе к более электроноакцепторной группе – карбоксиметильной (**13b**) – селенадиазол становился более реакционноспособным: несмотря на то что присоединение индолов по-прежнему происходило только в присутствии триэтиламина, для реакции с СН-кислотами, такими как димедон и N,N'-диметилбарбитуровая кислота, добавление основания не требовалось. Также важно отметить, что реакция незамещенного [1,2,5]селенадиазола[3,4-*b*]пиридина (**13d**) с димедоном не требовала основания:

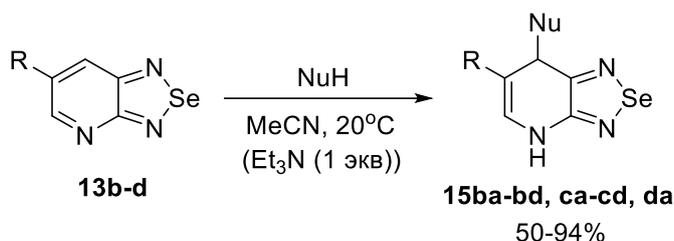


Схема 14. Деароматизация 6-R-[1,2,5]селенадиазола[3,4-*b*]пиридинов

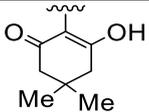
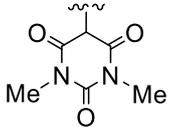
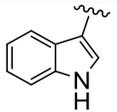
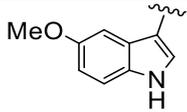
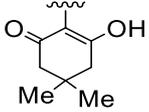
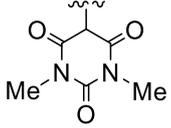
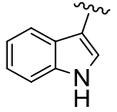
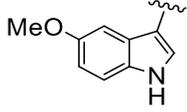
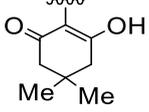
Вещество	Аддукт	Nu	Et ₃ N	Выход
13b	15ba		-	60%
	15bb		-	93%
	15bc		1 экв	94%
	15bd		1 экв	88%
13c	15ca		1 экв	50%
	15cb		2 экв	не выделен, конверсия 80%
	15cc		1 экв	71%
	15cd		1 экв	87%
13d	15da		-	71%

Таблица 10. Выходы полученных соединений **15ba-bd, ca-cd, da**

Селенадиазолы **13b-d** также вводили в реакцию [4+2]-циклоприсоединения, но, как и в предыдущем случае реакция не приводила к целевым аддуктам, что, вероятно, связано с их недостаточной электрофильностью.

Наблюдаемая зависимость реакционной способности от заместителя в положении 6 пиридинового цикла хорошо согласуется с результатами, полученными на системе 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов. Так при переходе от более электроноакцепторной карбоксильной группы к менее (например, трифторметильная) реакция протекает в более жестких условиях (требуется добавление основания). В случае 6-бромселенадиазоло[3,4-*b*]пиридина **13e** реакция не протекает даже в таких условиях. Таким образом, способность к деароматизации при взаимодействии с нуклеофилами уменьшается в ряду:



Нами был продемонстрирован высокоэлектрофильный характер полученных 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов, а также подтверждена зависимость склонности полученных соединений вступать в реакции деароматизации от характера заместителя в пиридиновом цикле, обнаруженная нами ранее при изучении 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов.

3.2.3 Реакции 6-R-[1,2,5]тиазоло[3,4-*b*]пиридинов с нуклеофилами

Закономерным продолжением нашей работы стал переход к другой пиридохалькогенадиазольной системе, а именно – к [1,2,5]тиазоло[3,4-*b*]пиридинам. Основной подход к данным соединениям заключается во взаимодействии соответствующих 2,3-диаминопиридинов с тионилхлоридом или N-сульфиниланилином с замыканием тиadiaзольного кольца. Данный метод имеет некоторые ограничения, например, в случае, если в исходном диамине присутствуют электроноакцепторные заместители, то в реакция либо не протекает, либо желаемый тиadiaзол образуется в небольшом количестве. Так, 2,3-диамино-5-нитропиридин **12a** в классических условиях не может быть превращен в 6-нитро[1,2,5]тиазоло[3,4-*b*]пиридин **16a**.

Нами был разработан альтернативный способ получения тиadiaзольного фрагмента. В качестве реагента для циклизации мы использовали монохлорид дисеры. Также было обнаружено, что протекание данного процесса зависит от выбора растворителя и количества используемого S₂Cl₂. На примере модельного 2,3-диамино-5-нитропиридина **12a** нами были подобраны оптимальные условия для проведения реакции:



Схема 15. Синтез 6-нитро[1,2,5]тиазоло[3,4-*b*]пиридина **16a**

Растворитель	S ₂ Cl ₂ , экв.	Выход 16a
ТГФ	1	13%
ТГФ	3	41%
ТГФ	5	58%
ТГФ	7	80%
ТГФ	9	60%
Ацетон	5	0%
Этилацетат	5	0%
N-метилпирролидон	5	0%

ДМФ	5	23%
Ацетонитрил	5	37%
Условия реакции: диамин 12a (0.154 г, 1 ммоль), S ₂ Cl ₂ (1-9 экв.), растворитель (15 мл), 0°C, затем 20°C, 48 часов		

Таблица 11. Условия проведения реакции

Например, при использовании в качестве растворителей ацетона, этилацетата и N-метилпирролидона в результате реакции не наблюдается образование целевой молекулы. В ДМФА и ацетонитриле реакция протекает с низкими выходами продукта. Было обнаружено, что ТГФ является оптимальным растворителем для проведения данного превращения. Увеличение количества дихлорида дисеры до 7 эквивалентов приводит к увеличению выхода образующегося тиадиазола **16a**. Использование дополнительного S₂Cl₂ приводит к понижению количества образующегося продукта. Таким образом, лучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве растворителя ТГФ с 7 эквивалентами дихлорида дисеры. Данная методика была распространена и на другие 2,3-диаминопиридины с электроноакцепторными заместителями. В результате, с хорошими выходами были получены [1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридины:

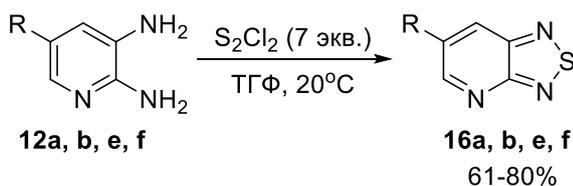


Схема 16. Синтез [1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов **16a, b, d, f**

Вещество	R	Выход
12a	NO ₂	16a , 80%
12b	CO ₂ Me	16b , 71%
12e	Br	16e , 61%
12f	Cl	16f , 64%

Таблица 12. Выходы полученных соединений

Данный метод также был распространен и на другие орто-диаминопиридины и орто-диаминобензолы. В конечном итоге, были получены 1,2,5-тиадиазолы **16g-n**, выходы реакции составили от 49 % до 75 %.

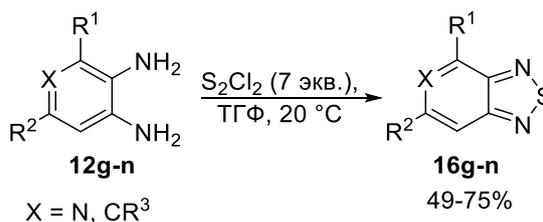


Схема 17. Синтез пиридо- и бензотиадиазолов **16g-n**

Вещество	X	R ¹	R ²	R ³	Продукт, выход
12g	N	Cl	H	-	16g , 65%
12h	CR ³	H	H	NO ₂	16h , 71%
12i	CR ³	H	H	CO ₂ Me	16i , 72%
12j	CR ³	H	H	F	16j , 58%
12k	CR ³	H	Cl	Cl	16k , 75%
12l	CR ³	H	NO ₂	NO ₂	16l , 74%
12m	CR ³	Me	H	Me	16m , 49%
12n	CR ³	H	H	H	16n , 69%

Таблица 13. Выходы и строение полученных соединений **16g-n**

Было обнаружено, что орто-диамины, содержащие нитро-, галоген-, алкильный или карбоксиметильный заместители, реагируют с образованием соответствующих конденсированных тиадиазолов **16a-n** с выходами от умеренных до высоких. Но при использовании 7,8-диамино-5-нитрохинолина и 2,3-диамино-5-трифторметилпиридина в результате реакции с монохлоридом дисеры образуются сложные неидентифицируемые смеси продуктов.

Механизм взаимодействия орто-диаминов с S₂Cl₂ с образованием тиадиазольного кольца изучен не в полной мере. Так, Норе и Wiles представили стехиометрическое уравнение для реакции орто-фенилендиамина с монохлоридом дисеры (Схема 27, **a**) [115]. Weinstock с коллегами на основе предыдущих данных по синтезу моноциклических [1,2,5]тиадиазолов предложили следующую схему реакции (Схема 27, **b**):

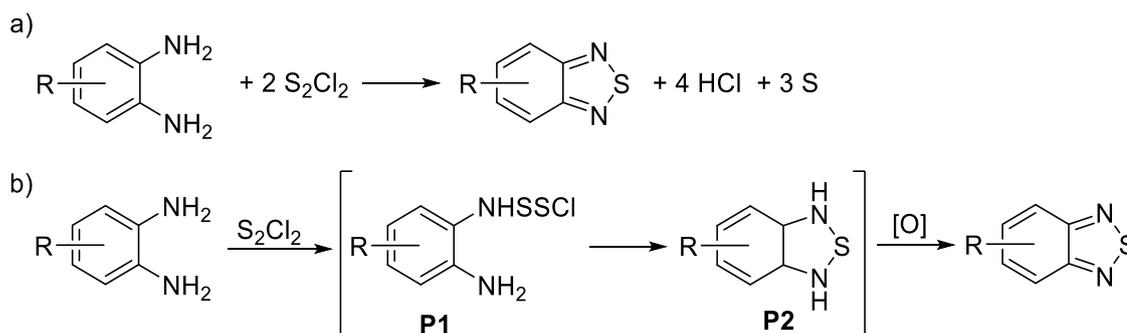


Схема 18. Предполагаемая схема реакции образования тиадиазольного цикла при взаимодействии орто-диаминов с S₂Cl₂, где **a** – стехеометрическое уравнение, предложенное Норе и Wiles, **b** – схема реакции, предложенная Weinstock и др.

По их мнению, реакция проходит через промежуточное соединение **P1**, которое подвергается расщеплению S-S-связи под действием нуклеофильной орто-аминогруппы

с образованием соединения **P2**, которое впоследствии окисляется, предположительно через N-хлор- или N-хлордитио-интермедиат (Схема 27, **b**) [116].

Таким образом, предложенный нами способ получения конденсированных [1,2,5]тиадиазолов при использовании S₂Cl₂ оказался универсальным и может быть использован для различных орто-пиродиаминов и орто-фенилендиаминов, которые могут содержать как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители, даже в тех случаях, когда традиционные методы (использование тионилхлорида или N-сульфиниланилина) не приносят желаемого результата.

Полученные тиадиазоло[3,4-*b*]пиридины **16** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом. Как и в случае близкородственных селенадиазолов, только при взаимодействии 6-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридина **16a** удается выделить целевой продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения:

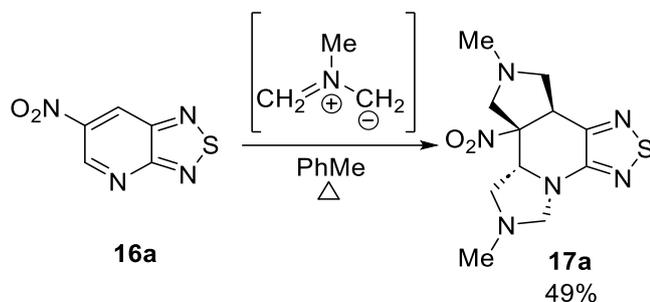


Схема 19. Диполярное циклоприсоединение N-метилазометин-илида к 6-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридину **16a**

В результате реакции происходит полная деароматизация пиридинового кольца и образуется в виде единственного продукта аддукт двойного циклоприсоединения **17a**. Подобно ранее полученным результатам, реакция также протекает диастереоселективно, при этом присоединение двух молекул диполя происходит с противоположных сторон пиридинового кольца. Лучшие выходы по сравнению с аналогичным аддуктом **14a**, полученном при деароматизации 6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридина **13a**, вероятно, могут быть объяснены пониженной электрофильностью тиадиазольной системы, способствующей понижению реакционной способности и, как следствие, уменьшению числа конкурирующих процессов. В случае других тиадиазолов (**16b, e, f**) реакция не протекает, что может быть связано с недостаточной реакционной способностью последних.

Синтезированные тиадиазоло[3,4-*b*]пиридины **16** вводили в реакцию с нейтральными C-нуклеофилами, такими как СН-кислоты, индолы, пиррол и флороглюцин. Наблюдались похожие закономерности, что и на описанных выше системах: в случае 6-нитро[1,2,5]

[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридина (**16a**) реакция протекала в мягких условиях (комнатная температура, отсутствие основания или катализатора), время реакции составляло порядка 12-24 часов, что больше, чем для структурно похожих селенадиазолов **13** и изоксазолов **8**, что, вероятно, может быть объяснено меньшим электрофильным характером тиадиазольного кольца. В случае, когда заместителем в 6 положении являлась карбоксиметильная группа, (**16b**) реакция также протекала в мягких условиях, но требовала большего количества времени, порядка 120 часов. Как и ожидалось, в случае электронейтральных заместителей (бром **16f** и хлор **16g**) присоединение нуклеофила не происходило даже при нагревании и добавлении основания:

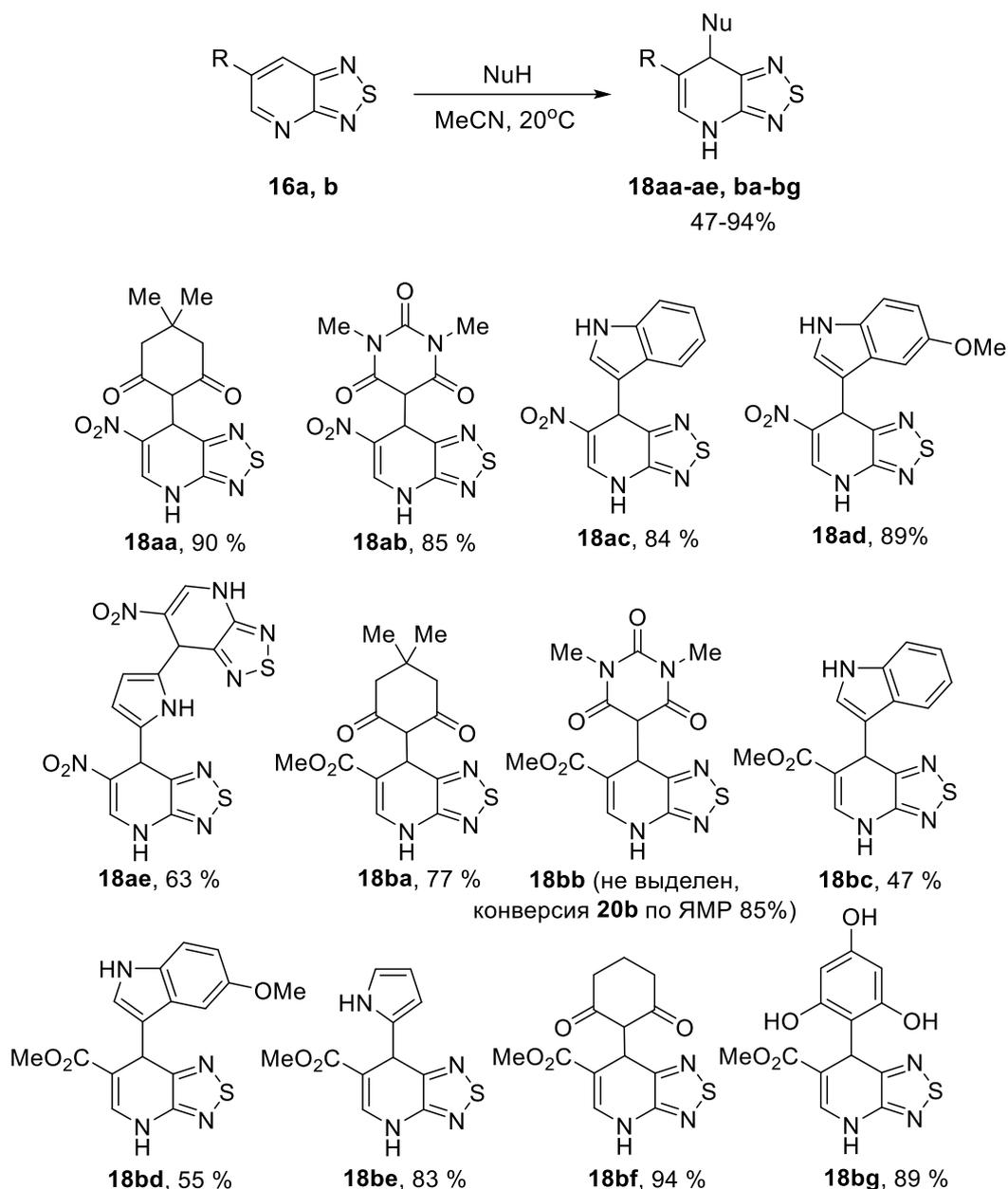


Схема 20. Деароматизация 6-*R*-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов **16a, b**, строение и выходы полученных соединений **18aa-ae, ba-bg**

Аддукт с *N,N'*-диметилбарбитуровой кислотой **18bb** не удалось выделить в чистом виде. Так, по истечении 120 часов перемешивания при комнатной температуре не была достигнута полная конверсия исходного тиадиазола **16b**. При повышении температуры происходило образование многочисленных побочных продуктов.

Таким образом, нами был разработан универсальный метод синтеза тиадиазолов и синтезированы ранее неизвестные соединения. Был продемонстрирован высокоэлектрофильный характер 6-*R*-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов на примере их реакций с *C*-нуклеофилами, а также в реакциях 1,3-диполярного присоединения в случае тиадиазола с нитрогруппой в пиридиновом цикле. Полученные результаты хорошо согласуются с ранее обнаруженными нами закономерностями для структурно похожих систем – 6-*R*-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов и 6-*R*-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов.

3.2.4 Реакции 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксида с нуклеофилами

Хорошо известно, что 6-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин 1-оксид **A** вследствие проявляемых высоких электрофильных свойств является крайне реакционноспособной молекулой и способен вступать в реакции деароматизации посредством присоединения нуклеофилов или циклоприсоединения [111, 117, 118]. В продолжение исследований нами было принято решение синтезировать изомерную систему **B** – 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксид, так как мы полагаем, что она должна проявлять схожие с фуроксаном **A** свойства и также легко вступать в реакции деароматизации.

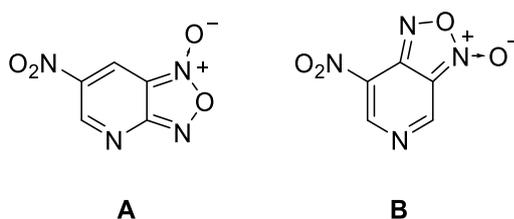


Рисунок 12. Изомерные оксадиазолопиридины **A** и **B**

Важно отметить, что соединение **B** ранее было описано в литературе, хотя доказательство структуры не было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии и опиралось лишь на результаты элементного анализа. Основным методом получения данного соединения является термоллиз соответствующего 4-азидо-3,5-динитропиридина **20**:



Схема 21. Получение 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксида **B**
(*a* – кипячение в бензоле, *b* – 80°C в AcOH)

Было предложено два варианта проведения данного превращения. Так, изначально Bailey с коллегами предложил в качестве условий кипячение в бензоле, заранее осушенном при помощи натрия (метод **a**) [119], так как, по их словам, при использовании метода **b** вместо целевого соединения **B** образуется его «дигидрат». Позднее, Dyall и Wah в своей работе [120] сообщали, получили **B** с высоким выходом (83%) при использовании условий реакции **b**. Наши попытки воспроизвести метод **b** не привели к удовлетворительному результату. В тоже время, при использовании условий реакции метода **a** нами вместо ожидаемого фуруксана **B** были получены аддукты этого соединения с водой **21a** и метанолом **21b**:

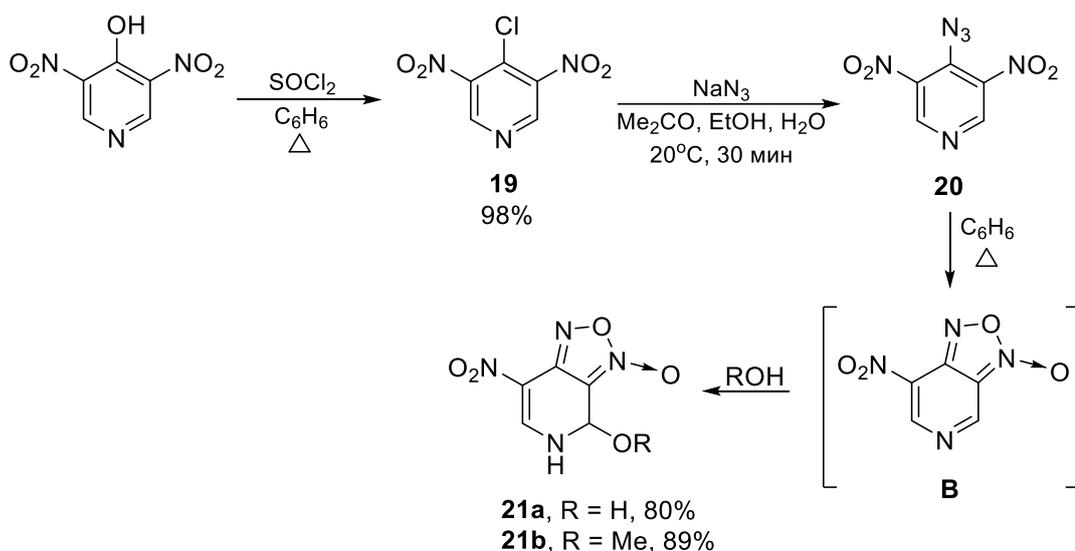


Схема 22. Схема синтеза соединений **21a** и **21b**

На первом этапе коммерчески доступный 4-гидрокси-3,5-динитропиридин под действием тионилхлорида при кипячении в бензоле был превращен в соответствующий хлорид **19**. Соединение **19** является нестабильным вследствие высокой реакционной способности, поэтому оно напрямую вводилось в реакцию с азидом натрия в смеси ацетон-этиловый спирт-вода. Полученный азид **20** термолитовали в кипящем бензоле, в результате с хорошим выходом (80%) образовывалось соединение **21a**. Мы полагаем, что образующийся в результате реакции фуруксан **D** присоединяет молекулу воды из реакционной среды или из влаги воздуха. При добавлении метанола к суспензии азида **20** в бензоле и последующем кипячении

образуется соединение **21b**, также с высоким выходом (89%). Структура полученных соединений было доказано при помощи методов двумерной ЯМР-спектроскопии:

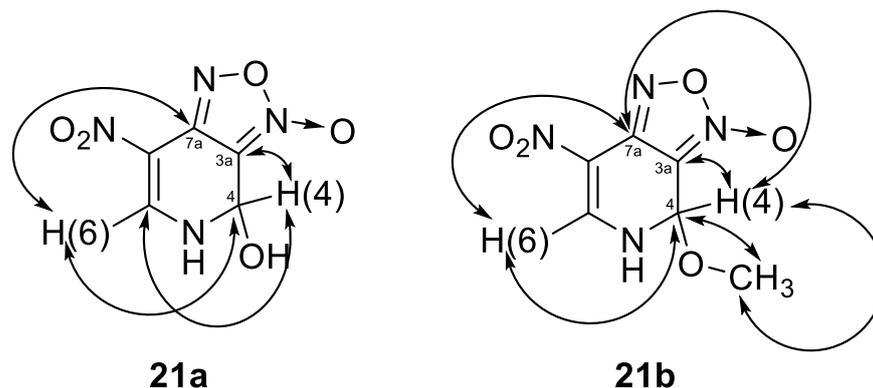


Рисунок 13. Ключевые взаимодействия, найденные в ^1H - ^{13}C НМВС

Хорошо известно, что два атома углерода фуруксанового кольца имеют сильно различающиеся химические сдвиги: 100-115 м.д. для углерода, связанного с N-оксидной группой (C(3a), рисунок 3), и 145-160 м.д. для другого атома углерода (C(7a), рисунок 3). Эта особенность позволила нам соотнести все сигналы в спектрах ^{13}C **21a** и **21b**. В спектрах ^1H - ^{13}C НМВС соединений были обнаружены ключевые корреляции, соответствующие взаимодействиям H(6) с C(4) и C(7a), а также взаимодействиям H(4) с C(3a) и C(6).

По нашему мнению, 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин-3-оксид **В** является высокоэлектрофильным соединением, поэтому его выделение в чистом виде затруднительно. Он склонен к деароматизации при присоединении любого нуклеофила, присутствующего в реакционной среде, будь то атмосферная влага, остаточная влага растворителя или сам растворитель, проявляющий нуклеофильные свойства, например, спирты.

Мы предположили, что аддукты **21a** и **21b** можно рассматривать как стабильные аналоги фуруксана **В**. При этом они, вероятно, являются лабильными, и способны взаимодействовать с C-нуклеофилами с образованием устойчивых соединений вследствие формирования более крепкой связи C-C. И, действительно, данные соединения **21a** и **21b** реагируют с нейтральными СН-кислотами в мягких условиях (комнатная температура, отсутствие катализатора) с образованием соответствующих аддуктов:

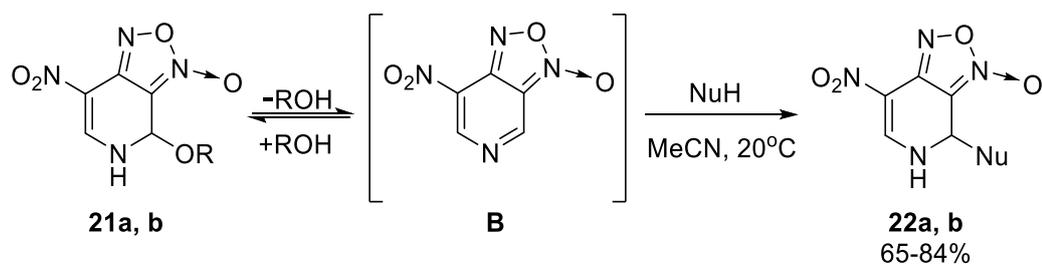


Схема 23. Взаимодействие **21a** и **21b** с СН-кислотами

Вещество	R	Nu	Выход
21a	ОН		22a , 71%
			22b , 65%
21b	ОМе		22a , 82%
			22b , 89%

Таблица 14. Выходы и строение полученных соединений **22a, b**

При введении в реакцию метокси-производного **21b** были достигнуты лучшие выходы, что, вероятно, связано с его лучшей растворимостью, поэтому именно это соединение в дальнейшем использовали для превращений. В тоже время, с другими С-нуклеофилами (такими как индол, полифенолы, нафтол и пиррол) реакция в таких же условиях не протекает. По-видимому, кислотность 1,3-дикарбонильных соединений достаточна для смещения равновесия в сторону элиминирования ROH и образования ароматической системы. Для реакций с менее кислотными (гет)аренами требуется добавление каталитического количества трифторуксусной кислоты для образования *in situ* фуросана **B**:

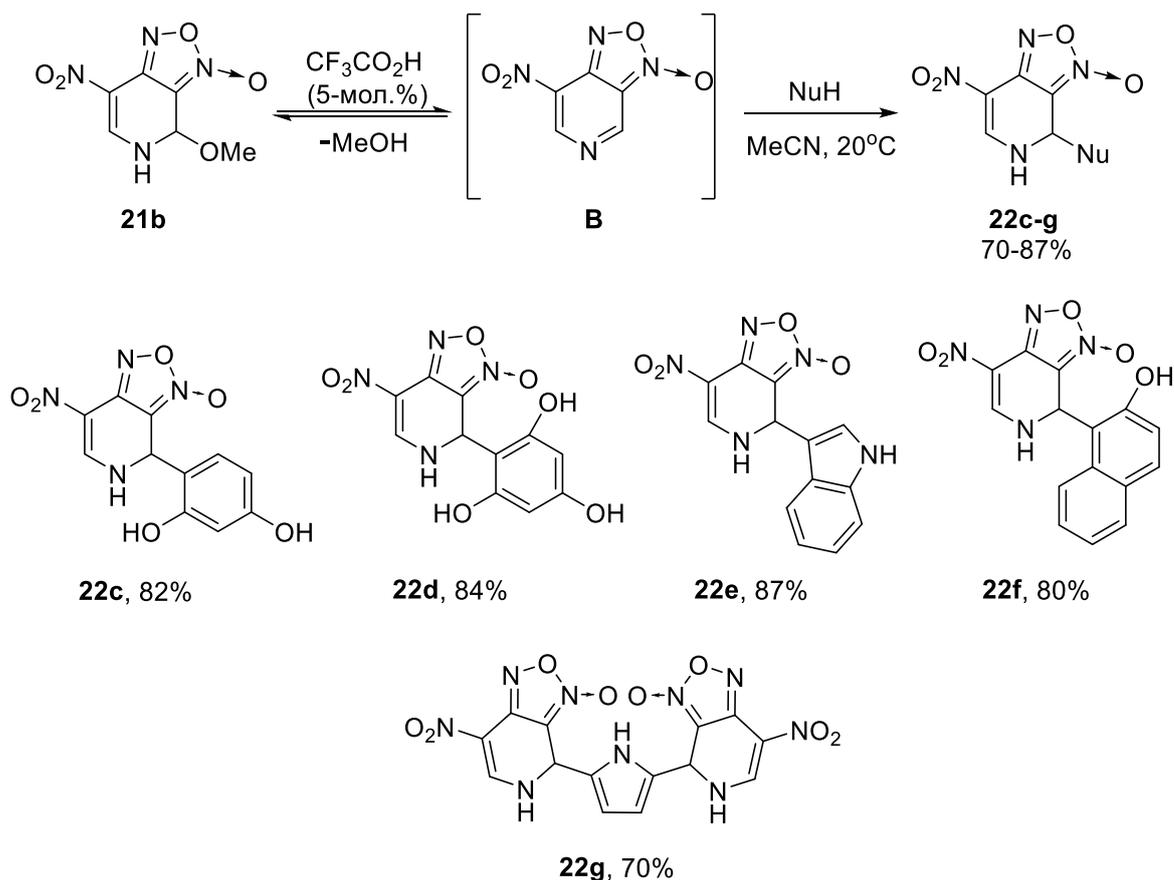


Схема 24. Реакции 4-метокси-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин 3-оксида **21b** с π -избыточными гет(аренами), выходы и структура полученных соединений **22c-g**

Для одного из соединений (**22c**) удалось дополнительно подтвердить структуру методом рентгеноструктурного анализа:

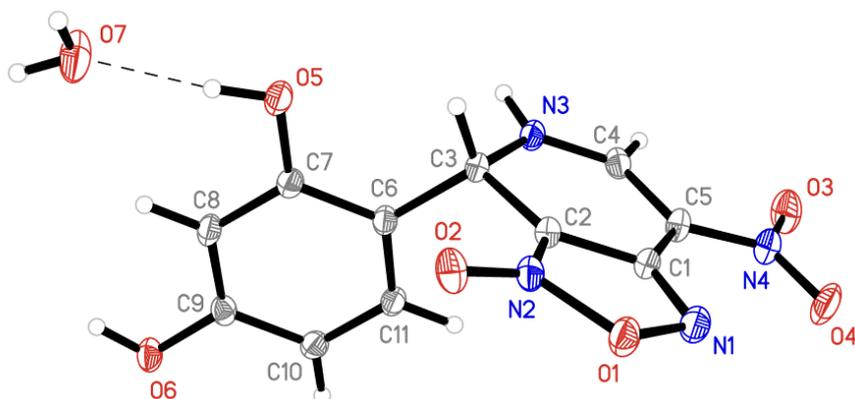


Рисунок 14. Структурная формула вещества **22c** по данным рентгеноструктурного анализа, атомы представлены в виде термальных эллипсоидов ($p = 50\%$)

Интересно отметить, что, как и в случае 6-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридина **20a**, в реакции с пирролом образуется бис-аддукт **22g**.

В отличие от предыдущих примеров, в случае данной системы нам удалось продемонстрировать функционализацию уже деароматизованных соединений, протекающую, по-видимому, через последовательное восстановление ароматической системы и ее разрушение.

3.2.5 Реакции 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридина с нуклеофилами

Ещё одним направлением работы стал синтез 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридина **C**, являющегося изомером ранее описанного высокоэлектрофильного 6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридина **13a**:

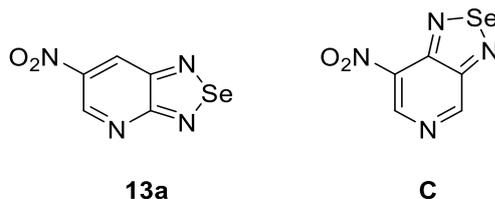


Рисунок 15. Изомерные селенадиазолопиридины

На первом этапе 3,5-динитро-4-хлорпиридин **19**, полученный при хлорировании коммерчески доступного и стабильного 4-гидрокси-3,5-динитропиридина, обрабатывают водным раствором аммиака и получают аминпроизводное **23**, в котором затем селективно восстанавливают одну нитрогруппу при помощи водного раствора сульфида аммония с образованием 3,4-диамино-5-нитропиридина **24**. Полученный диамин вводился в реакцию с SeO_2 . При использовании в качестве растворителя смеси этилового спирта и уксусной кислоты – метода, который применялся при синтезе ранее описанных 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов **13a-c, e, f**, – нам не удалось достичь удовлетворительных результатов, так как образовывалась неразделимая смесь неидентифицируемых продуктов. Поэтому для замыкания селенадиазольного кольца использовались другие методики, а именно: взаимодействие с SeO_2 в водном растворе соляной кислоты (способ **A**, схема 25) или кипячение в метаноле (способ **B**, схема 25). Как и в случае с 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксидом **D** в результате реакции были выделены аналогичные аддукты **25a** и **25b**:

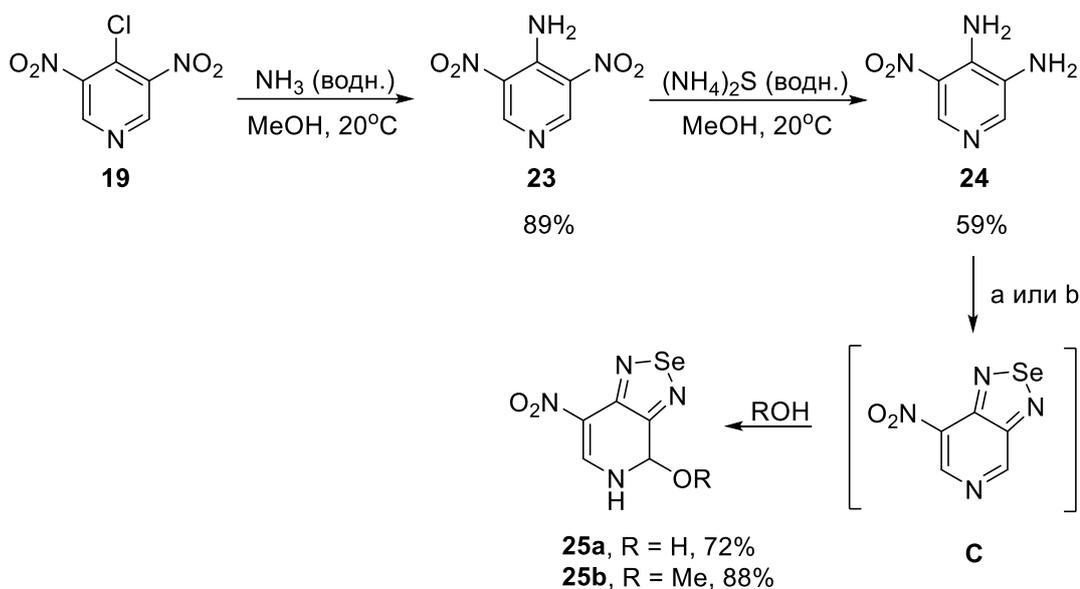


Схема 25. Схема синтеза аддуктов **25a** и **25b**

Условия реакции: а – SeO₂, 0.2N HCl, 20°C, b – MeOH, кипячение

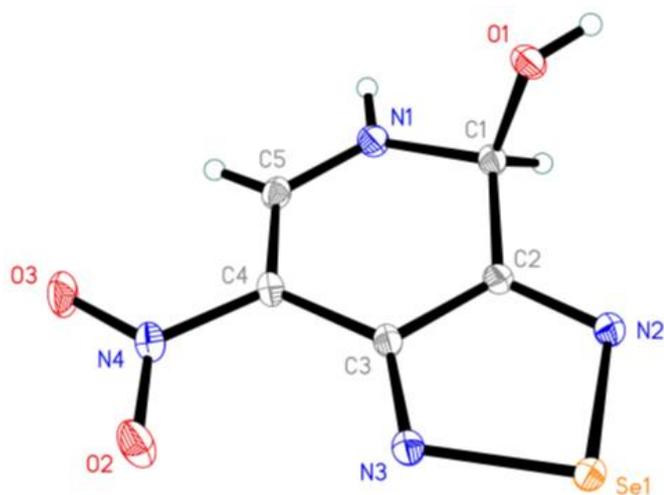


Рисунок 16. Структурная формула вещества **25a** по данным рентгеноструктурного анализа, атомы представлены в виде термальных эллипсоидов ($p = 50\%$)

Вероятно, образующийся селенадiazол **C** также обладает высокоэлектрофильным характером и, как и в случае ранее упомянутого фуроксана **B**, деароматизуется, присоединяя любой нуклеофил, находящийся в среде.

Как и в предыдущем случае аддукт **25b** за счет своей большей растворимости использовался в реакциях взаимодействия с C-нуклеофилами:

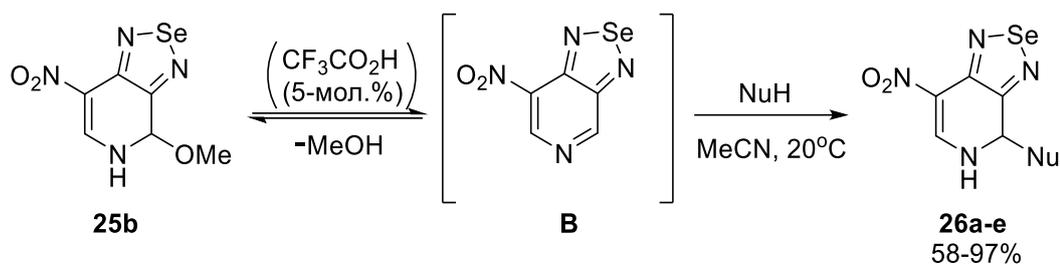


Схема 26. Реакции **25b** с нуклеофилами

Продукт	Nu	CF ₃ CO ₂ H (5-мол.%)	Выход
26a		не требуется	90%
26b		не требуется	88%
26c		требуется	58%
26d		требуется	63%
26e		требуется	97%

Таблица 15. Выходы и строение полученных соединений **26a-e**

При использовании 1,3-дикарбонильных соединений, как и в предыдущем случае, также не требовалось добавления каталитических количеств трифторуксусной кислоты. При взаимодействии с полифенолами и индолом для протекания реакции требовалось добавление кислоты.

Таким образом, использование стабильных аналогов **25a,b** селенадiazола позволяет получать различные функционализированные соединения при их взаимодействии с нуклеофилами, причем несмотря на неароматичность исходных аддуктов процесс, вероятно, протекает через последовательное восстановление и разрушение ароматической системы.

3.2.6 Реакции 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов с нуклеофилами

В качестве еще одной высокоэлектрофильной системы нами были рассмотрены 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины. Данные соединения могут быть синтезированы на основе доступного 2-гидразино-3,5-динитропиридина: окислением гидразонов **27** (схема 27, метод **I**) или циклизацией 3,5-динитропиридилгидразидов **28** (схема 27, метод **II**). В дополнение, было показано, что образующиеся 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины **29** способны вступать в реакцию деароматизации посредством присоединения С-нуклеофилов:

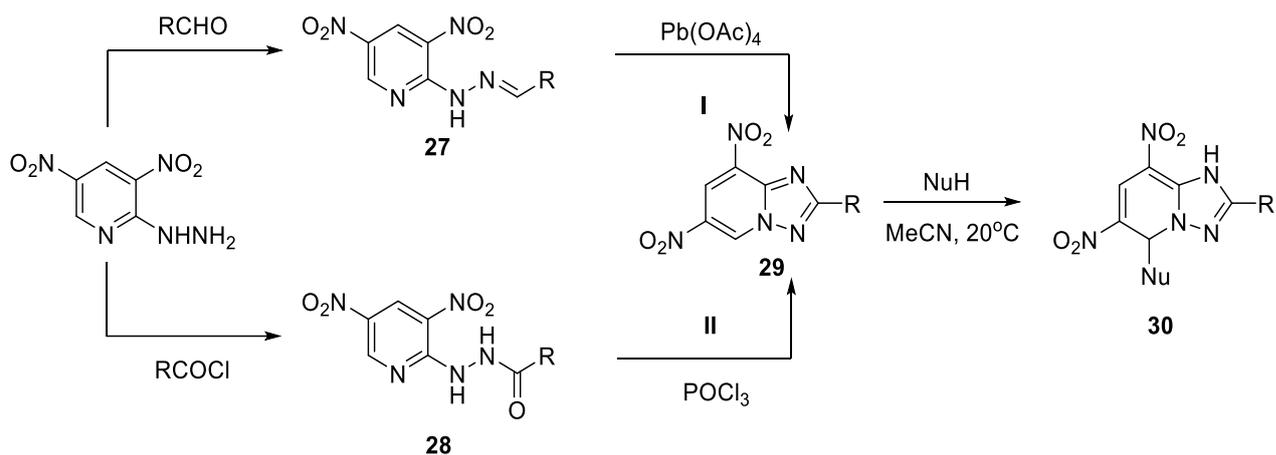


Схема 27. Подходы к синтезу 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов и реакция их деароматизации

Был синтезирован ряд триазолопиридинов. 2-Арил-(гетарил)-6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины **9a-e** были выбраны в качестве объектов для изучения и, соответственно, синтезированы методами **I** или **II**:



Рисунок 17. 2-Арил-(гетарил)-6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины **9a-e**

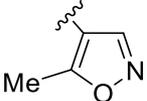
Вещество	R	Метод	27 или 28	29
a	4-ClC ₆ H ₄	II	28, 93%	97%
b	4-MeOC ₆ H ₄	I	27, 91%	64%
c	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	II	28, 99%	77%
d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	I	27, 85%	57%
e		II	28, 80%	96%

Таблица 16. Синтез 2-арил-(гетарил)-6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов **29a-e**

Были изучены реакции полученных соединений **29a-e** с рядом C-нуклеофилов, таких как индолы и СН-кислоты. Обнаружено, что триазолопиридины **29** в мягких условиях (отсутствие основания или катализатора, комнатная температура) вступают в реакцию с индолами с образованием аддуктов **30**. В то же время, с СН-кислотами (1,3-циклогексанон, димедон, кислота Мельдрума) в большинстве случаев не удается достичь полной конверсии исходного соединения даже в присутствии избытка нуклеофила или основания. В зависимости от субстрата конверсия находится в диапазоне от 50 до 80% (согласно данным ЯМР-спектроскопии). Лишь в некоторых случаях с 1,3-циклогексаноном реакция протекает до конца:

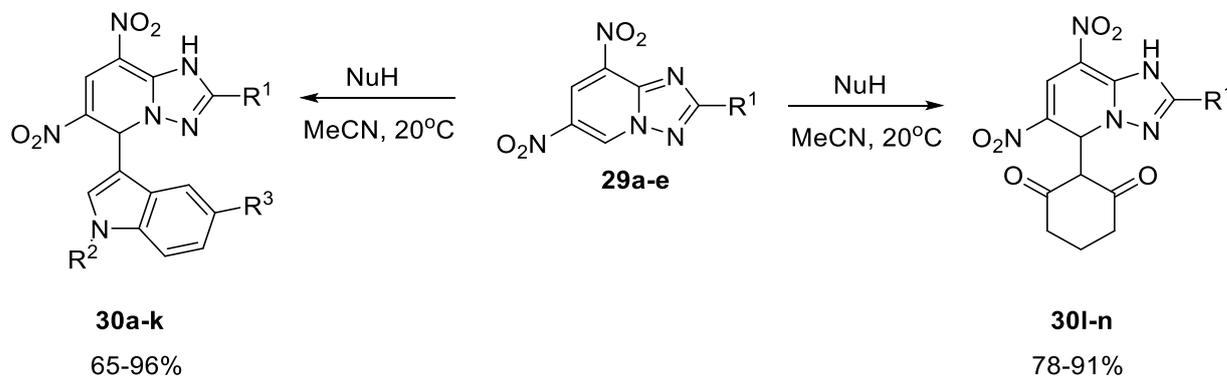


Схема 28. Реакция деароматизации посредством реакции присоединения нуклеофилов к триазолопиридинам **29a-e**

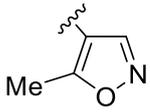
Вещество	Аддукт	R ¹	R ²	R ³	Выход
29a	30a	4-ClC ₆ H ₄	H	H	84%
	30b	4-ClC ₆ H ₄	Me	H	81%
	30c	4-ClC ₆ H ₄	H	OMe	93%
29b	30d	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	90%
	30e	4-MeOC ₆ H ₄	H	OMe	97%
	30l	4-MeOC ₆ H ₄	-	-	78%
29c	30f	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	H	92%
	30g	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	Me	H	65%
	30h	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	OMe	81%
	30m	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	-	-	91%
29d	30i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	76%
	30j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	OMe	90%
	30n	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	-	78%
29e	30k		H	H	96%

Таблица 17. Выходы полученных соединений **30a-n**

Нами было показано, что 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины являются высокоэлектрофильными соединениями и способны присоединять даже нейтральные нуклеофилы в мягких условиях с нарушением ароматической системы. Таким образом, аннелирование исходных динитропиридинов триазольным фрагментом может рассматриваться как хорошая стратегия для проведения последующих реакций деароматизации и, как следствие, получения различных функционализированных соединений.

4. Экспериментальная часть

4.1 Общие замечания

Все реакции были проведены в стеклянной посуде, высушенной в сушильном шкафу при 150 °С.

Температуры плавления измерены на приборе «Stuart SMP20». Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C зарегистрированы на приборе «Bruker AM-300» (300,13 МГц для ¹H, 75,4 МГц для ¹³C), «Bruker Avance II 600» (150,9 МГц для ¹³C) или «Bruker Avance DRX 500» (500 МГц для ¹H, 125 МГц для ¹³C). Образцы для ЯМР-спектроскопии приготовлены в CDCl₃ или DMSO-*d*₆. Мультиплетность указана как с (синглет), д (дублет), дд (дублет дублетов), т (триплет), кв (квартет), п (пентет), м (мультиплет), уш (уширенный). Масс-спектр высокого разрешения был зарегистрирован с использованием ионизации путем электро-спрея (ESI) с времяпролетным детектором (TOF).

Этилацетат, гексан, ацетон, толуол, бензол, метанол, этанол были перегнаны без использования осушающих реагентов. Хлористый метилен, ТГФ, хлороформ, ацетонитрил, триэтиламин были перегнаны над гидридом кальция. Большинство реагентов были получены из коммерческих источников.

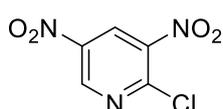
Квантово-химические расчеты проведены сотрудниками Группы теоретической химии (№24) ИОХ РАН.

Рентгеноструктурный анализ был проведен в ЦКП ИНЭОС РАН и ИОХ РАН. Данные рентгеноструктурного анализа были загружены в базу CCDC под следующими номерами: 1550123-1550125 (**3c**, **3g**), 1983530-1983532 (**8ab**).

4.2 Характеризация полученных соединений

4.2.1 Деароматизация нитропиридинов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

3,5-динитро-2-хлорпиридин (1a):



К суспензии 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1.85 г, 10 ммоль) и SOCl₂ (2.2 мл, 30 ммоль) в бензоле (30 мл) добавляли ДМФА (0.05 мл, 0.7 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при кипячении 1-2 часа (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении, остаток промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл).

Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Серый порошок, выход 95%. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [121].

Общие методики проведения реакций нуклеофильного замещения

а) Метод **ОМ-1а**:

Соответствующий тиол (1 ммоль) и Et_3N (0.14 мл, 1 ммоль) добавляли к раствору 3,5-динитро-2-хлорпиридина **1** (0.2 г, 1 ммоль) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 0.5 – 2 часа (контроль реакции по ТСХ). Затем смесь выливали в воду (150 мл) и подкисляли концентрированной HCl до pH 4. Получившийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе.

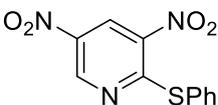
б) Метод **ОМ-1б**:

Соответствующий амин (2 ммоль) добавляли к раствору 3,5-динитро-2-хлорпиридина **1** (0.2 г, 1 ммоль) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа (контроль реакции по ТСХ). Затем смесь выливали в воду (150 мл) и подкисляли концентрированной HCl до pH 2. Получившийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе.

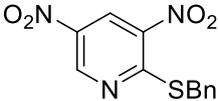
в) Метод **ОМ-1с**:

Соответствующий фенол (1 ммоль) и Na_2CO_3 (0.106 г, 1 ммоль) добавляли к раствору 3,5-динитро-2-хлорпиридина **1** (0.2 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Реакционную смесь выдерживали при кипячении 2 часа (контроль реакции по ТСХ). Затем смесь выливали в воду (150 мл) и подкисляли концентрированной HCl до pH 2. Получившийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе.

3,5-динитро-2-(фенилтио)-пиридин (2а):

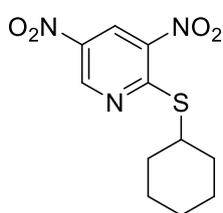
 Соединение **2а** получено по методике **ОМ-1а**, желтый порошок, выход 94%, температура плавления 143-145°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.34 (д, $J = 1$ Гц, 1H), 9.12 (д, $J = 1$ Гц, 1H), 7.62-7.56 (м, 5H Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 162.7, 147.8, 140.9, 140.2, 135.6, 130.3, 129.7, 129.5, 127.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.0235, найдено 278.0231.

2-(бензилтио)-3,5-динитропиридин (2б):

 Соединение **2б** получено по методике **ОМ-1а**, желтый порошок, выход 83%, температура плавления 102-103°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.61

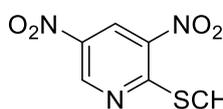
(с, 1H), 9.11 (с, 1H), 7.50 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ar), 7.37-7.26 (м, 3H, Ar), 4.61 (с, 2H, SCH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): 162.4, 147.7, 140.4, 136.1, 129.4, 128.5, 127.4, 35.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₂H₁₀N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 292.0392, найдено 292.0399.

3,5-динитро-2-(циклогексилтио)-пиридин (2с):



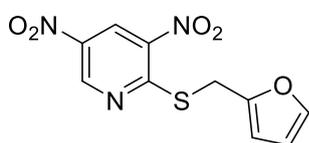
Соединение **2с** получено по методике **ОМ-1а**, желтый порошок, выход 87%, температура плавления 130-132°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.53 (д, J = 2 Гц, 1H), 9.07 (д, J = 2 Гц, 1H), 4.09-4.03 (м, 1H), 2.07-1.30 (м, 10H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 162.6, 147.7, 140.5, 139.9, 129.3, 43.2, 32.0, 31.8, 25.4, 25.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₁H₁₃N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 283.0626, найдено 283.0611.

Метил 2-[(3,5-динитропирид-2-ил)сульфанил]ацетат (2d):



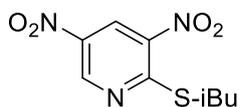
Соединение **2d** получено по методике **ОМ-1а**, желтый порошок, выход 90%, температура плавления 115-116°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): 9.51 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 9.13 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 4.23 (с, 2H, SCH₂), 3.69 (с, 3H, OMe). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 168.7, 161.7, 147.7, 140.6, 140.5, 129.5, 52.4, 33.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₈H₈N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 242.0235, найдено 242.0229.

3,5-динитро-2-(фурфурилтио)-пиридин (2е):



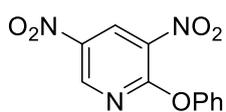
Соединение **2е** получено по методике **ОМ-1а**, желтый порошок, выход 83%, температура плавления 140-141°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): 9.62 (с, 1H), 9.12 (с, 1H), 7.61 (с, 1H, Ar), 6.49 (с, 1H, Ar), 6.42 (с, 1H, Ar), 4.70 (с, 2H, SCH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 161.7, 149.3, 147.7, 142.9, 140.6, 140.5, 129.5, 110.9, 109.2, 27.5. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₀H₈N₃O₅S⁺ [M+H]⁺ 282.0184, найдено 282.0181.

2-(изобутилтио)-3,5-динитропиридин (2f):



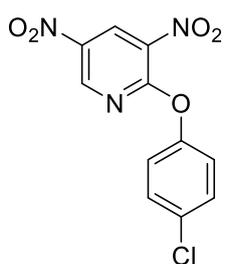
Соединение **2f** получено по методике **ОМ-1а**, коричневым порошок, выход 81%, температура плавления 60-61°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.55 (д, J = 2 Гц, 1H), 9.10 (д, J = 2 Гц, 1H), 3.26 (д, J = 7 Гц, 2H, SCH₂), 2.00 (м, 1H, CH), 1.05 (д, J = 7 Гц, 6H, 2Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 163.1, 147.6, 140.8, 140.0, 129.3, 39.0, 27.4, 21.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₉H₁₂N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 258.0548, найдено 258.0561.

3,5-динитро-2-феноксипиридин (2g):



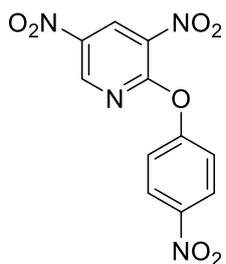
Соединение **2g** получено по методике **ОМ-1с**, белый порошок, выход 93%, температура плавления 163-165°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.26 (с, 2H), 7.55-7.48 (м, 2H, Ph), 7.39-7.28 (м, 3H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 157.7, 152.0, 149.2, 147.8, 139.6, 131.8, 130.1, 126.4, 121.7. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_5^+$ [M+H] $^+$ 262.0463, найдено 262.0455.

3,5-динитро-2-(4-хлорфенокси)-пиридин (2h):



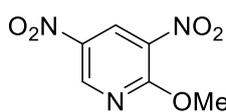
Соединение **2g** получено по методике **ОМ-1с**, серый порошок, выход 96%, температура плавления 116-117°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.29 (с, 2H), 8.58 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.38 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 157.4, 150.7, 147.7, 139.7, 133.0, 131.8, 130.6, 129.9, 123.7. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}^+$ [M+H] $^+$ 296.0074, найдено 296.0081.

3,5-динитро-2-(4-нитрофенокси)-пиридин (2i):



Соединение **2i** получено по методике **ОМ-1с**, белый порошок, выход 83%, температура плавления 131-132°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.32 (с, 2H), 8.41 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, Ar), 7.65 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 156.9, 147.7, 143.4, 140.2, 132.0, 126.2, 125.8, 123.1, 115.8. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_7^+$ [M+H] $^+$ 307.0314, найдено 307.0317.

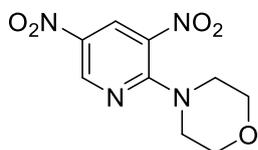
2-метокси-3,5-динитропиридин (2j):



Соединение **2j** получено по следующей методике: раствор MeONa в метаноле (2M, 0.5 мл, 1 ммоль) добавляли к раствору 3,5-динитро-2-хлорпиридина **1** (0.2 г, 1 ммоль) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь выдерживали при кипячении 4 часа (контроль реакции по ТСХ). Затем смесь выливали в воду (150 мл) и подкисляли концентрированной HCl до pH 2. Получившийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе.

Коричневый порошок, 0.19 г, выход 93%. Спектр ЯМР соответствует литературным данным [122]

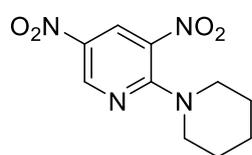
4-(3,5-динитропиридин-2-ил)морфолин (2k):



Соединение **2k** получено по методике **ОМ-1b**, желтый порошок, выход 77%, температура плавления 146-147°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.16 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 3.67-3.63 (м, 8H, NCH₂CH₂O). ^{13}C ЯМР (75 МГц,

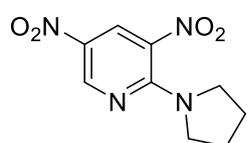
DMSO-*d*6): δ 153.0, 147.7, 133.7, 132.3, 128.7, 65.8, 48.1. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_9H_{11}N_4O_5^+$ $[M+H]^+$ 255.0729, найдено 255.0719.

3,5-динитро-(2-пиперидин-1-ил)пиридин (2l):



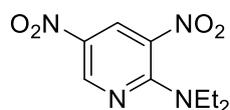
Соединение **2l** получено по методике **OM-1b**, желтый порошок, выход 79%, температура плавления 154-155°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.09 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 3.61 (уш.с, 4H, 2NCH₂), 1.76 (уш.с, 6H, NCH₂(CH₂)₃). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): 153.8, 147.6, 133.6, 132.0, 128.8, 49.6, 25.8, 23.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{10}H_{13}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$ 253.0936, найдено 253.0930.

3,5-динитро-(2-пиперидин-1-ил)пиридин (2m):



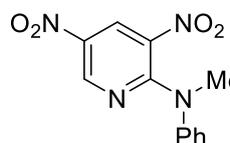
Соединение **2m** получено по методике **OM-1b**, желтый порошок, выход 93%, температура плавления 133-134°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.18 (с, 1H), 8.86 (с, 1H), 3.34 (уш.с, 4H, 2NCH₂), 1.97 (уш.с, 4H, NCH₂(CH₂)₂). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 152.7, 147.8, 132.6, 130.9, 128.9, 50.2, 25.7. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_9H_{11}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$ 239.0780, найдено 239.0764.

3,5-динитро-N,N-диэтилпиридин-2-амин (2n):



Соединение **2n** получено по методике **OM-1b**, оранжевый порошок, выход 79%, температура плавления 60-61°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.11 (с, 1H), 8.83 (с, 1H), 3.58 (кв, $J = 7.1$ Гц, 4H, 2CH₂), 1.30 (т, $J = 7.0$ Гц, 2CH₃). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 153.2, 147.3, 133.5, 131.4, 129.5, 45.2, 12.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_9H_{13}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$ 241.0936, найдено 241.0957.

3,5-динитро-N-метил-N-фенилпиридин-2-амин (2o):



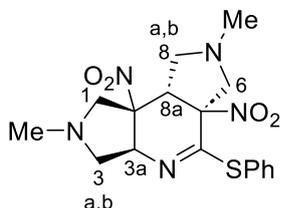
Соединение **2o** получено по методике **OM-1b**, желтый порошок, выход 95%, температура плавления 141-142°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.31 (с, 1H), 8.76 (с, 1H), 7.42-7.21 (м, 5H, Ph), 3.65 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 152.4, 147.6, 144.6, 134.9, 131.3, 130.3, 129.9, 127.2, 123.5, 41.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{12}H_{11}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$ 275.0780, найдено 275.0789.

Методика проведения реакции циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазометин-илидом **OM-2a**:

Смесь соответствующего 2-замещенного-3,5-динитропиридина (1 ммоль), параформальдегида (0.18 г, 6 ммоль) и N-метилглицина (0.54 г, 6 ммоль) суспендировали в толуоле (30 мл) и выдерживали при кипячении 0.5 – 3 часа (контроль реакции по ТСХ). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Упаривали

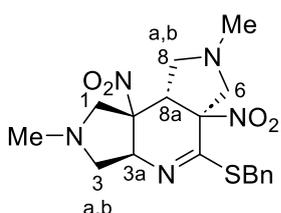
растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан/этилацетат (10:1)).

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-(фенилтио)-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3а):



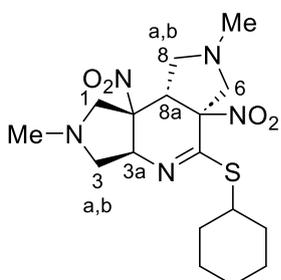
Соединение **3а** получено по методике **ОМ-2а**, желтый порошок, выход 68%, температура плавления 92-94°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.55-7.40 (м, 5H, Ph), 4.89-4.86 (м, 1H, 3а-CH), 4.23 (д, $J = 11$ Гц, 1H, 8а-CH), 3.62-3.48 (м, 3H, 3-CH_В, 6-CH₂), 3.04-2.91 (м, 3H, 1-CH₂, 3-CH_а), 2.65-2.61 (м, 1H, 8-CH_б), 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.15-2.12 (м, 1H, 8-CH_а). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 135.2, 129.5, 129.0, 127.0, 93.1, 92.1, 65.7, 62.3, 61.5, 61.0, 58.6, 45.3, 41.3, 40.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.1387, найдено 392.1392.

5-(бензилсульфанил)-2,7-диметил-5а,8b-динитро-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3b):



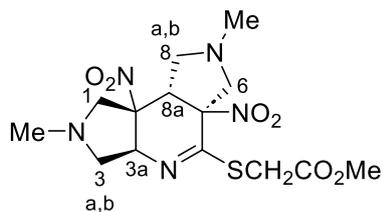
Соединение **3b** получено по методике **ОМ-2а**, бежевый порошок, выход 52%, температура плавления 124-125°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.40-7.30 (м, 5H, Ar), 4.95 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-CH), 4.24-4.08 (м, 3H, 8а-CH, SCH₂), 3.74 (т, 1H, $J = 8.9$ Гц, 3-CH_В), 3.61-3.51 (м, 2H, 6-CH₂), 3.05 (д, $J = 10.9$ Гц, 2H, 1-CH₂), 2.94 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H, 3-CH_а), 2.55 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, 8-CH_б), 2.29 (с, 6H, 2Me), 2.12 (т, $J = 9.5$ Гц, 1H, 8-CH_а). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 128.9, 128.5, 127.5, 66.1, 62.0, 60.9, 58.9, 45.0, 41.4, 40.8, 34.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.1544, найдено 406.1526.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-(циклогексилтио)-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3с):



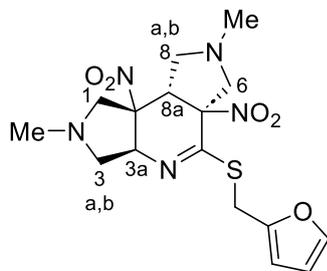
Соединение **3с** получено по методике **ОМ-2а**, бежевый порошок, выход 56%, температура плавления 110-112°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4.96-4.94 (м, 1H, 3а-CH), 4.15 (д, $J = 12$ Гц, 1H, 8а-CH), 3.85-3.49 (м, 4H, 3-CH_В, 6-CH₂, SCH), 2.95 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, 3-CH_а), 2.45-2.40 (м, 4H, 8-CH_б, 8-CH_а, 1-CH₂), 2.31 (с, 6H, Me), 2.17-1.38 (м, 10H, Alk). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 93.8, 92.6, 66.3, 62.4, 60.9, 59.0, 45.2, 43.4, 41.7, 40.9, 32.6, 32.4, 26.0, 25.8, 25.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.1857, найдено 398.1854.

метил 2-[(2,7-диметил-5а,8b-динитро)-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5-ил)-сульфанил]ацетат (3d):



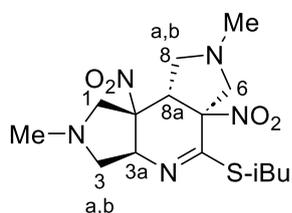
Соединение **3d** получено по методике **ОМ-2а**, бежевый порошок, выход 41%, температура плавления 87-88°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 4.93 (д, J = 5.2 Гц, 1H, 3a-CH), 4.19 (с, 2H, SCH₂), 3.85-3.52 (м, 6H, 6-CH₂, OMe, 8a-CH), 3.05 (д, J = 11.2 Гц, 3-CH_b), 2.95 (т, J = 8.5 Гц, 3-CH_a), 2.69-2.53 (м, 3H, 1-CH₂, 8-CH_b), 2.35 (с, 3H, Me), 2.31 (с, 3H, Me), 2.14 (т, 1H, 8-CH_a). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 93.5, 92.7, 66.4, 62.1, 61.1, 58.9, 52.8, 44.9, 41.5, 40.9, 32.1. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₄H₂₂N₅O₆S⁺ [M+H]⁺ 388.1285, найдено 388.1273.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-[(2-фурилметил)тио]-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3е):



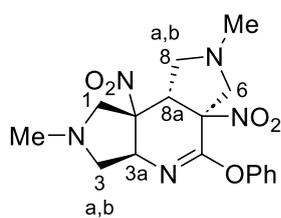
Соединение **3е** получено по методике **ОМ-2а**, коричневый порошок, выход 50%, температура плавления 135-136°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 7.35 (с, 1H, Ar), 6.32 (д, J = 3.0 Гц, 1H, Ar), 6.22 (д, J = 3.0 Гц, 1H, Ar), 5.01-4.98 (м, 1H, 3a-CH), 4.24 (с, 2H, SCH₂), 4.10 (д, J = 12.0 Гц, 1H, 8a-CH), 3.64 (с, 2H, 6-CH₂), 3.07 (д, J = 11.0 Гц, 1H, 3-CH_b), 2.95 (т, J = 8.0 Гц, 1H, 3-CH_a), 2.60 (дд, J₁ = 10.0 Гц, J₂ = 3.0 Гц, 1H, 8-CH_b), 2.46 (с, 2H, 1-CH₂), 2.35 (с, 3H, Me), 2.29 (с, 3H, Me), 2.14 (т, J = 10.0 Гц, 1H, 8-CH_a). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 155.7, 149.7, 142.4, 110.7, 108.4, 93.5, 92.6, 66.2, 62.3, 62.1, 61.0, 58.9, 45.0, 41.3, 40.9, 26.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₆H₂₂N₅O₅S⁺ [M+H]⁺ 396.1336, найдено 396.1323.

5-(изобутилтио)-2,7-диметил-5а,8b-динитро-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3f):



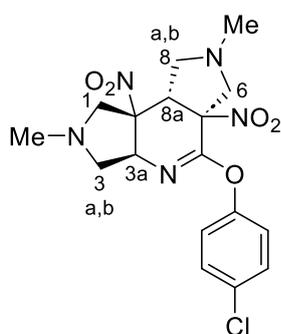
Соединение **3f** получено по методике **ОМ-2а**, коричневый порошок, выход 38%, температура плавления 98-99°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 4.95 (м, 1H, 3a-CH), 4.18 (м, 3H, 8a-CH, SCH₂), 3.78 (д, J = 10.2 Гц, 1H, 3-CH_b), 3.53 (с, 2H, 6-CH₂), 3.11 (д, J = 10.2 Гц, 1H, 3-CH_b), 2.95-2.85 (м, 1H, 3-CH_a), 2.59 (дд, J₁ = 10.1 Гц, J₂ = 3.2 Гц, 1H, 8-CH_b), 2.44 (с, 2H, 1-CH₂), 2.36 (с, 3H, Me), 2.31 (с, 3H, Me), 2.13 (т, J = 10.2 Гц, 1H, 8-CH_a), 1.86 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 0.99 (д, J = 6.1 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 156.9, 93.8, 92.8, 66.2, 62.4, 60.9, 59.0, 45.2, 41.5, 40.9, 38.1, 28.3, 22.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₅H₂₆N₅O₄S⁺ [M+H]⁺ 372.1700, найдено 372.1688.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-фенокси-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипироло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3g):



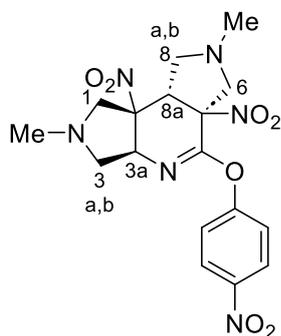
Соединение **3g** получено по методике **ОМ-2а**, коричневый порошок, выход 45%, температура плавления 112-114°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.39 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph), 7.23 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph), 7.10 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph), 5.02 (дд, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 4.1$ Гц, 1H, 3a-CH), 4.13 (д, $J = 12$ Гц, 1H, 8a-CH), 3.66-3.51 (м, 3H, 6-CH₂, 3-CH_b), 3.05-2.88 (м, 3H, 1-CH₂, 3-CH_a), 2.47-2.33 (м, 2H, 8-CH_b, 8-CH_a), 2.32 (с, 6H, 2Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 153.1, 152.0, 129.6, 125.8, 121.4, 92.5, 89.3, 64.9, 63.0, 62.4, 59.0, 58.7, 46.8, 41.3, 41.1, 30.9. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.1615, найдено 376.1607.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-(4-хлорфенокси)-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипироло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3h):



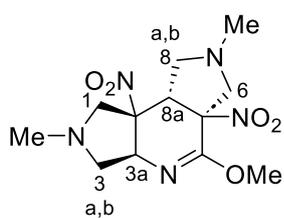
Соединение **3h** получено по методике **ОМ-2а**, бежевый порошок, выход 64%, температура плавления 134-135°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (д, $J = 8.8$ Гц, Ar), 7.04 (д, $J = 8.8$ Гц, Ar), 5.02 (дд, $J_1 = 7.4$ Гц, $J_2 = 3.8$ Гц, 1H, 3a-CH), 4.06 (д, $J = 11.6$ Гц, 8a-CH), 3.68-3.47 (м, 3H, 6-CH₂, 3-CH_b), 3.04-2.88 (м, 3H, 1-CH₂, 3-CH_a), 2.40-2.27 (м, 8H, 2Me, 8-CH_a, 8-CH_b). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 152.8, 150.4, 131.2, 129.6, 129.5, 122.9, 92.4, 89.1, 64.8, 63.2, 63.0, 59.0, 58.6, 46.9, 41.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.1226, найдено 410.1214.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-(4-нитрофенокси)-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипироло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3i):



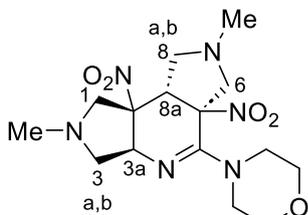
Соединение **3i** получено по методике **ОМ-2а**, белый порошок, выход 53%, температура плавления 134-135°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.30 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 5.06 (дд, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 3.8$ Гц, 1H, 3a-CH), 4.02 (д, $J = 11.3$ Гц, 8a-CH), 3.72 (т, $J = 8.4$ Гц, 3-CH_b), 3.51-3.44 (м, 2H, 6-CH₂), 3.07-2.98 (м, 3H, 1-CH₂, 3-CH_a), 2.42-2.29 (м, 8H, 2Me, 8-CH_a, 8-CH_b). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 157.6, 153.1, 146.0, 126.0, 123.0, 92.9, 89.5, 65.2, 64.1, 62.7, 59.9, 59.0, 47.7, 41.7. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.1466, найдено 421.1450.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-метокси-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3j):



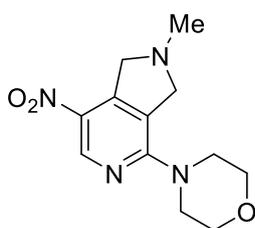
Соединение **3j** получено по методике **ОМ-2а**, белый порошок, выход 31%, температура плавления 66-68°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 4.94 (с, 1H, 3а-СН), 4.38 (с, 1H, 8а-СН), 4.12-3.93 (м, 2H, 6-СН₂), 3.70 (с, 3H, ОМе), 3.46 (д, 1H, J = 9.7 Гц, 3-СН_б), 3.04 (д, 1H, J = 10.8 Гц, 3-СН_а), 2.59-2.49 (м, 3H, 1-СН₂, 8-СН_б), 2.30 (с, 3H, Ме), 2.28 (с, 3H, Ме), 2.17 (т, J = 9.5 Гц, 1H, 8-СН_а). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 153.1, 144.2, 93.0, 89.6, 64.8, 63.1, 62.7, 62.0, 58.9, 58.4, 57.4, 54.7, 54.1, 46.3, 42.1, 41.4, 40.9. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₂H₂₀N₅O₅⁺ [M+H]⁺ 314.1462, найдено 314.1459.

4-(2,7-диметил-5а,8b-динитро-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5-ил)морфолин (3k):



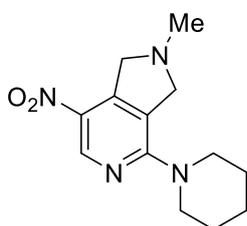
Соединение **3k** получено по методике **ОМ-2а**, желтый порошок, выход 12%, температура плавления 131-132°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 4.95 (с, 1H, 3а-СН), 4.10 (д, J = 11.6 Гц, 1H, 8а-СН), 3.72-3.61 (м, 4H, 2NCH₂CH₂O), 3.48-3.38 (м, 2H, 2NCH₂CH₂O), 3.28-3.21 (м, 2H, 2NCH₂CH₂O), 3.11-3.04 (м, 1H, 3-СН_б), 2.95-2.85 (м, 3H, 1-СН₂, 3-СН_а), 2.67 (д, J = 11.7 Гц, 1H, 8-СН_б), 2.35-2.24 (м, 9H, 2Me, 6-СН₂, 8-СН_а). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 149.7, 92.4, 90.2, 66.3, 65.5, 63.8, 62.2, 58.4, 58.3, 48.9, 46.6, 41.6, 41.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₅H₂₅N₆O₅⁺ [M+H]⁺ 369.1881, найдено 369.1871.

4-(2-метил-7-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)морфолин (4k):



Соединение **4k** получено по методике **ОМ-2а**, оранжевый порошок, выход 61%, температура плавления 178-179°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 8.93 (с, 1H, Н-6), 4.30 (с, 2H, СН₂), 4.03 (с, 2H, СН₂), 3.88-3.81 (м, 4H, 2NCH₂CH₂O), 3.76-3.70 (м, 4H, 2NCH₂CH₂O), 2.63 (с, 3H, Ме). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 157.1, 149.0, 144.9, 131.0, 120.1, 66.9, 61.0, 47.1, 41.9. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₂H₁₇N₄O₃⁺ [M+H]⁺ 265.1295, найдено 265.1300.

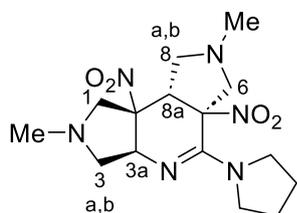
2-метил-7-нитро-4-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин (4l):



Соединение **4l** получено по методике **ОМ-2а**, красный порошок, выход 27%, температура плавления 98-99°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 8.91 (с, 1H, Н-6), 4.31 (с, 2H, СН₂), 4.01 (с, 2H, СН₂), 3.69-3.61 (м, 4H,

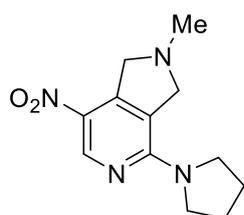
2NCH₂CH₂CH₂), 2.61 (с, 3H, Me), 1.77-1.56 (м, 4H, 2NCH₂CH₂CH₂), 1.44–1.16 (м, 2H, NCH₂CH₂CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.7, 149.2, 146.0, 119.9, 62.0, 61.8, 48.6, 42.6, 30.4, 27.0, 25.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₁₉N₄O₂⁺ [M+H]⁺ 263.1503, найдено 263.1504.

2,7-диметил-5а,8b-динитро-5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3m):



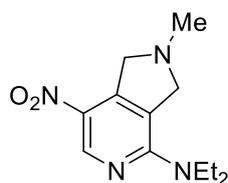
Соединение **3m** получено по методике **ОМ-2а**, красный порошок, выход 13%, температура плавления 182-183°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.94 (д, J = 4.0 Гц, 1H, 3a-CH), 4.19 (д, J = 11.7 Гц, 1H, 8a-CH), 3.64 (т, J = 9.3 Гц, 1H, 3-CH_b), 3.45-3.28 (м, 5H, 2NCH₂CH₂, 3-CH_a), 3.05 (с, 2H, 1-CH₂), 2.91 (т, J = 8.4 Гц, 1H, 8-CH_b), 2.65-2.25 (м, 9H, 6-CH₂, 2Me, 8-CH_a), 1.90-1.82 (м, 4H, 2NCH₂CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 147.4, 92.8, 90.6, 65.6, 64.7, 62.1, 58.7, 58.1, 48.8, 47.4, 41.7, 41.2, 25.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₂₅N₆O₄⁺ [M+H]⁺ 353.1932, найдено 353.1936.

2-метил-7-нитро-4-(пирролидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин (4m):



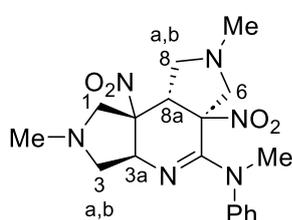
Соединение **4m** получено по методике **ОМ-2а**, оранжевый порошок, выход 38%, температура плавления 212-213°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.88 (с, 1H, H-6), 4.29 (с, 2H, CH₂), 4.22 (с, 2H, CH₂), 3.77-3.71 (м, 4H, 2NCH₂CH₂), 2.58 (с, 3H, Me), 2.05-1.95 (м, 4H, 2NCH₂CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 155.5, 147.3, 145.8, 132.0, 118.1, 61.3, 60.5, 48.4, 41.9, 25.2. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₂H₁₇N₄O₂⁺ [M+H]⁺ 249.1346, найдено 249.1349.

N,N-диэтил-2-метил-7-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин (4n):



Соединение **4n** получено по методике **ОМ-2а**, красный порошок, выход 24%, температура плавления 77-78°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.86 (с, 1H, H-6), 4.30 (с, 2H, CH₂), 4.07 (с, 2H, CH₂), 3.58-3.51 (м, 4H, 2NCH₂CH₃), 2.69 (с, 3H, Me), 1.24-1.16 (м, 6H, 2NCH₂CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 156.2, 147.7, 145.7, 132.0, 116.9, 61.1, 43.9, 42.0, 14.2, 14.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₂H₁₉N₄O₂⁺ [M+H]⁺ 251.1503, найдено 251.1514.

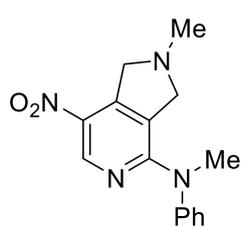
5а,8b-динитро-N,2,7-триметил-N-фенил-1,2,3,3а,5а,6,7,8,8а,8b-декагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин (3o):



Соединение **3o** получено по методике **ОМ-2а**, желтый порошок, выход 4%, температура плавления 180-181°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.37–7.29 (м, 3H, Ph), 7.13–7.11 (м, 2H, Ph), 4.98 (д, J = 4.1 Гц, 1H, 3a-

CH), 4.13 (д, J = 11.9 Гц, 1H, 8a-CH), 3.71 (т, J = 8.7 Гц, 1H, 3-CH_b), 3.50 (д, J = 10.9 Гц, 1H, 3-CH_a), 3.24 (с, 2H, 1-CH₂), 3.16 (с, 3H, NMe), 2.67 (д, J = 9.7 Гц, 1H, 8-CH_b), 2.41 (с, 3H, Me), 2.37-2.27 (м, 2H, 6-CH₂), 2.24 (с, 3H, Me), 2.19-2.15 (м, 1H, 8-CH_a). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 149.7, 143.4, 129.6, 128.4, 92.7, 91.1, 66.0, 63.9, 62.1, 58.8, 58.1, 49.1, 42.2, 41.9, 41.0, 29.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₈H₂₅N₆O₄⁺ [M+H]⁺ 389.1932, найдено 389.1937.

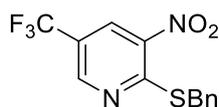
N,2-диметил-7-нитро-N-фенил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин (4o):



Соединение **4o** получено по методике **OM-2a**, красный порошок, выход 9%, температура плавления 143-144°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.06 (с, 1H, Н-6), 7.71–7.33 (м, 3H, Ph), 7.21 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph), 4.23 (с, 2H, CH₂), 3.58 (с, 3H, NMe), 2.89 (с, 2H, CH₂), 2.34 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 156.4, 148.2, 145.3, 145.2, 133.8, 129.6, 127.4, 127.2, 121.8, 61.3, 59.9, 41.8,

41.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₁₇N₄O₂⁺ [M+H]⁺ 285.1346, найдено 285.1346.

2-(бензилтио)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин (5a):

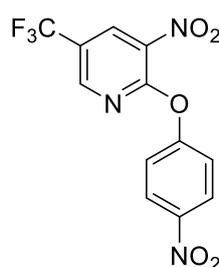


Соединение **5a** получено по методике **OM-1a**, желтый порошок, выход 88%, температура плавления 58-60°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.97 (с, 1H, Н-6), 8.73 (с, 1H, Н-4), 7.46–7.30 (м, 5H, Ph), 4.54 (с, 2H, SCH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 162.1,

149.3, 149.2, 140.8, 136.0, 131.1, 131.1, 129.4, 128.7, 128.5, 127.6, 124.4, 122.5, 122.1, 120.8, 35.8.

HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₁₀F₃N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 315.0418, найдено 315.0410.

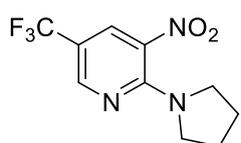
3-нитро-2-(4-нитрофенокси)-5-(трифторметил)пиридин (5b):



Соединение **5b** получено по методике **OM-1c**, белый порошок, выход 79%, температура плавления 96-98°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.69 (с, 1H, Н-6), 8.62 (с, 1H, Н-4), 8.39 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar). ¹³C

ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 156.6, 148.8, 145.8, 133.7, 125.6, 123.9, 123.4, 122.9, 122.6, 120.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₂H₇F₃N₃O₄⁺ [M+H]⁺ 330.0330, найдено 330.0332.

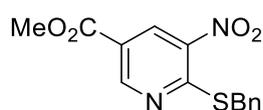
3-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин (5c):



Соединение **5c** получено по методике **OM-1b**, желтый порошок, выход 95%, температура плавления 65-67°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.55 (с, 1H, Н-6), 8.31 (с, 1H, Н-4), 3.47 (уш.с, 4H, 2NCH₂CH₂), 2.04 (т, J = 6.6 Гц, 4H, 2NCH₂CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 151.0, 148.6, 148.5, 132.5, 132.4,

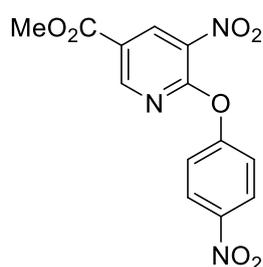
130.1, 125.4, 121.7, 114.0, 113.5, 49.8, 25.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₀H₁₁F₃N₃O₂⁺ [M+H]⁺ 262.0797, найдено 262.0798.

Метил 6-(бензилтио)-5-нитроникотинат (5d):



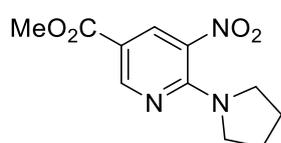
Соединение **5d** получено по методике **OM-1a**, желтый порошок, выход 95%, температура плавления 103-105°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.25 (с, 1H, H-6), 8.01 (с, 1H, H-4), 7.44-7.28 (м, 5H, Ph), 4.53 (с 2H, SCH_2), 4.00 (с, 3H, Me). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 162.3, 153.2, 141.1, 136.2, 134.4, 129.4, 128.6, 127.5, 121.8, 52.9, 35.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.0590, найдено 305.0591.

Метил 5-нитро-6-(4-нитрофенокси)-никотинат (5e):



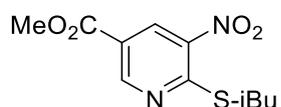
Соединение **5e** получено по методике **OM-1c**, белый порошок, выход 93%, температура плавления 128-130°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.97 (с, 1H, H-6), 8.93 (с, 1H, H-4), 8.36 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.39 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 4.00 (с, 3H, Me). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 163.2, 156.8, 152.9, 145.6, 136.9, 134.0, 125.9, 122.8, 122.6, 53.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_7^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.0503, найдено 320.0513.

Метил 5-нитро-6-(пирролидин-1-ил)-никотинат (5f):



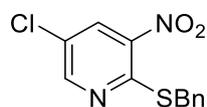
Соединение **5f** получено по методике **OM-1b**, желтый порошок, выход 92%, температура плавления 87-89°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.88 (с, 1H, H-6), 8.62 (с, 1H, H-4), 3.91 (с, 3H, Me), 3.48 (уш.с, 4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 2.01 (уш.с, 4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 164.9, 153.1, 151.3, 136.1, 130.7, 113.6, 52.1, 49.8, 25.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.0978, найдено 252.0986.

Метил 6-(изобутилтио)-5-нитроникотинат (5g):



Соединение **5g** получено по методике **OM-1a**, желтый порошок, выход 85%, температура плавления 64-66°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 9.20 (с, 1H, H-6), 8.98 (с, 1H, H-4), 3.99 (с, 3H, Me), 3.19 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H, SCH_2 (i-Bu)), 2.04-1.94 (м, 1H, CH (i-Bu)), 1.08 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H, 2CH_3 (i-Bu)). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 164.1, 163.2, 153.1, 141.6, 134.3, 121.2, 52.8, 39.4, 27.9, 22.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.0751, найдено 271.0747.

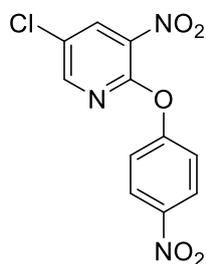
2-(бензилтио)-3-нитро-5-хлорпиридин (5h):



Соединение **5h** получено по методике **OM-1a**, желтый порошок, выход 77%, температура плавления 64-66°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.70 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-6), 8.51 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-4), 7.26-7.45 (м, 5H, Ph), 4.48 (с, 2H, SCH_2). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75

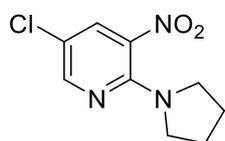
МГц, CDCl₃): δ 155.9, 151.9, 141.3, 136.4, 133.1, 129.3, 128.6, 127.5, 127.0, 35.5. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₂H₁₀ClN₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 281.0143, найдено 281.0146.

3-нитро-2-(4-нитрофенокси)-5-хлорпиридин (**5i**):



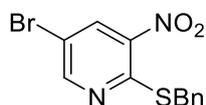
Соединение **5i** получено по методике **OM-1c**, белый порошок, выход 81%, температура плавления 110-112°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 8.44 (д, J = 2.1 Гц, 1H, H-6), 8.37-8.33 (м, 3H, H-4, Ar), 7.37 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 157.2, 153.0, 150.2, 145.4, 135.4, 134.3, 126.9, 125.6, 122.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₁H₇ClN₃O₅⁺ [M+H]⁺ 317.9882, найдено 317.9888.

3-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-5-хлорпиридин (**5j**):



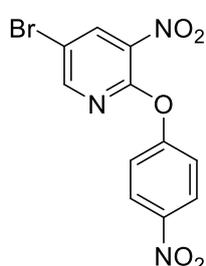
Соединение **5j** получено по методике **OM-1b**, желтый порошок, выход 91%, температура плавления 73-75°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 8.29 (д, J = 2.4 Гц, 1H, H-6), 8.09 (д, J = 2.4 Гц, 1H, H-4), 3.40 (т, J = 6.6 Гц, 4H, 2NCH₂CH₂), 2.05-1.97 (м, 4H, 2NCH₂CH₂). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 150.5, 148.8, 133.8, 130.8, 117.0, 49.7, 25.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₉H₁₁ClN₃O₂⁺ [M+H]⁺ 228.0534, найдено 228.0534.

2-(бензилтио)-5-бром-3-нитропиридин (**5k**):



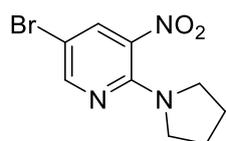
Соединение **5k** получено по методике **OM-1a**, желтый порошок, выход 68%, температура плавления 33-35°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 8.70 (д, J = 2.1 Гц, 1H, H-6), 8.56 (д, J = 2.1 Гц, 1H, H-4), 7.37-7.29 (м, 5H, Ph), 4.38 (с, 2H, SCH₂). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 156.4, 154.0, 142.0, 136.4, 135.8, 129.4, 128.6, 127.5, 114.4, 35.5. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₂H₁₀BrN₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 324.9639, найдено 324.9641.

5-бром-3-нитро-2-(4-нитрофенокси)-пиридин (**5l**):



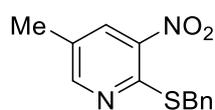
Соединение **5l** получено по методике **OM-1c**, белый порошок, выход 74%, температура плавления 118-120°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 8.63 (д, J = 2.1 Гц, 1H, H-6), 8.48 (д, J = 2.1 Гц, 1H, H-4), 8.27 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar). **¹³C ЯМР** (75 МГц, CDCl₃): δ 157.2, 153.5, 152.4, 145.4, 138.1, 125.6, 122.2, 113.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₁H₇BrN₃O₅⁺ [M+H]⁺ 361.9379, найдено 361.9383.

5-бром-3-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-пиридин (5m):



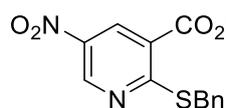
Соединение **5m** получено по методике **ОМ-1b**, желтый порошок, выход 86%, температура плавления 67-69°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.27 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-6), 8.13 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-4), 3.31 (т, $J = 6.6$ Гц, 4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 1.92 (дд, $J_1 = 12.3$ Гц, $J_2 = 6.6$ Гц, 4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 152.5, 149.0, 136.4, 103.5, 49.7, 25.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.0029, найдено 272.0026.

2-(бензилтио)-5-метил-3-нитропиридин (5n):



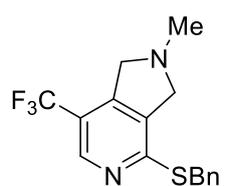
Соединение **5n** получено по методике **ОМ-1a**, желтый порошок, выход 58%, температура плавления 83-85°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.58(с, 1H, H-6), 8.32 (с, 1H, H-4), 7.45-7.29 (м, 5H, Ph), 4.48 (с, 2H, SCH_2), 2.43 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 153.8, 141.4, 137.1, 133.8, 129.4, 129.2, 128.5, 127.4, 127.2, 35.2, 17.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.0692, найдено 261.0687.

Метил 2-(бензилтио)-5-нитроникотинат (5o):



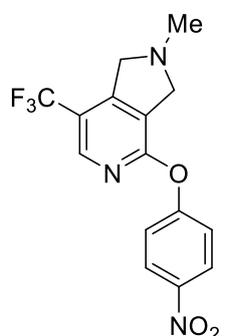
Соединение **5o** получено по методике **ОМ-1a**, желтый порошок, выход 98%, температура плавления 103-105°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.30(с, 1H, H-6), 8.88 (с, 1H, H-4), 7.37-7.16 (м, 5H, Ph), 4.44 (с, 2H, SCH_2), 3.91 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.6, 163.9, 146.5, 140.2, 136.5, 133.5, 129.4, 128.6, 127.4, 122.1, 53.0, 35.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.0590, найдено 305.0591.

4-(бензилтио)-2-метил-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин (5a):



Соединение **5a** получено по методике **ОМ-2a**, желтый порошок, выход 59%, температура плавления 56-58°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.57 (с, 1H, H-6), 7.45-7.29 (м, 5H, Ph), 4.56 (с, 2H, SCH_2), 4.08 (с, 2H, CH_2), 3.85 (с, 2H, CH_2), 2.61 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 157.0, 147.1, 144.6, 144.5, 144.5, 144.4, 137.6, 134.3, 129.5, 129.1, 128.6, 127.3, 125.9, 122.2, 118.6, 118.3, 117.8, 117.4, 117.0, 59.7, 58.1, 42.0, 33.6. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.0981, найдено 325.0984.

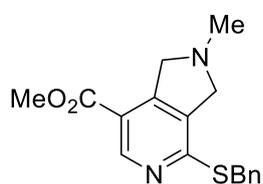
2-метил-4-(4-нитрофенокси)-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин (6b):



Соединение **6b** получено по методике **ОМ-2a**, белый порошок, выход 73%, температура плавления 91-93°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.33 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 8.28 (с, 1H, H-6), 7.34 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 4.17 (с, 2H, CH_2), 4.09

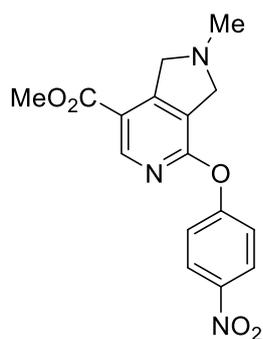
(с, 2H, CH₂), 2.68 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 159.0, 158.1, 153.0, 144.7, 143.8, 143.7, 143.6, 125.5, 125.2, 121.8, 59.9, 57.0, 41.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₁₃F₃N₃O₃⁺ [M+H]⁺ 340.0904, найдено 340.0902.

метил 4-(бензилтио)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбоксилат (6d):



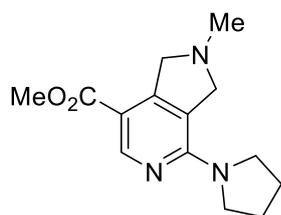
Соединение **6d** получено по методике **ОМ-2а**, желтый порошок, выход 64%, температура плавления 93-95°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.92 (с, 1H, H-6), 7.42-7.21 (м, 5H, Ph), 4.56 (с, 2H, SCH₂), 4.24 (с, 2H, CH₂), 3.91 (с, 3H, CO₂Me), 3.83 (с, 2H, CH₂), 2.59 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 166.0, 157.2, 151.0, 149.6, 137.7, 133.8, 129.1, 128.5, 127.3, 117.5, 61.8, 58.2, 45.4, 42.2, 33.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₇H₁₉N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 315.1162, найдено 315.1172.

метил 2-метил-4-(4-нитрофенокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбоксилат (6e):



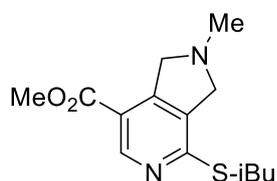
Соединение **6e** получено по методике **ОМ-2а**, белый порошок, выход 40%, температура плавления 101-103°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.65 (с, 1H, H-6), 8.29 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 4.33 (с, 2H, CH₂), 4.05 (с, 2H, CH₂), 3.92 (с, 3H, CO₂Me), 2.66 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 165.1, 159.2, 158.3, 156.9, 149.2, 144.6, 125.5, 124.5, 121.6, 118.4, 61.9, 57.0, 52.2, 42.1, 29.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₆H₁₆N₃O₅⁺ [M+H]⁺ 330.1084, найдено 330.1079.

метил 2-метил-4-(пирролидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбоксилат (6f):



Соединение **6f** получено по методике **ОМ-2а**, белый порошок, выход 32%, температура плавления 98-100°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.62 (с, 1H, H-6), 4.15 (д, J = 3.6 Гц, 4H, 2CH₂), 3.82 (с, 3H, CO₂Me), 3.65 (т, J = 6.6 Гц, 4H, 2NCH₂CH₂), 2.59 (с, 3H, Me), 1.94 (т, J = 6.6 Гц, 4H, 2NCH₂CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 166.6, 155.5, 152.6, 150.4, 117.8, 110.1, 61.4, 60.6, 51.3, 48.1, 42.3, 25.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₄H₂₀N₃O₂⁺ [M+H]⁺ 262.1550, найдено 262.1556.

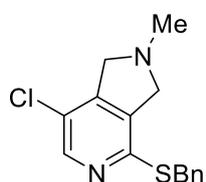
метил 4-(изобутилтио)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-карбоксилат (6g):



Соединение **6g** получено по методике **ОМ-2а**, желтое масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.87 (с, 1H, H-6), 4.24 (с, 2H, CH₂), 3.90 (с, 3H, CO₂Me), 3.86 (с, 2H, CH₂), 3.20 (д, J = 6,6 Гц, 2H, SCH₂), 2.61 (с, 3H, Me), 2.00-1.89

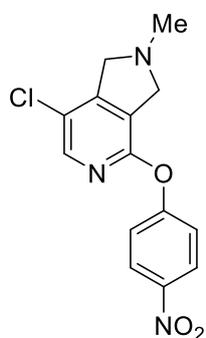
(м, 1H, CH (i-Bu)), 1.40 (д, J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃ (i-Bu)). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 166.0, 150.5, 149.6, 141.7, 117.0, 112.1, 61.8, 58.3, 51.9, 51.6, 42.2, 37.9, 37.7, 37.2, 28.7, 28.6, 21.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₄H₂₁N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 281.1318, найдено 281.1316.

4-(бензилтио)-2-метил-7-хлоро-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин (6h):



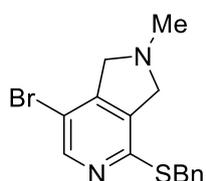
Соединение **6h** получено по методике **ОМ-2а**, серый порошок, выход 45%, температура плавления 70-72°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.29 (с, 1H, Н-6), 7.41-7.22 (м, 5H, Ph), 4.49 (с, 2H, SCH₂), 3.99 (с, 2H, CH₂), 3.88 (с, 2H, CH₂), 2.59 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 150.2, 147.5, 146.4, 137.9, 134.9, 129.0, 128.4, 127.1, 123.0, 59.9, 59.2, 42.1, 33.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₁₆ClN₂S⁺ [M+H]⁺ 291.0717, найдено 291.0718.

2-метил-4-(4-нитрофенокси)-7-хлоро-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин (6i):



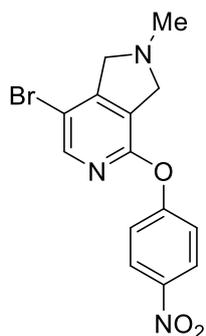
Соединение **6i** получено по методике **ОМ-2а**, серый порошок, выход 37%, температура плавления 119-121°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.29 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 8.00 (с, 1H, Н-6), 7.26 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 4.07 (с, 4H, 2CH₂), 2.65 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 159.0, 155.0, 152.8, 144.6, 144.1, 125.9, 125.5, 122.6, 120.7, 60.0, 58.1, 42.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₄H₁₃ClN₃O₅⁺ [M+H]⁺ 306.0639, найдено 306.0639.

4-(бензилтио)-7-бromo-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин (6k):



Соединение **6k** получено по методике **ОМ-2а**, желтое масло, выход 47%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.35 (с, 1H, Н-6), 7.32-7.17 (м, 5H, Ph), 4.41 (с, 2H, SCH₂), 4.05 (с, 2H, CH₂), 4.00 (с, 2H, CH₂), 2.63 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 151.0, 149.4, 148.7, 137.9, 134.8, 129.3, 129.0, 128.5, 127.2, 111.5, 61.5, 59.4, 42.2, 33.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₁₆BrN₂S⁺ [M+H]⁺ 335.0206, найдено 335.0212.

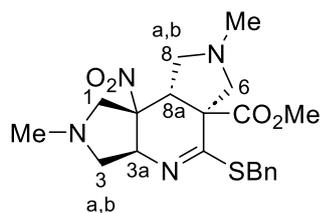
7-бromo-2-метил-4-(4-нитрофенокси)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин (6l):



Соединение **6l** получено по методике **ОМ-2а**, серый порошок, выход 37%, температура плавления 108-110°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.28 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 8.10 (с, 1H, Н-6), 7.26 (д, J = 9.0 Гц, 2H, Ar), 4.14 (с, 2H, CH₂), 4.07 (с, 2H, CH₂), 2.67 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 158.9, 155.8, 154.5, 147.1, 144.3, 125.6, 120.9, 110.6, 61.7, 58.3, 42.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₄H₁₃BrN₃O₅⁺ [M+H]⁺ 350.0134, найдено 350.0128.

Метил

(3aR,5aR,8aS,8bR)-5-(бензилтио)-2,7-диметил-8b-нитро-2,3,3a,6,7,8,8a,8b-октагидропирроло[3,4-b:3',4'-d]пиридин-5a(1H)-карбоксилат (6o):



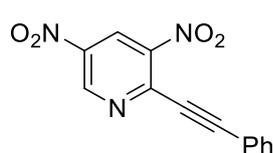
Соединение **6l** получено по методике **OM-2a**, желтое масло, выход 37%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.35-7.21 (м, 5H, Ph), 4.94 (дд, J₁ = 5.2 Гц, J₂ = 2.2 Гц, 1H, 3a-CH), 4.24 (д, J = 13.8 Гц, 1H, 8a-CH), 4.12 (д, J = 13.8 Гц, 1H, 3-CH_B), 3.77 (с, 3H, CO₂Me), 3.68 (с, 2H, SCH₂), 3.39-3.32 (м, 2H, 6-CH₂), 2.99 (д, J = 11.0 Гц, 1H, 3-CH_A), 2.74 (т, J = 8.6 Гц, 1H, 8-CH_B), 2.52 (с, 2H, 1-CH₂), 2.28 (с, 3H, Me), 2.27 (с, 3H, Me), 2.25-2.19 (м, 1H, 8-CH_A). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 170.9, 160.2, 137.4, 129.4, 129.0, 128.4, 127.1, 94.2, 66.0, 62.6, 62.5, 60.3, 58.8, 58.5, 53.2, 43.3, 41.5, 41.3, 34.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₀H₂₇N₄O₄S⁺ [M+H]⁺ 419.1747, найдено 419.1747.

4.2.2 Реакции 6-R-изоксазоло[4,3-b]пиридинов с нуклеофилами

Методика проведения реакции кросс-сочетания хлоридов с ацетиленами **OM-3**:

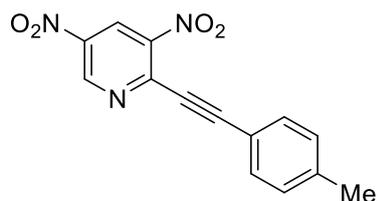
Смесь хлорида нитропиридина (5 ммоль), PdCl₂(Ph₃P)₂ (0.17 г, 5 мол-%) и Et₃N (1.01 г, 10 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (20 мл). К полученной суспензии в токе аргона добавляли соответствующий ацетилен (5,5 ммоль) и CuI (0.02 г, 2,5 мол-%). Реакционную смесь выдерживали в атмосфере аргона при 40°C в течение 1-3 часов (контроль реакции по ТСХ). Растворитель упаривали на ротонном испарителе при пониженном давлении. Сырой остаток подвергали очистке колоночной хроматографией (элюент CHCl₃).

3,5-динитро-2-(фенилэтинил)пиридин (7aa):



Соединение **7aa** получено по методике **OM-3**, оранжевый порошок, выход 72%, температура плавления 183-185°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.63 (с, 1H, H-6), 9.17 (с, 1H, H-4), 7.75 (д, J = 7.2 Гц, 2H, Ph), 7.45-7.45 (м, 3H, Ph). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 148.3, 146.2, 142.3, 132.4, 131.3, 129.2, 128.7, 119.9, 100.9, 85.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₈N₃O₄⁺ [M+H]⁺ 270.0509, найдено 270.0514.

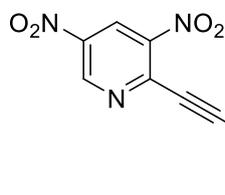
3,5-динитро-2-[(4-метилфенил)этинил]пиридин (7ab):



Соединение **7ab** получено по методике **OM-3**, оранжевый порошок, выход 63%, температура плавления 203-205°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.63 (д, J = 2.2 Гц, 1H, H-6), 9.18 (д, J = 2.2 Гц, 1H, H-4), 7.66 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, J = 3.4 Гц, 2H, Ar), 2.46

(с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 148.3, 146.0, 142.1, 141.7, 139.8, 132.4, 129.8, 128.6, 116.8, 101.6, 84.9, 21.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0666, найдено 284.0669.

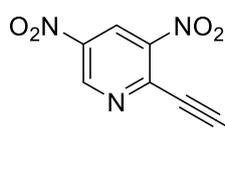
3,5-динитро-2-[(4-фторфенил)этинил]пиридин (7ac):



Соединение **7ac** получено по методике **ОМ-3**, оранжевый порошок, выход 61%, температура плавления 170-172°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.65 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-6), 9.21 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-4), 7.78 (дд, $J_1 = 7.9$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, 2H, Ar), 7.40 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 165.1, 161.8, 148.4, 147.2, 146.1, 142.3, 139.6, 135.2, 135.1, 130.6, 130.5, 128.7, 116.8, 116.6, 115.9, 99.8, 84.9. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.0415, найдено 288.0417.

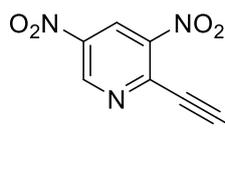
3,5-динитро-2-(циклопропилэтинил)пиридин (7ad):



Соединение **7ad** получено по методике **ОМ-3**, оранжевый порошок, выход 84%, температура плавления 128-130 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.53 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-6), 9.08 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-4), 1.68 (дт, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 6.6$ Гц, 1H), 1.18-1.09 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 148.0, 141.7, 128.4, 109.5, 72.1, 9.9, 0.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.0509, найдено 234.0517.

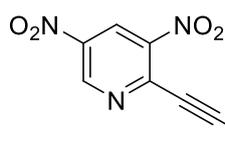
3,5-динитро-2-(циклопентилэтинил)пиридин (7ae):



Соединение **7ae** получено по методике **ОМ-3**, оранжевое масло, выход 32%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.56 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-6), 9.08 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-4), 2.63 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, Alk), 1.74 (п, $J = 7.0$ Гц, 2H, Alk), 1.55-1.25 (м, 4H, Alk), 1.06-0.78 (м, 3H, Alk).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 147.8, 142.2, 141.5, 128.3, 127.9, 112.6, 108.8, 31.1, 27.5, 22.2, 20.3, 14.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.0979, найдено 264.0970.

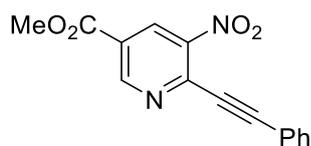
2-(Гепт-1-ин-1-ил)-3,5-динитропиридин (7af):



Соединение **7af** получено по методике **ОМ-3**, оранжевое масло, выход 35%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.56 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-6), 9.08 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-4), 2.63 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, Alk), 1.74 (п, $J = 7.0$ Гц, 2H, Alk), 1.55-1.25 (м, 4H, Alk), 1.06-0.78 (м, 3H, Alk).

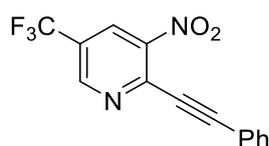
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 147.8, 142.2, 141.5, 128.3, 127.9, 112.6, 108.8, 31.1, 27.5, 22.2, 20.3, 14.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.0979, найдено 264.0970.

метил 5-нитро-6-(фенилэтинил)никотинат (7ba):



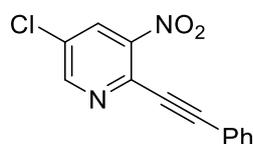
Соединение **7ba** получено по методике **ОМ-3**, оранжевый порошок, выход 76%, температура плавления 117-119 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.39 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H, Н-6), 8.95 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H, Н-4), 7.74-7.71 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 7.52-7.42 (м, 3H, Ph.), 4.05 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 163.5, 153.9, 146.5, 140.5, 133.5, 133.0, 130.7, 128.7, 125.0, 121.0, 101.4, 85.4, 53.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.0713, найдено 283.0721.

3-нитро-5-(трифторметил)-2-(фенилэтинил)пиридин (7ca):



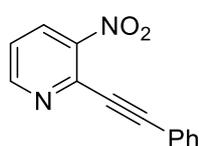
Соединение **7ca** получено по методике **ОМ-3**, желтый порошок, выход 42%, температура плавления 124-126°С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.09 (с, 1H, Н-6), 8.65 (с, 1H, Н-4), 7.73 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, Ph), 7.47 (м, 3H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 150.1, 146.1, 140.6, 133.0, 130.9, 130.3, 128.8, 125.7, 125.5, 123.3, 121.1, 120.8, 101.4, 84.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.0532, найдено 293.0542.

3-нитро-2-(фенилэтинил)-4-хлорпиридин (7da):



Соединение **7da** получено по методике **ОМ-3**, бежевый порошок, выход 40%, температура плавления 103-105 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.81 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, Н-6), 8.41 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, Н-4), 7.70 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, Ph), 7.48-7.41 (м, 3H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 152.7, 135.5, 132.8, 132.3, 130.9, 130.4, 128.7, 121.3, 99.3, 84.5. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0269, найдено 259.0259.

3-нитро-2-(фенилэтинил)пиридин (7ea):



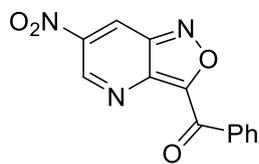
Соединение **7ea** получено по методике **ОМ-3**, бежевый порошок, выход 82%, температура плавления 103-105 °С. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [114].

Общая методика проведения реакции циклоизомеризации 3-нитро-2-этинилпиридинов **ОМ-4**:

Монохлорид иода (0.02 г, 0.12 ммоль) добавляли к раствору соответствующего пиридоацетилену (4 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). Реакционную смесь выдерживали при кипячении в течение 4-8 часов (контроль реакции по ТСХ). Растворитель упаривали на роторном

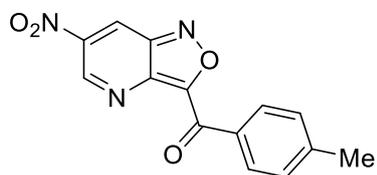
испарителе при пониженном давлении. Сырой остаток подвергли очистке колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2).

(6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(фенил)метанон (8aa):



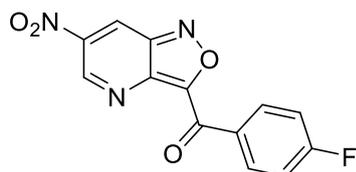
Соединение **8aa** получено по методике **ОМ-4**, оранжевый порошок, выход 85%, температура плавления 135-137°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.55 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-7), 8.23 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph) 9.08 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-5), 7.77 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.63 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 181.1, 163.0, 150.4, 149.6, 144.7, 135.9, 135.7, 134.9, 131.2, 129.7, 122.7. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0509, найдено 270.0508.

(4-метилфенил)(6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)метанон (8ab):



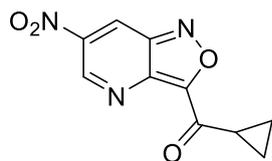
Соединение **8ab** получено по методике **ОМ-4**, оранжевый порошок, выход 87%, температура плавления 158-160°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.53 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-7), 9.07 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-5), 8.14 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.43 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 2.52 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 180.0, 162.8, 149.7, 148.8, 146.5, 144.0, 134.1, 132.8, 130.8, 129.9, 122.1, 22.1. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0666, найдено 284.0669.

(6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-фторфенил)метанон (8ac):



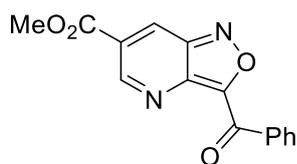
Соединение **8ac** получено по методике **ОМ-4**, оранжевый порошок, выход 87%, температура плавления 115-117°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.55 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-7), 9.09 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-5), 8.32 (дд, $J = 8.8, 5.3$ Гц, 2H, Ar), 7.33 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 178.8, 168.7, 165.3, 162.3, 149.8, 149.1, 144.2, 134.3, 133.5, 131.8, 122.1, 116.7, 116.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.0415, найдено 288.0411.

(6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(циклопропил)метанон (8ad):



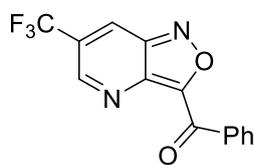
Соединение **8ad** получено по методике **ОМ-4**, оранжевый порошок, выход 74%, температура плавления 118-120 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.54 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-7), 9.06 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-5), 3.51-3.43 (м, 1H, Alk), 1.56-1.53 (м, 2H, Alk), 1.37-1.32 (м, 2H, Alk). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 188.0, 161.4, 150.0, 148.9, 133.4, 122.3, 20.3, 14.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.0509, найдено 234.0521.

метил 3-бензоилизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (**8ba**):



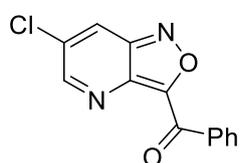
Соединение **8ba** получено по методике **ОМ-4**, желтый порошок, выход 64%, температура плавления 114-116°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.36 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H, H-7), 8.85(д, $J = 1,7$ Гц, 1H, H-5), 8.25 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph), 7.74 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.61 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph), 4.07 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 180.8, 165.8, 164.2, 161.4, 155.0, 150.8, 135.7, 134.6, 134.5, 130.6, 128.9, 127.8, 127.6, 53.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.0713, найдено 283.0709.

Фенил(6-(трифторметил)изоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)метанон (**8ca**):



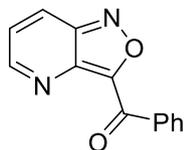
Соединение **8ca** получено по методике **ОМ-4**, желтый порошок, выход 73%, температура плавления 117-119°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.98 (с, 1H, H-7), 8.52 (с, 1H, H-5), 8.24 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph), 7.75 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.62(т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 180.8, 161.9, 151.1, 151.1, 149.7, 135.6, 134.8, 134.1, 130.6, 130.0, 129.1, 128.7, 128.4, 126.1, 123.6, 123.5, 123.5, 123.4, 123.4, 121.4, 119.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.0532, найдено 293.0533.

(6-хлоризоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(фенил)метанон (**8da**):



Соединение **8da** получено по методике **ОМ-4**, бежевый порошок, выход 60%, температура плавления 120-122°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.71 (с, 1H, H-7), 8.23 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 8.14 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H, H-5), 7.74 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.61 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 180.9, 161.1, 155.5, 151.5, 135.7, 134.7, 133.8, 131.9, 130.6, 130.4, 129.0, 128.5, 121.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0269, найдено 259.0276.

(изоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенилметанон (**8ea**):



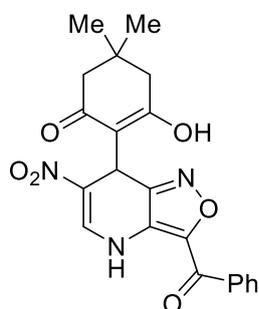
Соединение **8ea** получено по методике **ОМ-4**, бежевый порошок, выход 92%, температура плавления 95-96°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствует литературным данным [114].

Методика проведения реакции присоединения нуклеофилов **ОМ-5a**:

Соответствующий нуклеофил (1 ммоль) добавляли к раствору высокоэлектрофильного азолазина (1 ммоль) в MeCN (8 мл). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель упаривали на

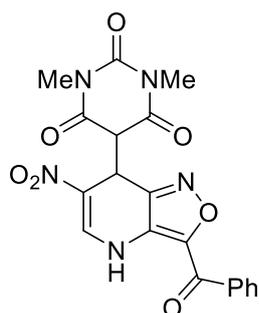
ротормом испарителе при пониженном давлении. Полученный остаток промывали гексаном и сушили на воздухе.

2-(3-бензоил-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (9a):



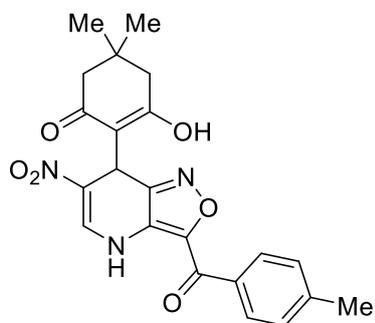
Соединение **9a** получено по методике **OM-5a**, желтый порошок, выход 79%, температура плавления 244-246°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.56 (д, $J = 6.0$ Гц, NH), 8.14 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph), 8.02 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, H-7), 7.75 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.64 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 5.75 (с, 1H, H-5), 2.25 (уш.с, 4H, 2CH₂), 0.93 (с, 6H, 2Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.8, 157.5, 146.3, 137.6, 137.5, 135.2, 134.2, 129.3, 129.1, 126.8, 50.0, 49.8, 42.6, 31.8, 27.3. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₁H₂₀N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 410.1347, найдено 410.1340.

5-(3-бензоил-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (9b):



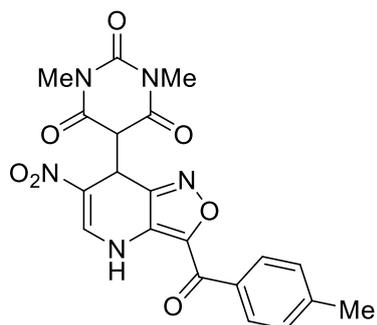
Соединение **9b** получено по методике **OM-5a**, желтый порошок, выход 85%, температура плавления 234-235°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.93 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, NH), 8.13 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H, Ph, H-7), 7.76 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph), 7.64 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 5.52 (уш.с, 1H, H-5), 4.65 (с, 1H, CH), 3.17 (с, 3H, Me), 3.03 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 181.1, 171.8, 169.9, 167.1, 167.0, 166.7, 156.8, 151.6, 140.2, 134.9, 129.9, 129.5, 124.6, 123.6, 52.9, 34.3, 34.2, 28.8, 28.6. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₁₉H₁₆N₅O₇⁺ [M+H]⁺ 426.1044, найдено 426.1037.

5,5-Диметил-2-(3-(4-метилбензоил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)циклогексан-1,3-дион (9c):



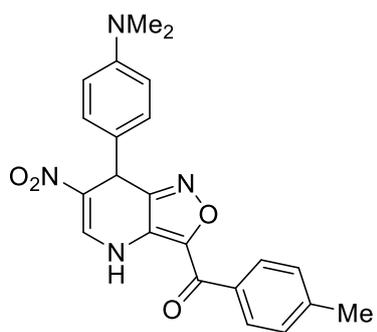
Соединение **9c** получено по методике **OM-5a**, желтый порошок, выход 87%, температура плавления 225-227°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.49 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, NH), 8.13-7.98 (м, 3H, Ar, H-7), 7.45 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 5.75 (с, 1H, H-5), 2.43 (с, 3H, Me (Ar)), 0.93 (с, 6H, 2Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.2, 157.3, 144.9, 132.6, 129.6, 129.4, 31.7, 27.2, 21.3. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₂H₂₂N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 424.1503, найдено 424.1505.

1,3-диметил-5-(3-(4-метилбензоил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (9d):



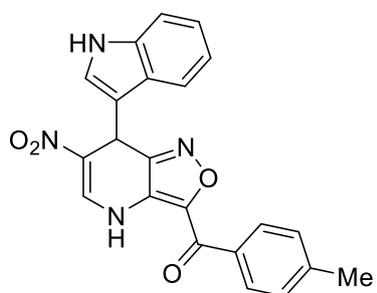
Соединение **9d** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 74%, температура плавления 241-243°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.90 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, NH), 8.14 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H, H-7), 8.06 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.45 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 5.51 (уш.с, 1H, H-5), 4.64 (уш.с, 1H, CH), 3.17 (с, 3H, Me), 3.03 (с, 3H, Me), 2.43 (с, 3H, Me (Ar)). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.1, 166.6, 166.2, 155.1, 151.1, 148.1, 145.3, 139.7, 132.3, 129.7, 129.6, 125.4, 124.1, 52.4, 33.8, 28.3, 28.1, 21.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_7^+$ [M+H] $^+$ 440.1201, найдено 440.1197.

(7-(4-(диметиламино)фенил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(*p*-толил)метанон (9e):



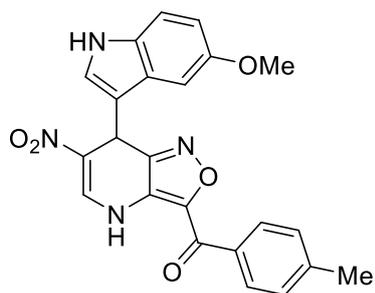
Соединение **9e** получено по методике **ОМ-5а**, оранжевый порошок, выход 76%, температура плавления 237-239°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.68 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, NH), 8.21 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, H-7), 8.04 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 4-NMe₂-Ph), 7.08 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.64 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 4-NMe₂-Ph), 5.62 (с, 1H, H-5), 2.83 (с, 6H, 2Me), 2.40 (с, 3H, Me (Ar)). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.1, 158.8, 149.7, 148.1, 145.0, 137.2, 132.4, 129.6, 129.5, 129.1, 127.7, 127.2, 124.4, 112.5, 40.1, 37.6, 21.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4^+$ [M+H] $^+$ 401.1243, найдено 401.1240.

(7-(1H-индол-3-ил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-метилфенил)метанон (9f):



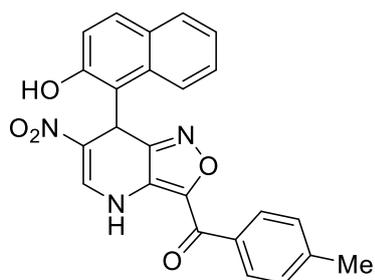
Соединение **9f** получено по методике **ОМ-5а**, оранжевый порошок, выход 93%, температура плавления 221-223°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.07 (с, 1H, NH, Ind), 10.75 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H, NH), 8.23 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H, H-7), 8.05 (с, 2H, Ar), 7.38-6.99 (м, 7H, Ind и Ar), 6.03 (с, 1H, H-5), 2.40 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.1, 156.4, 147.9, 145.0, 136.9, 136.4, 132.4, 129.6, 129.5, 126.7, 125.0, 124.7, 123.6, 123.4, 121.3, 119.0, 118.1, 114.2, 111.8, 66.3, 30.4, 21.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4^+$ [M+H] $^+$ 401.1243, найдено 401.1240.

(7-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-метилфенил)метанон (9g):



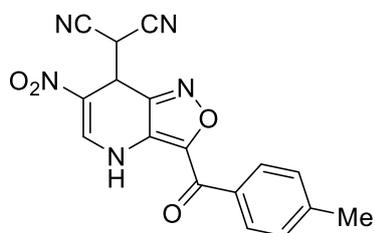
Соединение **9g** получено по методике **ОМ-5а**, оранжевый порошок, выход 72%, температура плавления 181-183°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.91 (с, 1H, NH, Ind), 10.78 (д, J = 1.2 Гц, 1H, NH), 8.23 (д, J = 1.2 Гц, 1H, H-7), 8.06 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.43 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.24 (м, 2H, Ind), 6.92 (с, 1H, Ind), 6.74 (д, J = 9.3 Гц, 1H, Ind), 6.00 (с, 1H, H-5), 3.71 (с, 3H, OMe), 2.41 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.1, 156.4, 153.2, 145.1, 136.8, 132.4, 131.5, 129.6, 129.5, 126.6, 125.4, 124.8, 124.1, 114.1, 112.4, 111.1, 100.2, 66.3, 55.2, 30.4, 21.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₂₃H₁₉N₄O₅⁺ [M+H]⁺ 431.1349, найдено 431.1340.

(7-(2-гидроксинафт-1-ил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-метилфенил)метанон (9h):



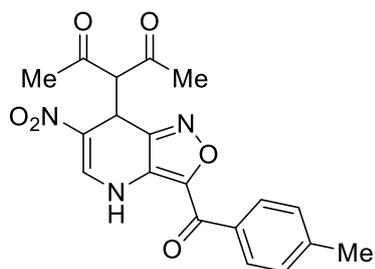
Соединение **9h** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 67%, температура плавления 204-206°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.89 (с, 1H, NH), 8.53 (д, J = 8.9 Гц, 1H, Ar), 8.17 (с, 1H, H-7), 8.06 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.81 (д, J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 7.72 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Ar), 7.58 (т, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.44 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.35 (т, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.00 (д, J = 9.2 Гц, 1H, Ar), 6.62 (с, 1H, H-5), 2.41 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.2, 157.4, 153.2, 153.1, 146.3, 145.0, 137.6, 137.4, 132.9, 132.5, 130.6, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 128.2, 127.8, 126.9, 126.7, 122.9, 122.6, 118.9, 118.3, 118.2, 118.0, 21.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₂₄H₁₈N₃O₅⁺ [M+H]⁺ 428.1240, найдено 428.1237.

2-(3-(4-метилбензоил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)малонитрил (9i):



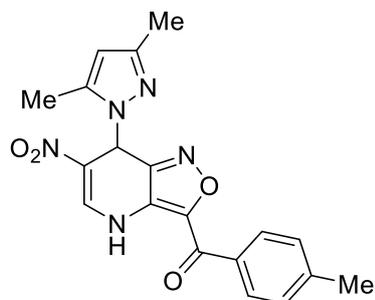
Соединение **9i** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 76%, температура плавления 214-216°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.23 (уш.с, 1H, NH), 8.32 (уш.с, 1H, H-7), 8.12 (д, J = 6.7 Гц, 2H, Ar), 7.49 (д, J = 6.1 Гц, 2H, Ar), 5.67 (уш.с, 1H, H-5), 5.59 (уш.с, 1H, CH), 2.45 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.0, 151.6, 149.5, 145.5, 140.8, 132.1, 129.7, 129.7, 129.5, 125.7, 120.5, 112.2, 112.1, 35.1, 27.9, 21.4. Найдено, %: C, 58.39; H, 3.22; N, 20.07; C₁₇H₁₁N₅O₄, рассчитано, %: C, 58.46; H, 3.17; N, 20.05.

3-(3-(4-метилбензоил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)пентан-2,4-дион (9j):



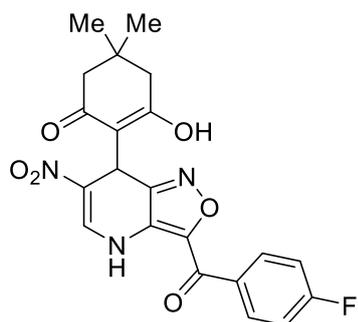
Соединение **9j** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 87%, температура плавления 188-190°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.80 (с, 1H, NH), 8.07 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H, Ar, H-7), 7.45 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 5.30 (с, 1H, H-5), 4.90 (с, 1H, CH), 2.42 (д, $J = 6.4$ Гц, 6H, 2Me), 2.05 (с, 3H, Me (Ar)). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 204.8, 203.2, 180.1, 154.9, 145.2, 139.6, 132.3, 129.7, 129.6, 129.5, 126.3, 124.1, 66.9, 32.1, 32.0, 31.1, 29.6, 21.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 401.1453, найдено 401.1456.

(7-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-нитро-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)(*p*-толил)метанон (9k):



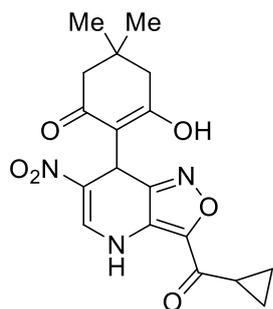
Соединение **9k** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 88%, температура плавления 202-204°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.19 (с, 1H, NH), 8.34 (с, 1H, H-7), 8.07 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.14 (с, 1H, Pyr), 5.82 (с, 1H, H-5), 2.42 (с, 3H, Me (Pyr)), 2.05 (с, 3H, Me, Ar), 1.95 (с, 3H, Me (Pyr)). Найдено, %: C, 58.25; H, 4.22; N, 19.07; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ рассчитано, %: C, 59.18; H, 4.14; N, 19.17.

6-нитро-2-(3-(4-фторбензоил)-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (9l):



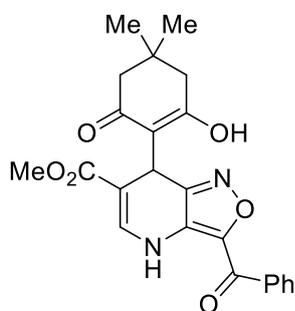
Соединение **9l** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 73%, температура плавления 251-253°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.54 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, NH), 8.23 (дд, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 2H, Ar), 8.01 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, H-7), 7.48 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 5.75 (с, 1H, H-5), 2.24 (уш.с, 4H, 2CH₂), 0.93 (с, 6H, 2Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 179.1, 166.4, 164.4, 157.4, 146.1, 137.3, 132.5, 132.4, 131.8, 126.8, 126.6, 116.3, 116.1, 31.7, 27.5, 27.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.1252, найдено 428.1256.

6-нитро-2-(3-(циклопропанкарбонил)-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (9m):



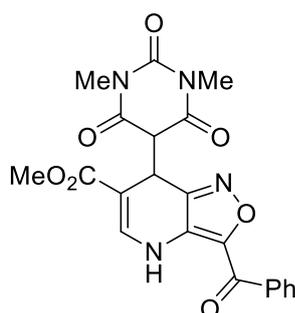
Соединение **9m** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 84%, температура плавления 258-260°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.39 (уш.с, 1H, NH), 7.95 (уш.с, 1H, H-7), 5.71 (уш.с, 1H, H-5), 2.65 (с, 1H, CH, Alk), 2.26(уш.с, 4H, 2CH₂), 1.16 (с, 4H, 2CH₂ (Alk)), 0.92 (с, 6H, 2Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 189.6, 157.6, 146.2, 137.5, 126.1, 122.8, 31.7, 27.6, 18.2, 12.3, 12.0. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₁₈H₂₀N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 374.1346, найдено 374.1341.

метил 3-бензоил-7-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9n):



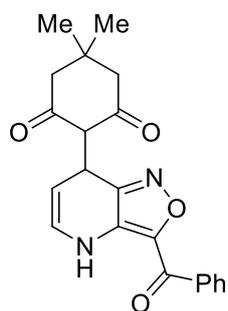
Соединение **9n** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 87%, температура плавления 232-234°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.73 (д, J = 5 Гц, NH), 8.11 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph), 7.70 (т, J = 7.1 Гц, 1H, Ph), 7.61 (т, J = 7.3 Гц, 2H, Ph), 7.33 (д, J = 5 Гц, 1H, H-7), 5.36 (с, 1H, H-5), 3.53 (с, 3H, CO₂Me), 2.16 (уш.с., 4H, 2CH₂), 0.93 (с, 6H, 2Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.4, 166.3, 157.4, 144.5, 136.7, 136.6, 135.6, 133.7, 129.0, 128.8, 128.7, 102.6, 50.7, 40.0, 31.7, 28.3, 27.3, 26.1. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₃H₂₃N₂O₆⁺ [M+H]⁺ 423.1551, найдено 423.1545.

метил 3-бензоил-7-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9o):



Соединение **9o** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 75%, температура плавления 170-172°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.2 (д, J = 5.3 Гц, 1H, NH), 8.12 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph), 7.74 (т, J = 7.0 Гц, 1H, Ph), 7.63 (т, J = 7.3 Гц, 2H, Ph), 7.44 (д, J = 5.4 Гц, 1H, H-7), 5.07 (уш.с, 1H, H-5), 4.43 (с, 1H, CH), 3.63 (с, 3H, CO₂Me), 3.13 (с, 3H, Me), 3.03 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 180.5, 167.8, 166.4, 154.9, 151.4, 138.9, 135.2, 134.0, 129.2, 129.0, 127.2, 99.1, 54.0, 51.3, 33.3, 28.1, 28.0. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₁H₁₉N₄O₇⁺ [M+H]⁺ 439.1248, найдено 439.1242.

2-(3-бензоил-4,7-дигидроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (9p):

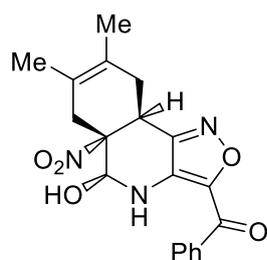


Соединение **9p** получено по методике **ОМ-5а**, желтый порошок, выход 70%, температура плавления 180-182°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.44 (с, 1H, H-7), 8.08 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, Ph), 7.56-7.67 (м, 4H, Ph, H-6), 5.76 (уш.с, 1H, H-5), 4.33 (с, 1H, CH), 2.40-2.02 (м, 4H, 2CH₂), 0.99 (с, 3H, Me), 0.91 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 194.2, 180.0, 169.5, 156.5, 134.4, 133.2, 130.3, 128.9, 128.8, 128.7, 126.8, 124.2, 110.4, 77.0, 49.7, 41.3, 31.9, 28.5, 27.0, 24.6, 19.4. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₁H₂₁N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 365.1496, найдено 365.1494.

Общая методика проведения реакции циклоприсоединения 2,3-диметилбутадиена к 6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридинам **ОМ-6**:

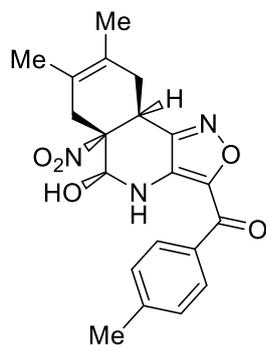
2,3-Диметилбутадиен (0,5 мл, 4,5 ммоль) добавляли к раствору соответствующего изоксазола (0.5 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного окончания реакции (4-8 часов, контроль по ТСХ). После окончания реакции раствор разбавляли гексаном (15 мл), получавшийся осадок фильтровали и сушили на воздухе.

(5-гидрокси-7,8-диметил-5а-нитро-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-*c*]изохинолин-3-ил)(фенил)метанон (11а):



Соединение **11а** получено по методике **ОМ-6**, бежевый порошок, выход 74%, температура плавления 173-175°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.27 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 7.65 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.55 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph), 6.68 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, NH), 5.41 (т, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-5), 4.35 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, H-9a), 3.27 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, OH), 2.45-3.06 (м, 4H, 2CH₂), 1.67 (с, 3H, Me), 1.56 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 181.8, 154.3, 146.7, 135.6, 133.9, 131.5, 129.8, 124.2, 119.6, 89.3, 78.6, 35.1, 30.2, 29.3, 19.0, 18.8. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₁₉H₂₀N₃O₅⁺ [M+H]⁺ 370.1397, найдено 370.1397.

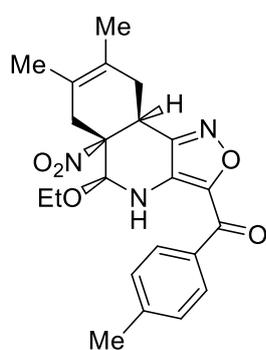
(5-гидрокси-7,8-диметил-5а-нитро-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-с]изохинолин-3-ил)(4-метилфенил)метанон (11b):



Соединение **11b** получено по методике **ОМ-6**, бежевый порошок, выход 80%, температура плавления 148-150°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.20 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.35 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.65 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, NH), 5.39 (т, $J = 3.6$ Гц, 1H, H-5), 4.34 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, H-9a), 3.25 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, OH), 3.06-2.47 (м, 7H, 2CH_2 , Me (Ar)), 1.66 (с, 3H, Me), 1.56 (с, 3H, Me). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 181.4, 154.3, 146.8, 144.9, 133.1, 131.3, 130.0, 124.2, 119.6, 89.4, 78.7, 77.6, 35.1, 30.2, 29.9, 29.3, 21.9, 19.0,

18.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.1553, найдено 384.1548.

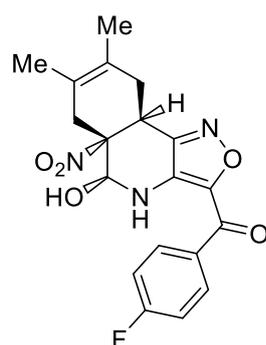
(7,8-диметил-5а-нитро-5-этоксид-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-с]изохинолин-3-ил)(4-метилфенил)метанон (11c):



2,3-Диметилбутадиев (0.5 мл, 4.5 ммоль) добавляли к раствору изоксазола **8ab** (0,5 ммоль) в CHCl_3 (5 мл), стабилизированном этиловым спиртом (1.5%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного окончания реакции (4-8 часов, контроль по ТСХ). После окончания реакции раствор разбавляли гексаном (15 мл), получившийся осадок фильтровали и сушили на воздухе. Бежевый порошок, выход 42%, температура плавления 134-136°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.22 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.35 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 6.78 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, NH), 4.95 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-5), 4.30 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, H-9a), 3.84-3.67 (м, 1H, $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.50-3.32 (м, 1H, $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.07-2.47 (м, 7H, 2CH_2 , Me(Ar)), 1.65 (с, 3H, Me), 1.54 (с, 3H, Me), 1.13 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, Et). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 181.2, 154.6, 146.9, 144.8, 133.2, 131.4, 130.0, 129.6, 124.2, 119.3, 88.9, 84.5,

63.9, 35.2, 30.2, 29.7, 22.0, 19.0, 18.8, 14.7. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.1866, найдено 412.1859.

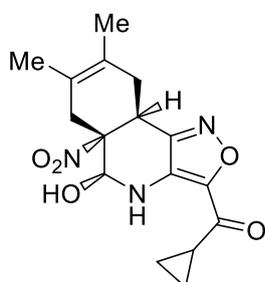
(5-гидрокси-7,8-диметил-5а-нитро-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-с]изохинолин-3-ил)(4-фторфенил)метанон (11d):



Соединение **11d** получено по методике **ОМ-6**, бежевый порошок, выход 73%, температура плавления 177-179°C. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8.34 (дд, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 5.4$ Гц, 2H, Ar), 7.23 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.65 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, NH), 5.41 (т, $J = 3.3$ Гц, 1H, H-5), 4.34 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, H-9a), 3.18 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, OH), 2.91-2.48 (м, 4H, 2CH_2), 1.67 (с, 3H, Me), 1.56 (с, 3H, Me). $^{13}\text{C ЯМР}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 180.0, 167.3, 165.2, 154.3, 146.5, 132.6, 132.6,

132.6, 132.6, 132.0, 131.5, 124.2, 119.6, 116.2, 116.1, 89.3, 78.6, 35.1, 30.2, 29.4, 19.0, 18.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{19}H_{19}FN_3O_5^+$ $[M+H]^+$ 388.1303, найдено 388.1316.

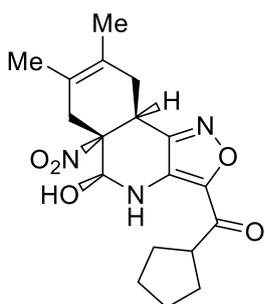
(5-гидрокси-7,8-диметил-5а-нитро-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-с]изохинолин-3-ил)(циклопропил)метанон (11e):



Соединение **11e** получено по методике **ОМ-6**, бежевый порошок, выход 80%, температура плавления 148-150°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.19 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, NH), 5.31 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H-5), 4.30 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, H-9a), 3.67 (с, 1H, OH), 3.00-2.39 (м, 5H, 2CH₂, CH (Alk)), 1.65 (с, 3H, Me), 1.55 (с, 3H, Me), 1.27-1.12 (м, 4H, 2CH₂ (Alk)). **¹³C ЯМР** (75 МГц, $CDCl_3$): δ 191.5, 154.7, 146.8, 127.4, 124.2, 119.5, 89.3, 78.6, 35.1, 30.1, 29.3, 18.9, 18.8,

18.2, 12.4, 12.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{16}H_{24}N_4O_5^+$ $[M+NH_4]^+$ 351.1663, найдено 351.1668.

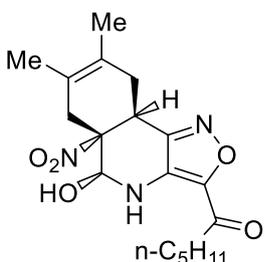
(5-гидрокси-7,8-диметил-5а-нитро-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-с]изохинолин-3-ил)(циклопентил)метанон (11f):



Соединение **11f** получено по методике **ОМ-6**, бежевый порошок, выход 51%, температура плавления 105-107°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.23 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, NH), 5.34 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, H-5), 4.29 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, H-9a), 3.59-3.47 (м, 1H, CH (Alk)), 3.39 (с, 1H, OH), 3.04-2.37 (м, 4H, 2CH₂), 2.08-1.80 (м, 4H, 2CH₂ (Alk)), 1.73-1.60 (м, 7H, Me, 2CH₂(c-Alk)), 1.55 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, $CDCl_3$): δ 194.5, 154.5, 146.2, 128.3, 124.2,

119.5, 89.3, 78.6, 47.9, 35.1, 30.2, 29.3, 29.2, 29.1, 26.4, 26.3, 19.0, 18.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{18}H_{22}N_3O_5^+$ $[M+H]^+$ 360.1568, найдено 360.1565.

1-(5-гидрокси-7,8-диметил-5а-нитро-4,5,5а,6,9,9а-гексагидроизоксазоло[4,3-с]изохинолин-3-ил)гексан-1-он (11g):



Соединение **11g** получено по методике **ОМ-6**, бежевый порошок, выход 35%, температура плавления 96-98°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.24 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, NH), 5.34 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, H-5), 4.29 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H, H-9a), 3.52 (уш.с, 1H, OH), 2.99-2.43 (м, 6H, 2CH₂+CH₂ (n-Alk)), 1.73 (м, 5H, Me+CH₂ (Alk)), 1.55 (с, 3H, Me), 1.42-1.33 (м, 4H, 2CH₂ (Alk)), 0.92 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H, Me (Alk)). **¹³C ЯМР** (75 МГц, $CDCl_3$): δ 192.0, 154.6, 146.4,

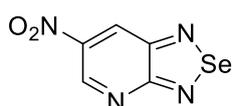
128.1, 124.2, 119.6, 89.4, 78.7, 39.4, 35.1, 31.6, 30.2, 29.4, 23.5, 22.5, 19.0, 18.7, 14.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{18}H_{26}N_3O_5^+$ $[M+H]^+$ 364.1866, найдено 364.1875.

4.2.3 Реакции 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов с нуклеофилами

Общая методика синтеза [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов **ОМ-7**:

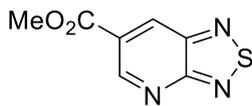
К суспензии диамина **12a-f** (11 ммоль) в смеси EtOH (35 мл) и AcOH (15 мл) добавляли SeO₂ (1.22 г, 11 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин (**13a**):



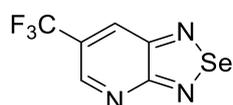
Соединение **13a** получено по методике **ОМ-7**, коричневый порошок, выход 59%, температура плавления 123-124°C. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР соответствуют литературным данным [118].

метил [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (**13b**):



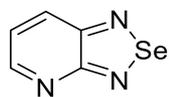
Соединение **13b** получено по методике **ОМ-7**, коричневый порошок, выход 80%, температура плавления 177-178°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9,42 (д, 1H, J = 2,2 Гц, H-7), 3,97 (с, 3H, CO₂Me); 8,79 (д, 1H, J = 2.2 Гц, H-5). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 165.7, 165.2, 155.1, 152.1, 133.7, 125.0, 53.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₇H₆N₃O₂Se⁺ [M+H]⁺ 243.9620, найдено 243.9626.

6-трифторметил-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин (**13c**):



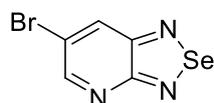
Соединение **13c** получено по методике **ОМ-7**, коричневый порошок, выход 81%, температура плавления 174-176°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.33 (с, 1H, H-7), 8.90 (с, 1H, H-7). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 164.9, 151.0 (д, ³J_{CF} = 2.8 Гц), 150.6, 130.5 (кв, ³J_{CF} = 4.5 Гц), 124.0 (кв, ²J_{CF} = 32.4 Гц), 123.4 (кв, ¹J_{CF} = 273.1 Гц). HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₆H₃F₃N₃O₂Se⁺ [M+H]⁺ 253.9439, найдено 253.9444.

[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин (**13d**):



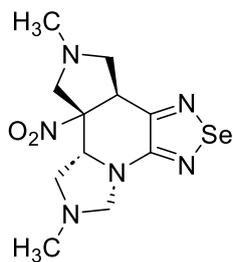
Соединение **13d** получено по методике **ОМ-7**, коричневый порошок, выход 73%, температура плавления 117-118°C. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР соответствуют литературным данным [123].

6-бром-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин (**13e**):



Соединение **13e** получено по методике **ОМ-7**, коричневый порошок, выход 72%, температура плавления 174-175°C. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР соответствуют литературным данным [124].

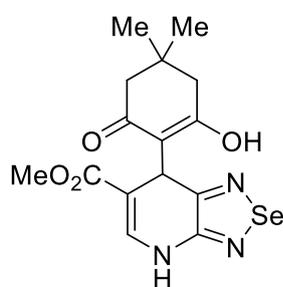
6,9-диметил-7b-нитро-6,7,7a,7b,8,9,10,10a-октагидро-5H-имидазо[1,5-a]пирроло[3,4-c][1,2,5]селенадиазоло[3,4-e]пиридин (14a):



Соединение **14a** получено по методике **OM-2a**, коричневый порошок, выход 24%, температура плавления 188-190°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.56 (д, J = 5.8 Гц, 1H, H-7), 4.16-4.05 (м, 2H, CH₂), 4.06 (д, J = 5.8 Гц, 1H, H-5), 3.60 (д, J = 10.8 Гц, 1H, CH), 3.39-3.27 (м, 2H, CH₂), 2.92-2.87 (м, 2H, CH₂), 2.63-2.57 (м, 1H, CH), 2.44 (с, 3H, Me), 2.38 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 40.8, 41.4, 48.2, 56.2, 59.9, 61.7, 62.0, 70.5, 91.8, 153.5, 154.5. HRMS (ESI):

m/z рассчитано для C₁₁H₁₇N₆O₂Se⁺ [M+H]⁺ 345.0578, найдено 345.0573.

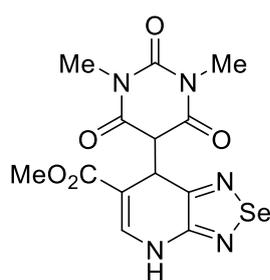
Метил-7-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-4,7-дигидро[1,2,5]-селенадиазоло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (15ba):



Соединение **15ba** получено по методике **OM-5a**, коричневый порошок, выход 68%, температура плавления 187-189°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.24 (д, J = 5.7 Гц, 1H, NH), 7.24 (д, J = 5.7 Гц, 1H, H-7), 5.29 (уш.с, 1H, H-5), 3.51 (с, 3H, CO₂Me), 2.28 (уш.с, 2H, CH₂), 2.00 (уш.с, 2H, CH₂), 0.93 (с, 6H, 2Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 194.5, 169.7, 166.2, 158.2, 153.4, 136.4, 50.5, 49.8, 42.7, 35.5, 31.6, 27.7. HRMS (ESI):

m/z рассчитано для C₁₅H₁₈N₃O₄Se⁺ [M+H]⁺ 384.0458, найдено 384.0460.

метил 7-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-4,7-дигидро[1,2,5]селенадиазоло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (15bb):



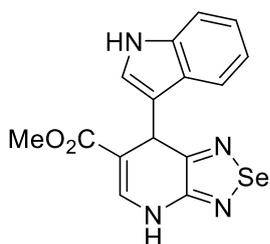
Соединение **15bb** получено по методике **OM-5a**, коричневый порошок, выход 68%, температура плавления 187-189°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (д, J = 5.8 Гц, 1H, NH), 7.44 (д, J = 5.8 Гц, 1H, H-7), 4.97 (д, J = 1.8 Гц, 1H, H-5), 4.33 (д, J = 1.8 Гц, 1H, CH), 3.63 (с, 3H, CO₂Me), 3.13 (с, 3H, Me), 2.99 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 167.1, 166.1, 154.2, 152.3, 151.3, 138.6, 98.5, 54.5, 51.0, 42.9, 28.0, 27.8. HRMS (ESI): m/z

рассчитано для C₁₃H₁₃N₅O₅SeNa⁺ [M+Na]⁺ 421.9975, найдено 421.9981.

Методика проведения реакции присоединения нуклеофилов OM-5b:

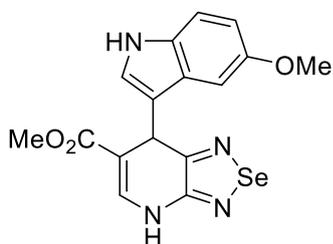
Соответствующий нуклеофил (1 ммоль) добавляли к раствору высокоэлектрофильного азолоазина (1 ммоль) в MeCN (8 мл), затем по каплям прибавляли Et₃N (0.14 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции раствор выливали в воду (30 мл), получившийся осадок фильтровали и сушили на воздухе.

метил 7-(1H-индол-3-ил)-4,7-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (15bc):



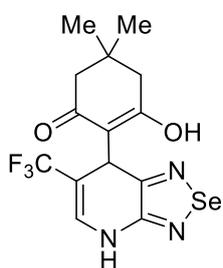
Соединение **15bc** получено по методике **OM-5b**, коричневый порошок, выход 94%, температура плавления 210-211°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.88 (с, 1H, NH (Ind)), 10.56 (д, J = 5.4 Гц, 1 H, NH), 7.60-7.51 (м, 2H, H-7, Ind), 7.32 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ind), 7.11-6.93 (м, 3H, Ind), 5.51 (с, 1H, H-5), 3.56 (с, 1H, CO₂Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.0, 156.3, 152.5, 136.5, 136.1, 125.4, 122.7, 121.0, 118.8, 118.6, 117.0, 111.5, 102.9, 50.9, 38.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₁₂N₄O₂SeNa⁺ [M+Na]⁺ 383.0018, найдено 383.0025.

метил 7-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-4,7-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (15bd):



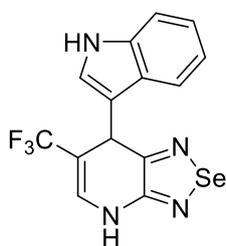
Соединение **15bd** получено по методике **OM-5b**, коричневый порошок, выход 88%, температура плавления 199-200°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.71 (с, 1H, NH (Ind)), 10.58 (д, J = 5.7 Гц, 1H, NH), 7.54 (д, J = 5.8 Гц, 1H, H-7), 7.20 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Ind), 7.06 (д, J = 2.3 Гц, 1H (Ind)), 6.98 (д, J = 2.1 Гц, 1H, Ind), 6.70 (дд, J₁ = 8.7 Гц, J₂ = 2.2 Гц, 1H, Ind), 5.46 (с, 1H, H-5), 3.72 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, CO₂Me). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.1, 156.4, 153.1, 152.6, 136.1, 131.7, 125.8, 123.4, 116.8, 112.2, 110.8, 103.0, 101.1, 55.3, 51.0, 38.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₆H₁₄N₄O₃SeNa⁺ [M+Na]⁺ 413.0124, найдено 413.0118.

5,5-диметил-2-[6-(трифторметил)-4,7-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло-[3,4-*b*]пиридин-7-ил]циклогексан-1,3-дион (15ca):



Соединение **15ca** получено по методике **OM-5b**, коричневый порошок, выход 50%, температура плавления 161-163°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.89 (уш.с, 1H, OH), 10.74 (уш.с, 1H, NH), 9.98 (уш.с, 1H, CH), 6.80 (уш.с, 1H, H-7), 5.22 (уш.с, 1 H, H-5), 2.42-2.09 (уш.с, 4H, 2CH₂), 0.97 (с, 6H, 2Me). HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₄H₁₅F₃N₃O₂Se⁺ [M+H]⁺ 394.0277, найдено 394.0276.

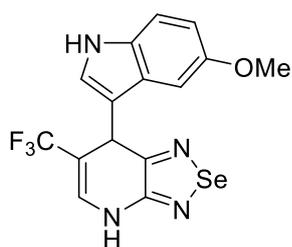
7-(1H-индол-3-ил)-6-(трифторметил)-4,7-дигидро[1,2,5]селена-диазоло[3,4-*b*]пиридин (15cc):



Соединение **15cc** получено по методике **OM-5b**, коричневый порошок, выход 71%, температура плавления 198-200°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ

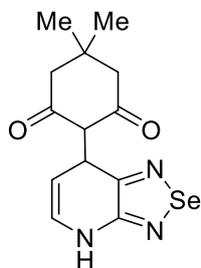
10.96 (с, 1H, NH, Ind), 10.36 (д, J = 5.6 Гц, 1H, NH). 7.41 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ind). 7.34 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Ind). 7.28 (д, J = 2.0 Гц, 1H, Ind), 7.14 (д, J = 7.4 Гц, 1H, Ind), 7.06 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ind). 6.94 (д, J = 5.5 Гц, 1H, H-7), 5.44 (с, 1H, H-5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 155.0, 152.6, 136.6, 130.2 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ Гц), 125.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 269$ Гц), 125.3, 123.0, 121.1, 118.8, 118.4, 115.7, 111.7, 99.7 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 29.8$ Гц), 39.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.0017, найдено 371.0010.

7-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-6-(трифторметил)-4,7-дигидро-[1,2,5]-селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин (15cd):



Соединение **15cd** получено по методике **OM-5b**, коричневый порошок, выход 87%, температура плавления 176-178°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.79 (с, 1H, NH, Ind), 10.37 (д, J = 5.6 Гц, 1H, NH), 7.24 (д, J = 5.4 Гц, 1H, Ind). 7.22 (с, 1H, Ind), 7.14 (д, J = 5.4 Гц, 1H, Ind). 6.89 (с, 1H, H-7), 6.72 (дд, $J_1 = 8.8$ Гц, $J_2 = 2.1$ Гц, 1H, Ind), 5.39 (с, 1H, H-5), 3.70 (с, 1H, OMe). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 155.0, 153.1, 152.7, 131.8, 125.6, 130.2 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ Гц), 125.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 269$ Гц), 123.6, 115.5, 112.3, 110.7, 100.8, 99.7 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 29.8$ Гц), 55.2, 39.2. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{SeNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 422.9943, найдено 422.9928.

2-(4,7-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридин-7-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (15ea):



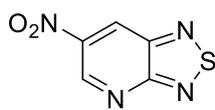
Соединение **15ea** получено по методике **OM-5a**, бежевый порошок, выход 71%, температура плавления 104-106°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.92 (д, J = 4.7 Гц, 1H, NH), 5.67 (с, 1H, H-7), 4.65 (с, 1H, H-5), 4.28 (с, 1H, H-6), 2.39-2.04 (м, 4H, 2CH₂), 0.98 (с, 3H, Me), 0.90 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 194.1, 168.9, 156.0, 155.3, 110.0, 78.2, 49.9, 41.4, 32.0, 28.4, 27.0, 25.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.0403, найдено 326.0403.

4.2.4 Реакции 6-R-[1,2,5]тиазоло[3,4-*b*]пиридинов с нуклеофилами

Методика синтеза конденсированных тиадиазолов **OM-8**:

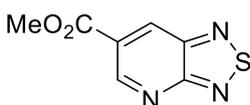
К раствору S_2Cl_2 (1.12 мл, 14 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли небольшими порциями соответствующий диамин **16a,b,d,f-n** (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48-72 ч (контроль реакции по ТСХ), растворитель упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении, экстрагировали CHCl_3 (3x100 мл), сушили над сульфатом натрия 24 часа. Затем растворитель упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении, остаток промывали горячим гексаном и осадок сушили на воздухе.

6-нитро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин (16a):



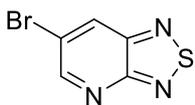
Соединение **16a** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 80%, температура плавления 121-123°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.20 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц, H-7), 9.85 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц, H-5). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 163.5, 149.3, 145.5, 143.0, 126.1. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 182.9971, найдено 182.9974.

метил [1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (16b):



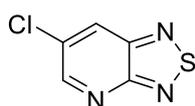
Соединение **16b** получено по методике **ОМ-8**, оранжевый порошок, выход 71%, температура плавления 100-101°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.52 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H-7), 9.08 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H-5), 4.00 (с, 3H, CO_2Me). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 169.6, 162.9, 154.8, 146.2, 131.9, 125.6, 53.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.0175, найдено 196.0177.

6-бром[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин (16e):



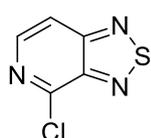
Соединение **16e** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 61%, температура плавления 121-123°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.11 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H-7), 8.57 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H-5). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 160.1, 157.2, 148.2, 132.1, 121.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_2\text{BrN}_3\text{SAg}^+$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ 321.8198, найдено 321.8185.

6-хлор[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин (16f):



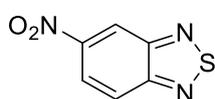
Соединение **16f** получено по методике **ОМ-8**, серый порошок, выход 64%, температура плавления 129-131°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.93 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-7), 8.29 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H-5). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 159.8, 155.0, 147.1, 132.3, 127.6. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_2\text{ClN}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 171.9731, найдено 171.9739.

4-хлор[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*c*]пиридин (16g):



Соединение **16g** получено по методике **ОМ-8**, бежевый порошок, выход 65%, температура плавления 113-115°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [125].

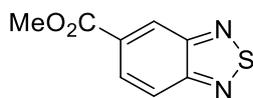
5-нитро-2,1,3-бензотиадиазол (16h):



Соединение **16h** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 71%, температура плавления 123-125°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют

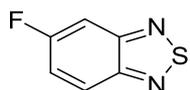
литературным данным [126].

метил 2,1,3-бензотиадиазол-5-карбоксилат (16i):



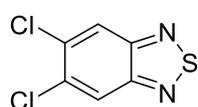
Соединение **16i** получено по методике **ОМ-8**, серый порошок, выход 72%, температура плавления 90-92°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [127].

5-фтор-2,1,3-бензотиадиазол (20j):



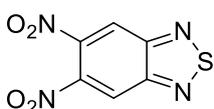
Соединение **16j** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 58%, температура плавления 51-53°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [128].

5,6-дихлор-2,1,3-бензотиадиазол (16k):



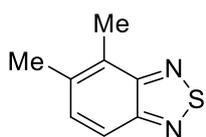
Соединение **16k** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 75%, температура плавления 109-111°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [129].

5,6-динитро-2,1,3-бензотиадиазол (16l):



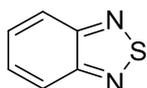
Соединение **16l** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 74%, температура плавления 142-144°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [130].

4,5-диметил-2,1,3-бензотиадиазол (16m):



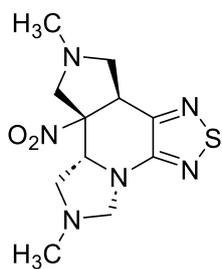
Соединение **16m** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 49%, температура плавления 99-101°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.81 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-7), 7.58 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-6), 2.63 (с, 3H, Me), 2.45 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 155.8, 153.6, 136.7, 134.3, 127.9, 118.1, 19.4, 14.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}^+\text{Ag}^+$ [M+Ag] $^+$ 270.9454, найдено 270.9461.

2,1,3-бензотиадиазол (16n):



Соединение **16n** получено по методике **ОМ-8**, коричневый порошок, выход 69%, температура плавления 43-45°C. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют литературным данным [131].

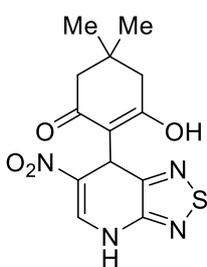
6,9-диметил-7b-нитро-6,7,7a,7b,8,9,10,10a-октагидро-5H-имидазо-[1,5-a]пирроло[3,4-c][1,2,5]тиадиазоло[3,4-e]пиридин (17a):



Соединение **17a** получено по методике **ОМ-2a**, коричневый порошок, выход 49%, температура плавления 139-141°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.51 (д, J = 5.5 Гц, 1H, H-7), 4.17-4.06 (м, 3H, CH₂, H-5), 3.64 (д, J = 10.9 Гц, 1H, CH), 3.40-3.30 (м, 2H, CH₂), 2.93 (д, J = 10.9 Гц, 1H, CH), 2.86 (дд, J = 9.8. 8.0 Гц, 1H, CH), 2.65 (дд, J = 9.8. 8.0 Гц, 1H, CH), 2.48 (с, 3H, Me), 2.42 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 154.0, 146.5, 91.4, 70.6, 61.9, 61.5, 59.8, 56.0,

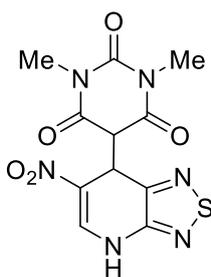
45.0, 41.2, 40.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₁H₁₇N₆O₂S⁺ [M+H]⁺ 297.1128, найдено 297.1128.

5,5-диметил-2-(6-нитро-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-b]-пиридин-7-ил)циклогексан-1,3-дион (18aa):



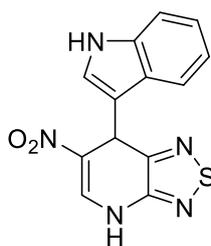
Соединение **18aa** получено по методике **ОМ-5a**, оранжевый порошок, выход 90%, температура плавления 243-244°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (уш.с, 1H, OH), 10.98 (уш.с, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, H-7), 5.79 (с, 1H, H-5), 2.32-2.03 (уш.с, 4H, 2CH₂), 0.93 (с, 6H, 2Me). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 152.3, 150.8, 137.2, 137.0, 126.1, 33.2, 31.6, 27.5. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₁₅N₄O₄S⁺ [M+H]⁺ 323.0809, найдено 323.0803.

1,3-диметил-5-(6-нитро-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-b]-пиридин-7-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (18ab):



Соединение **18ab** получено по методике **ОМ-5a**, оранжевый порошок, выход 85%, температура плавления 213-214°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (с, 1H, NH), 8.44(с, 1H, H-7), 5.52 (с, 1H, H-5), 4.50 (с, 1H, CH), 3.16 (с, 3H, Me), 3.01 (с, 3H, Me). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 166.9, 166.5, 151.2, 150.4, 149.4, 139.9, 139.7, 123.8, 53.1, 28.3, 28.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₁H₁₀N₆O₅SNa⁺ [M+Na]⁺ 361.0326, найдено 361.0323.

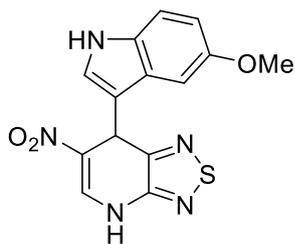
7-(1H-индол-3-ил)-6-нитро-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-b]-пиридин (18ac):



Соединение **18ac** получено по методике **ОМ-5a**, коричневый порошок, выход 84%, температура плавления 119-120°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11.64 (с, 1H, NH, Ind), 11.04 (с, 1H, NH), 8.43 (с, 1H, H-7), 7.60-6.90 (м, 4H, Ind), 6.05 (с, 1H, Ind), 6.04 (с, 1H, H-5). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 151.5, 150.2, 137.1, 136.8, 127.1, 125.7, 124.0, 121.7, 119.4, 118.5, 115.5, 112.3,

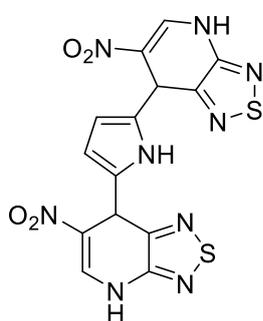
36.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₉N₅O₂SNa⁺ [M+Na]⁺ 322.0369, найдено 322.0375.

7-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-6-нитро-4,7-дигидро[1,2,5]тиа-диазоло[3,4-*b*]пиридин (18ad):



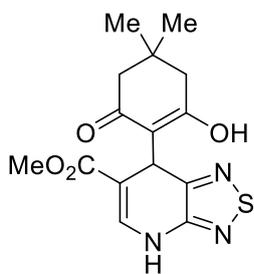
Соединение **18ad** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 89%, температура плавления 219-221°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.69 (с, 1H, NH, Ind), 10.90 (с, 1H, NH), 8.44 (с, 1H, H-7), 7.25 (с, 2H, Ind), 6.90-6.60 (м, 2H, Ind), 6.01 (с, 1H, H-5), 3.71 (с, 1H, OMe). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 153.2, 151.1, 149.8, 136.6, 131.5, 126.6, 125.5, 124.1, 114.8, 112.4, 110.9, 100.2, 55.2, 36.2. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 352.0475, найдено 352.0464.

7,7'-(1H-пиррол-2,5-диил)бис(6-нитро-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло-[3,4-*b*]пиридин) (18ae):



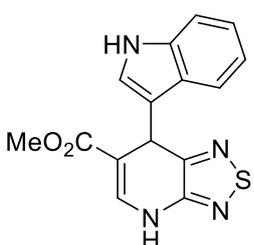
Соединение **18ae** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 63%, температура плавления 213-214°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.51 (с, 2H, 2NH), 11.12 (с, 1H, NH, Pyr), 8.33 (д, $J = 3.8$ Гц, 2H, 2H-7), 5.72 (с, 2H, 2H-5), 5.54 (д, $J = 5.2$ Гц, 2H, Pyr). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 149.8, 149.8, 149.5, 137.0, 136.9, 130.7, 130.6, 125.9, 125.8, 105.2, 37.6. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_9\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 454.0111, найдено 454.0104.

метил 7-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-4,7-дигидро[1,2,5]-тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (18ba):



Соединение **18ba** получено по методике **ОМ-5а**, бежевый порошок, выход 77%, температура плавления 142-143°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.58 (уш.с, 1H, OH), 10.34 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H, NH), 7.30 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H, H-7), 5.39 (с, 1H, H-5), 3.52 (с, 3H, CO₂Me), 2.28 (уш.с, 2H, CH₂), 2.01 (уш.с, 2H, CH₂), 0.93 (с, 6H, 2Me). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 170.2, 166.3, 152.7, 152.1, 136.6, 102.4, 102.1, 50.6, 49.8, 42.7, 32.2, 31.6, 28.0, 27.6. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 336.1013, найдено 336.1012.

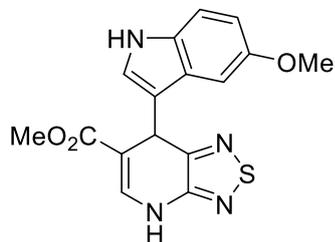
метил 7-(1H-индол-3-ил)-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (18bc):



Соединение **18bc** получено по методике **ОМ-5а**, бежевый порошок, выход 47%, температура плавления 158-159°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.91 (уш.с, 1H, NH, Ind), 10.71 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H, H-7), 7.58 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H, H-5), 7.42 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ind), 7.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ind), 7.14 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ind), 7.04 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ind), 6.94 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ind), 5.60 (с, 1H, H-5), 3.54 (с, 3H, CO₂Me). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.7, 151.5, 136.9, 136.5,

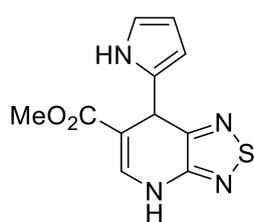
128.8, 125.8, 123.3, 121.4, 119.1, 118.9, 117.8, 112.1, 103.4, 51.4, 35.5. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для $C_{15}H_{12}N_4O_2SNa^+$ $[M+Na]^+$ 335.0573, найдено 335.0569.

метил 7-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло-[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (18bd):



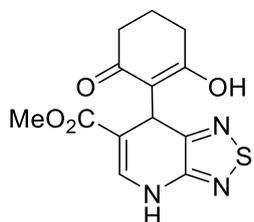
Соединение **18bd** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 55%, температура плавления 158-159°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.73 (уш.с, 2H, 2NH), 7.58 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H, H-7), 7.21 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ind), 7.09 (с, 1H, Ind), 6.89 (с, 1H, Ind), 6.71 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, Ind), 5.56 (с, 1H, H-5), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.55 (с, 3H, CO₂Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.7, 153.5, 151.6, 151.5, 136.4, 132.1, 126.1, 123.9, 117.6, 112.7, 111.2, 103.4, 101.2, 55.7, 51.4, 35.5. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для $C_{16}H_{14}N_4O_2SNa^+$ $[M+Na]^+$ 365.0679, найдено 365.0672.

метил 7-(1H-пиррол-2-ил)-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (18be):



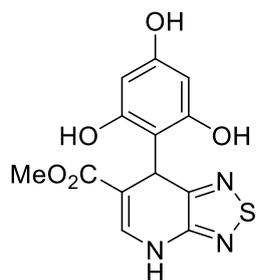
Соединение **18be** получено по методике **ОМ-5а**, оранжевый порошок, выход 57%, температура плавления 199-200°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.69 (уш.с, 1H, NH, Pyr), 10.62 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H, NH), 7.54 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, H-7), 6.55 (с, 1H, Pyr), 5.83 (с, 1H, Pyr), 5.62 (с, 1H, H-5), 5.37 (с, 1H, Pyr), 3.60 (с, 3H, CO₂Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.3, 150.8, 149.8, 136.5, 132.9, 117.0, 107.3, 104.7, 102.1, 51.1, 36.5. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для $C_{11}H_{11}N_4O_2SNa^+$ $[M+Na]^+$ 263.0597, найдено 263.0594.

метил 7-(2,6-диоксоциклогексил)-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (18bf):



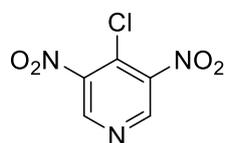
Соединение **18bf** получено по методике **ОМ-5а**, оранжевый порошок, выход 94%, температура плавления 169-170°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.66 (уш.с, 1H, OH), 10.33 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, NH), 7.29 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, H-7), 5.40 (с, 1H, H-5), 3.53 (с, 3H, CO₂Me), 2.26 (уш.с, 4H, 2CH₂), 1.76-1.72 (м, 2H, CH₂). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.7, 153.1, 152.6, 137.0, 119.0, 102.6, 51.0, 32.7, 20.9. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для $C_{13}H_{13}N_3O_4SNa^+$ $[M+Na]^+$ 330.0519, найдено 330.0515.

метил 7-(2,4,6-тригидроксифенил)-4,7-дигидро[1,2,5]тиадиазоло-[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (**18bg**):



Соединение **18bg** получено по методике **ОМ-5а**, оранжевый порошок, выход 89%, температура плавления 143-144°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.34 (д, J = 4.7 Гц, 1H, NH), 8.91-8.81 (м, 3H, 3OH), 7.32 (д, J = 4.6 Гц, 1H, H-7), 5.66-5.62 (м, 3H, H-5, 2Ar), 3.51 (с, 3H, CO₂Me). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 165.4, 157.8, 155.5, 152.0, 151.1, 135.0, 108.7, 101.6, 92.9, 49.4, 31.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₁₂N₃O₅SNa⁺ [M+Na]⁺ 322.0422, найдено 322.0485.

4.2.5 Реакции 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин-3-оксида с нуклеофилами 3,5-динитро-4-хлорпиридин (**19**):

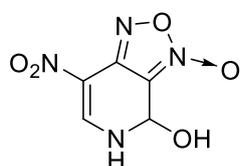


К суспензии 4-гидрокси-3,5-динитропиридина (1.85 г, 10 ммоль) и SOCl₂ (2.2 мл, 30 ммоль) в бензоле (30 мл) добавляли ДМФА (0.05 мл, 0.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель упаривали на ротонном испарителе при пониженном давлении, остаток промывали гексаном (30 мл). Полученное соединение использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Желтое масло, выход 98%. Спектр ЯМР соответствует литературным данным [132].

Методика синтеза соединений **21a** и **21b** **ОМ-9**:

К раствору 3,5-динитро-4-хлорпиридина **23** (2.04 г, 10 ммоль) в ацетоне (10 мл) был добавлен раствор NaN₃ (1.625 г, 25 ммоль) в смеси EtOH (10 мл) и воды (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут, экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 75 мл), органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на ротонном испарителе при пониженном давлении. Образовавшийся остаток без дальнейшей очистки растворяли в бензоле (25 мл) (в случае соединения **25b** также добавляли MeOH (2 мл)), реакционную смесь выдерживали при кипячении 3-4 часа (контроль реакции по ТСХ). Получившийся осадок фильтровали и сушили на воздухе.

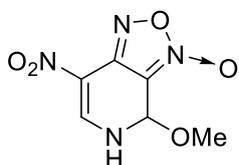
4-гидрокси-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин 3-оксид (**21a**):



Соединение **21a** получено по методике **ОМ-9**, порошок песочного цвета, выход 80%, температура плавления 158-160°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.39 (уш.с, 1H, NH), 8.66 (с, 1H, H-6), 7.65 (д, J = 8.8 Гц, 1H, OH), 6.19 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 147.1, 145.2, 111.7,

108.4, 70.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_5H_4N_4O_5Na^+$ $[M+Na]^+$ 223.0074, найдено 223.0072.

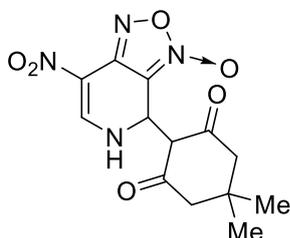
4-метокси-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин 3-оксид (21b):



Соединение **21b** получено по методике **OM-9**, порошок песочного цвета, выход 89%, температура плавления 171-173°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.46 (уш.с, 1H, NH), 8.76 (с, 1H, H-6), 6.27 (с, 1H, H-4), 3.30 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 148.6, 145.9, 112.9, 106.7, 77.0, 54.5.

HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_6H_7N_4O_5^+$ $[M+H]^+$ 215.0411, найдено 215.0405.

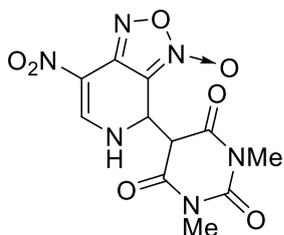
4-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин 3-оксид (22a):



Соединение **22a** получено по методике **OM-5a**, желтый порошок, выход 82%, температура плавления 182-184°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.00 (уш.с, 1H, NH), 8.51 (с, 1H, H-6), 6.05 (с, 1H, H-4), 2.29 (с, 4H, 2CH₂), 1.02 (с, 6H, 2Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 147.6, 145.3, 109.8, 108.4, 43.1, 30.5, 26.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для

$C_{13}H_{15}N_4O_6^+$ $[M+H]^+$ 323.0986, найдено 323.0980.

4-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридин 3-оксид (22b):



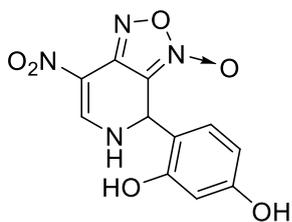
Соединение **22b** получено по методике **OM-5a**, желтый порошок, выход 89%, температура плавления 165-167°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.36 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, NH), 8.64 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-6), 6.18 (с, 1H, H-4), 4.50 (с, 1H, CH), 3.11 (с, 6H, 2Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 166.0, 161.7, 110.2, 107.1, 48.5, 30.7, 27.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано

для $C_{11}H_{11}N_6O_7^+$ $[M+H]^+$ 339.0684, найдено 339.0679.

Методика проведения реакции присоединения нуклеофилов **OM-5c**:

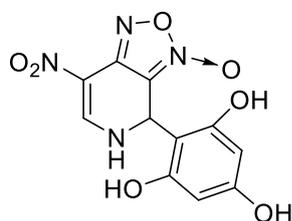
Соответствующий нуклеофил (1 ммоль) добавляли к раствору высокоэлектрофильного азолазина (1 ммоль) в MeCN (8 мл), затем по каплям прибавляли трифторуксусной кислоты (5-мол%). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции раствор выливали в воду (30 мл), получившийся осадок фильтровали и сушили на воздухе.

4-(2,4-дигидроксифенил)-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин 3-оксид (22c):



Соединение **22c** получено по методике **ОМ-5с**, темно-коричневый порошок, выход 82%, температура плавления 185-187°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.13 (д, J = 7.7 Гц, 1H, NH), 9.96 (с, 1H, OH), 9.60 (с, 1H, OH), 8.55 (д, J = 7.7 Гц, 1H, H-6), 7.07 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Ar), 6.30-6.12 (м, 2H, Ar), 5.97 (с, 1H, H-4). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 159.9, 157.1, 148.2, 146.2, 131.7, 111.3, 111.1, 109.2, 106.5, 102.7, 51.8. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₁H₉N₄O₆⁺ [M+H]⁺ 293.0517, найдено 293.0525.

7-нитро-4-(2,4,6-тригидроксифенил)-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин 3-оксид (22d):



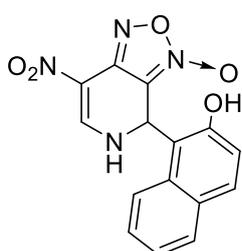
Соединение **22d** получено по методике **ОМ-5с**, коричневый порошок, выход 84%, температура >300°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.13 (д, J = 7.9 Гц, 1H, NH), 9.79 (с, 2H, 2OH), 9.39 (с, 1H, OH), 8.48 (д, J = 7.9 Гц, 1H, H-6), 6.27 (с, 2H, Ar), 5.81 (с, 1H, H-4). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 159.5, 157.7, 148.3, 146.5, 110.9, 109.7, 98.7, 94.1, 45.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₁H₉N₄O₇⁺ [M+H]⁺ 309.0466, найдено 309.0468.

4-(1H-индол-3-ил)-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин 3-оксид (22e):



Соединение **22e** получено по методике **ОМ-5с**, темно-коричневый порошок, выход 87%, температура 154-156°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11.42 (с, 1H, NH, Ind), 10.36 (уш.с, 1H, NH), 8.67 (с, 1H, H-6), 7.64 (с, 1H, Ind), 7.45 (с, 1H, Ind), 7.32-6.94 (м, 3H, Ind), 6.41 (с, 1H, H-4). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 148.5, 145.8, 137.0, 127.0, 125.1, 122.4, 120.3, 118.0, 112.8, 111.1, 108.8, 108.3, 48.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₃H₁₀N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 300.0727, найдено 300.0713.

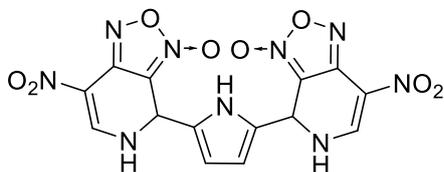
4-(2-гидроксинафт-1-ил)-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин 3-оксид (22f):



Соединение **22f** получено по методике **ОМ-5с**, желтый порошок, выход 80%, температура 221-223°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (с, 1H, OH), 10.33 (с, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, H-6), 8.19 (с, 1H, Ar), 7.91 (с, 2H, Ar), 7.66-7.00 (м, 4H, Ar, H-4). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 155.3, 148.7, 146.5, 132.7, 131.6, 128.6, 127.7, 127.3, 123.0, 121.7, 118.0, 111.1, 109.7, 46.9. **HRMS (ESI)**:

m/z рассчитано для $C_{15}H_{11}N_4O_5^+$ $[M+H]^+$ 327.0724, найдено 327.0717.

4,4'-(1H-пиррол-2,5-диил)бис(7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин 3-оксид) (22g):

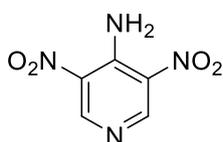


Соединение **22g** получено по методике **ОМ-5с**, темно-коричневый порошок, выход 70%, температура 178-180°C. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.64 (с, 1H, NH, Pyr), 10.33 (с, 2H, 2NH), 8.60 (с, 2H, 2H-6), 6.39-5.93 (м, 4H, 2H-4, Pyr). ^{13}C

ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 148.0, 145.1, 126.1, 110.8, 109.6, 107.8, 47.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{14}H_{10}N_9O_8^+$ $[M+H]^+$ 432.0647, найдено 432.0656.

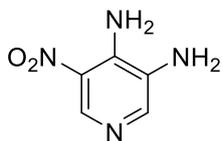
4.2.6 Реакции 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-с]пиридина с нуклеофилами

4-амино-3,5-динитропиридин (23):



К раствору 3,5-динитро-4-хлорпиридина **19** (2.04 г, 10 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли по каплям водный раствор аммиака (25%, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа, выливали в воду (50 мл), получившийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Желтый порошок, выход 89%. Спектр ЯМР соответствует литературным данным [133].

3,4-диамино-5-нитропиридин (24):



К суспензии 4-амино-3,5-динитропиридина **23** (1.84 г, 10 ммоль) в MeOH (30 мл) по каплям добавляли водный раствор $(NH_4)_2S$ (20%, 18 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 8 часов, образовавшийся осадок фильтровали и сушили на воздухе. Красный порошок, выход 56%, температура 220-222°C. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.42 (с, 1H, H-6), 7.73 (с, 1H, H-2), 7.41 (уш.с, 1H, NH), 6.91 (уш.с, 1H, NH), 5.30 (уш.с, 2H, NH₂). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 139.2, 136.8, 134.9, 133.4, 128.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_5H_7N_4O_2$ $[M+H]$ 155.0564, найдено 155.0570.

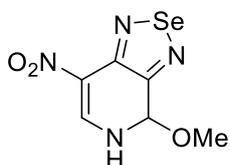
7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-с]пиридин-4-ол (25a):



3,4-диамино-5-нитропиридин **24** (0.3 г, 2 ммоль) и SeO_2 (0.22 г, 2 ммоль) суспендировали в 0.2N водной соляной кислоте (15 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 24 часа. Получившийся осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе. Коричневый порошок, выход 72%, температура 188-190°C. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.00 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, NH), 8.66 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, H-6), 7.31 (уш.с, 1H, OH), 6.19 (с, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125 МГц,

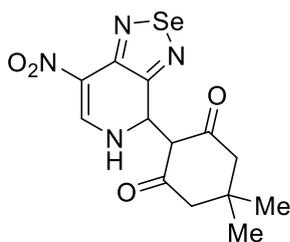
DMSO-*d*₆): δ 157.7, 150.0, 146.4, 122.2, 76.3. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₅H₄N₄O₃SeNa⁺ [M+Na]⁺ 284.9497, найдено 284.9508.

4-метокси-7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридин (25b):



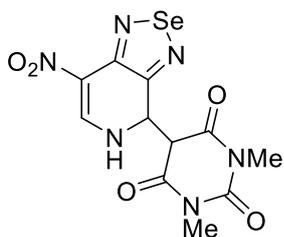
3,4-диамино-5-нитропиридин **24** (0.3 г, 2 ммоль) и SeO₂ (0.22 г, 2 ммоль) суспендировали в MeOH (15 мл). Реакционную смесь выдерживали при кипячении 4-6 часов (контроль реакции по ТСХ). Растворитель упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении, получившийся остаток сушили на воздухе. Порошок оливкового цвета, выход 88%, температура 209-211°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.10 (с, 1H, NH), 8.73 (с, 1H, H-6), 6.10 (с, 1H, H-4), 3.25 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 154.8, 150.1, 146.9, 123.0, 82.5, 53.6. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₆H₇N₄O₃Se⁺ [M+H]⁺ 262.9678, найдено 262.9674.

5,5-диметил-2-(7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)циклогексан-1,3-дион (26a):



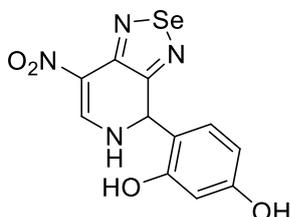
Соединение **26a** получено по методике **OM-5a**, порошок песочного цвета, выход 90%, температура плавления >300°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.58 (д, J = 7.2 Гц, 1H, NH), 8.51 (д, J = 7.2 Гц, 1H, H-6), 6.16 (с, 1H, H-4), 2.27 (с, 4H, CH₂), 1.02 (с, 6H, 2Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 159.8, 151.1, 148.8, 121.9, 53.0, 31.8, 27.7. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₃H₁₅N₄O₄Se⁺ [M+H]⁺ 371.0254, найдено 371.0264.

1,3-диметил-5-(7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (26b):



Соединение **26b** получено по методике **OM-5a**, порошок песочного цвета, выход 88%, температура плавления >300°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.60 (с, 1H, NH), 8.63 (с, 1H, H-6), 6.00 (с, 1H, H-4), 4.32 (с, 1H, CH), 3.11 (с, 6H, 2Me). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ 164.8, 160.0, 156.1, 151.1, 140.8, 137.7, 129.5, 124.9, 48.7, 26.6, 26.1. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₁₁H₁₁N₆O₅Se⁺ [M+H]⁺ 386.9951, найдено 386.9942.

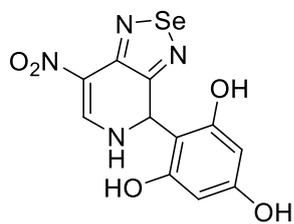
4-(7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)бензол-1,3-диол (26c):



Соединение **26c** получено по методике **OM-5c**, темно-коричневый порошок, выход 58%, температура плавления 262-264°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.89-9.58 (м, 2H, NH, OH), 9.41 (уш.с, 1H, OH), 8.55 (с, 1H, H-6), 6.98 (с, 1H, H-4), 6.38-6.01 (м, 3H, Ar). **¹³C ЯМР** (125 МГц,

DMSO-*d*6): δ 159.5, 159.0, 156.2, 150.8, 148.2, 130.4, 122.0, 117.8, 106.0, 102.8, 60.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{11}H_8N_4O_4SeNa^+$ $[M+Na]^+$ 362.9603, найдено 362.9606.

2-(7-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)бензол-1,3,5-триол (26d):



Соединение **26d** получено по методике **ОМ-5с**, темно-коричневый порошок, выход 97%, температура плавления 197-199°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 9.77-9.13 (м, 4H, 3OH, NH), 8.48 (с, 1H, H-6), 6.38 (с, 1H, H-4), 5.79 (с, 2H, Ar). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 159.4, 157.6, 150.1, 147.3, 120.8, 116.9, 104.7, 92.7, 53.0. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{11}H_9N_4O_5Se^+$ $[M+H]^+$ 356.9733, найдено 356.9727.

4-(1H-индол-3-ил)-нитро-4,5-дигидро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридин (26e):



Соединение **26e** получено по методике **ОМ-5с**, темно-коричневый порошок, выход 63%, температура плавления >300°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.23 (с, 1H, NH, Ind), 9.92 (с, 1H, NH), 7.56-7.32 (м, 2H, Ind, H-6), 7.24 (с, 1H, Ind), 7.10 (с, 1H, Ind), 6.97 (с, 1H, Ind), 6.53 (с, 1H, H-4). **¹³C ЯМР** (125 МГц, DMSO-*d*6): δ 157.5, 149.0, 147.2, 135.4, 123.5, 123.4, 120.7, 120.5, 118.2, 117.2, 112.7, 110.8, 56.4. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для $C_{13}H_{10}N_5O_2Se^+$ $[M+H]^+$ 347.9995, найдено 347.9986.

4.2.7 Реакции 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов с нуклеофилами

Синтез 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов:

а) Метод **ОМ-10а**

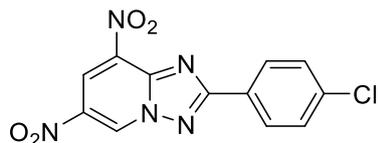
К раствору 2-гидразино-3,5-динитропиридина (0.6 г, 3 ммоль) и соответствующего альдегида (3.3 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (0.5 мл) и реакционную смесь выдерживали при кипячении 1-2 часа (контроль по ТСХ). После смесь охлаждали до комнатной температуры и получившийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Полученные гидразоны **7** без дальнейшей очистки вводили в следующую стадию. Так, к раствору **7** (1 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли тетраацетат свинца (0.44 г, 1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при кипячении 3 часа, охлаждали до комнатной температуры и получившийся осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе.

б) Метод **ОМ-10б**

Соответствующий хлорангидрид карбоной кислоты (3 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному до 0°C раствору 2-гидразино-3,5-динитропиридина (0.6 г, 3 ммоль) и пиридина (0.22 мл, 2.7 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре 4 часа, растворитель упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении, получившийся остаток промывали водой, фильтровали и сушили на воздухе. Полученные гидразиды **8** без дальнейшей очистки вводили в следующую стадию. Так, смесь **8** (1.5 ммоль) и POCl₃ (10 мл) выдерживали при кипячении 3 часа, охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (60 мл). Получившийся осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе.

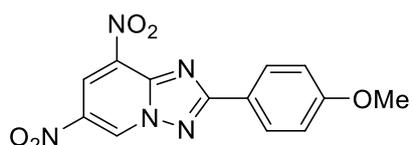
6,8-динитро-2-(4-хлорфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (**29a**):



Соединение **29a** получено по методике **ОМ-10b**, желтый порошок, выход 97%, температура плавления 242-244°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.67 (с, 1H, H-6), 9.20 (с, 1H, H-4), 8.29 (д, 2H, Ar, J = 7.1 Гц), 7.70 (д, 2H, Ar, J = 7.1 Гц). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆):

δ 166.9, 147.5, 137.1, 136.2, 135.0, 134.5, 129.9, 129.7, 127.8, 123.9. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для C₁₂H₇ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺ 320.0181, найдено 320.0181.

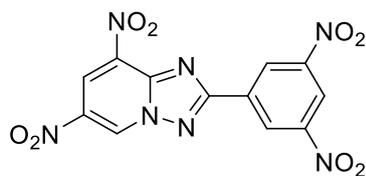
6,8-динитро-2-(4-метоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (**29b**):



Соединение **29b** получено по методике **ОМ-10a**, желтый порошок, выход 78%, температура плавления 204-205°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (с, 1H, H-6), 9.14 (с, 1H, H-4), 8.20 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.16 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 3.87 (с, 3H, OMe).

¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 167.4, 162.1, 146.9, 135.2, 134.2, 133.7, 129.3, 123.1, 120.8, 114.7, 55.4. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для C₁₃H₁₀N₅O₅⁺ [M+H]⁺ 316.0678, найдено 316.0676.

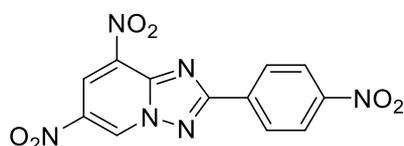
6,8-динитро-2-(3,5-динитрофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (**29c**):



Соединение **29c** получено по методике **ОМ-10b**, оранжевый порошок, выход 77%, температура плавления 275-278°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.83 (д, J = 2.0 Гц, 1H, H-6), 9.29 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H-4), 9.25 (д, J = 2.1 Гц, 2H, Ar), 9.04 (т, J = 2.1 Гц, 1H, Ar).

¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 167.4, 162.1, 146.9, 135.2, 134.2, 133.7, 129.3, 123.1, 120.8, 114.7, 55.4. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для C₁₂H₆N₇O₈⁺ [M+H]⁺ 376.0273, найдено 376.0272.

6,8-динитро-2-(4-нитрофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (**29d**):

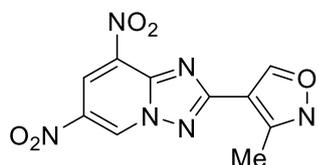


Соединение **29d** получено по методике **ОМ-10a**, желтый порошок, выход 57%, температура плавления 259-260°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.76 (с, 1H, H-6), 9.25 (с, 1H, H-4),

8.53 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.47 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 165.5, 149.3, 147.3, 136.2, 135.0, 134.5, 134.4, 128.8, 124.6, 123.8. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_6^+$ [M+H] $^+$ 331.0423, найдено 331.0422.

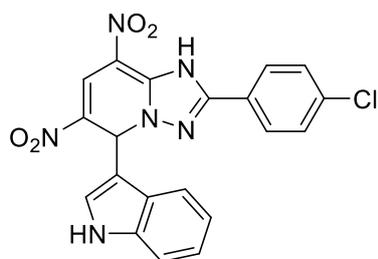
6,8-динитро-2-(5-метилизоксазол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (29e):

Соединение **29e** получено по методике **OM-10b**, коричневый порошок, выход 80%, температура плавления 174-175°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.66 (д, J=1.3 Гц, 1H, H-6), 9.22 (д, J=1.3 Гц, 1H, H-4), 9.16 (с, 1H, Ar), 2.94 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 149.8, 146.6, 135.9, 134.3, 133.9, 123.5, 107.0, 12.3. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_6\text{O}_5^+$ [M+H] $^+$ 291.0483, найдено 291.0472.



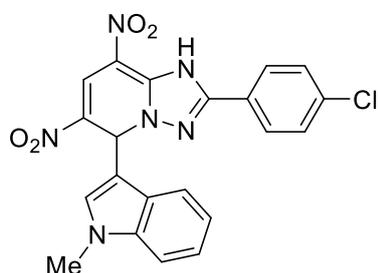
6,8-динитро-5-(1H-индол-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30a):

Соединение **30a** получено по методике **OM-5a**, коричневый порошок, выход 84%, температура плавления 235-237°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.25 (с, 1H, NH, Ind), 8.74 (с, 1H, H-7), 7.99 (д, 2H, Ar, J = 8.7 Гц), 7.56-7.49 (м, 4H, 2Ar, 2 Ind), 7.36 (д, 1H, Ind, J = 7.9 Гц), 7.14 (с, 1H, H-5), 7.10-6.99 (м, 2H, Ind). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 151.4, 142.4, 134.6, 134.1, 127.4, 127.3, 125.3, 124.3, 124.1, 123.3, 123.0, 119.9, 117.9, 116.5, 110.3, 110.2, 105.6, 54.1. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_6\text{O}_4^+$ [M+H] $^+$ 437.0758, найдено 437.0760.

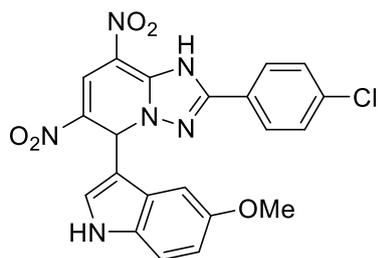


6,8-динитро-5-(1-метил-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30b):

Соединение **30b** получено по методике **OM-5a**, коричневый порошок, выход 81%, температура плавления 212-214°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.75 (с, 1H, H-7), 7.99 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.58-7.53 (м, 4H, 2Ind, 2Ar), 7.40 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Ind), 7.15 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ind), 7.13 (с, 1H, H-5), 7.07 (т, J = 7.2 Гц, 1H, Ind), 3.74 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 154.2, 144.8, 137.1, 135.9, 130.0, 129.4, 129.3, 127.6, 126.0, 125.9, 125.7, 122.1, 120.2, 118.9, 111.7, 110.7, 108.3, 55.7, 32.9. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{O}_4^+$ [M+H] $^+$ 451.0926, найдено 451.0916.

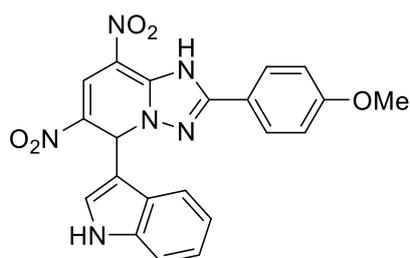


6,8-динитро-5-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30с):



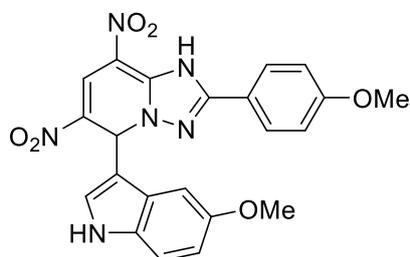
Соединение **30с** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 93%, температура плавления 238-240°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.14 (с, 1H, NH, Ind), 8.71 (с, 1 H, H-7), 8.03 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.57 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.49 (д, J = 2.0 Гц, 1H, Ind), 7.26 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Ind), 7.15 (с, 1H, H-5), 7.01 (с, 1H, Ind), 6.74(дд, J₁ = 8.8 Гц, J₂ = 2.0 Гц, 1H, Ind), 3.71 (с, 3H, OMe). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 154.1, 152.8, 144.2, 136.5, 131.8, 129.5, 129.4, 127.1, 126.6, 126.5, 125.9, 124.4, 113.2, 112.0, 107.3, 100.6, 56.2, 55.5. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₂₁H₁₆ClN₆O₅⁺ [M+H]⁺ 467.0849, найдено 467.0865.

6,8-динитро-5-(1H-индол-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30d):



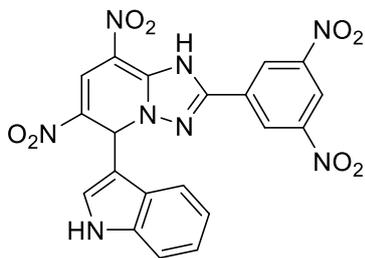
Соединение **30d** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 90%, температура плавления 228-230°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.31 (уш.с, 1H, NH, Ind), 8.70 (с, 1H, H-7), 7.97 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.57 (с, 1 H, Ind), 7.55 (д, J = 8.6 Гц, 1H, Ind), 7.38 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ind), 7.18 (с, 1 H, H-5), 7.13-7.04 (м, 4H, 2Ar, 2Ind), 3.82 (с, 3H, OMe). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 162.1, 152.9, 143.5, 136.8, 129.7, 127.1, 126.8, 126.3, 125.5, 122.1, 120.1, 118.6, 117.3, 114.7, 112.5, 112.0, 106.9, 56.2, 55.9. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₂₁H₁₇N₆O₅⁺ [M+H]⁺ 433.1255, найдено 433.1247.

6,8-динитро-5-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30е):



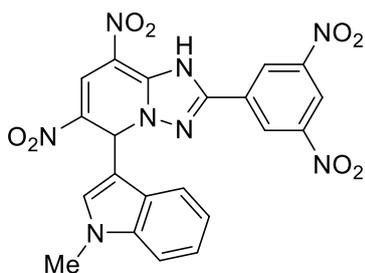
Соединение **30е** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 97%, температура плавления 232-234°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.17 (уш.с, 1H, NH, Ind), 8.68(с, 1 H, H-7), 7.99 (д, J = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.50 (с, 1H, Ind), 7.27 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Ind), 7.14(с, 1H, H-5), 7.10-7.04 (м, 3H, 2Ar, Ind), 6.75 (дд, J₁ = 8.8 Гц, J₂ = 2.1 Гц, 1H, Ind), 3.81 (с, 3 H, OMe, Ar), 3.73 (с, 3H, OMe, Ind). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 162.2, 154.1, 152.8, 143.5, 131.9, 129.6, 127.0, 126.7, 125.9, 117.1, 114.7, 113.2, 112.0, 111.8, 106.9, 100.6, 56.1, 55.9, 55.5. **HRMS (ESI)**: m/z рассчитано для C₂₂H₁₉N₆O₅⁺ [M+H]⁺ 463.1361, найдено 463.1362.

6,8-динитро-2-(3,5-динитрофенил)-5-(1H-индол-3-ил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30f):



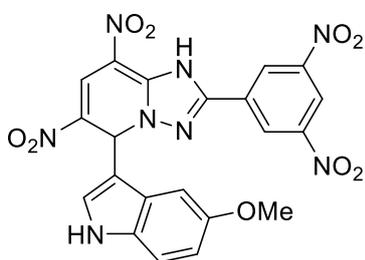
Соединение **30f** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 92%, температура плавления 224-226°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.18 (уш.с, 1H, NH, Ind), 8.95 (с, 2H, Ar), 8.85 (с, 1H, H-7), 8.79 (с, 1H, Ar), 7.53 (с, 1H, Ind), 7.38 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Ind), 7.34(д, J = 8.1 Гц, 1H, Ind), 7.13 (с, 1 H, H-5), 7.05 (т, J = 6.9 Гц, 1H, Ind), 6.96 (т, J = 6.9 Гц, 1H, Ind). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 155.4, 148.9, 147.3, 136.7, 132.7, 128.4, 126.2, 125.9, 125.4, 124.8, 121.8, 119.8, 119.2, 118.6, 113.0, 112.4, 110.1, 56.2. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₀H₁₃N₈O₈⁺ [M+H]⁺ 493.0851, найдено 493.0864.

6,8-динитро-2-(3,5-динитрофенил)-5-(1-метил-1H-индол-3-ил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30g):



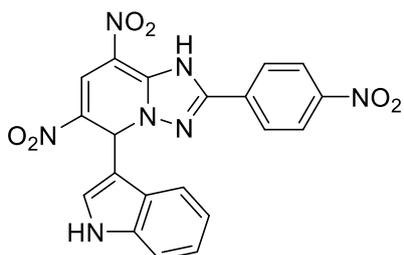
Соединение **30g** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 65%, температура плавления 195-197°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.94 (с, 2 H, Ar), 8.86 (с, 1 H, H-7), 8.79(с, 1H, Ar), 7.53 (с, 1H, Ind), 7.46 (д, J = 8.0 Гц, 1H, Ind), 7.39 (д, J = 8.0 Гц, 1H, Ind), 7.16-7.09 (м, 2H, H-5, Ind), 7.03 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ind), 3.76 (с, 3H, Me). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 155.5, 148.9, 147.2, 137.1, 132.7, 129.8, 128.4, 126.1, 125.8, 124.8, 122.0, 120.0, 119.2, 118.9, 112.3, 110.6, 110.1, 55.8, 32.9. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₁H₁₅N₈O₈⁺ [M+H]⁺ 507.1007, найдено 507.1010.

6,8-динитро-2-(3,5-динитрофенил)-5-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (30h):



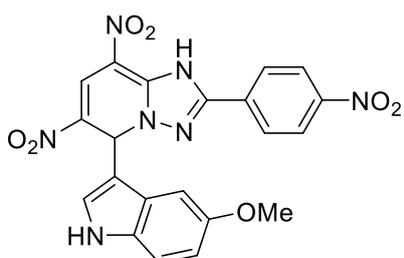
Соединение **30h** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 81%, температура плавления 208-210°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.03 (уш.с, 1 H, NH, Ind), 9.02 (с, 2H, Ar), 8.81 (с, 1H, H-7), 8.80 (с, 1H, Ar), 7.42 (с, 1H, Ind), 7.22 (д, J = 8.9 Гц, 2H, Ind), 7.11 (с, 1 H, H-5), 7.03 (д, J = 1.8 Гц, 1H, Ind), 6.70 (дд, J₁ = 8.9 Гц, J₂ = 1.8 Гц, 1H, Ind), 3.74 (с, 3 H, OMe). **¹³C ЯМР** (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 154.8, 153.9, 148.9, 146.9, 132.2, 131.9, 128.3, 126.2, 126.0, 125.8, 124.6, 119.3, 113.0, 112.7, 112.0, 109.9, 100.6, 56.0, 55.4. **HRMS (ESI):** m/z рассчитано для C₂₁H₁₅N₈O₉⁺ [M+H]⁺ 523.0957, найдено 523.0968.

6,8-динитро-5-(1H-индол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (30i):



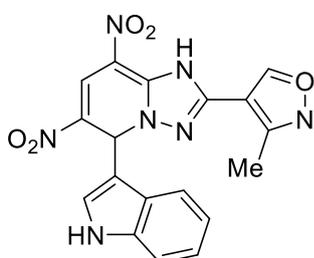
Соединение **30i** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 76%, температура плавления 176-178°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.24 (уш.с, 1 H, NH, Ind), 8.79 (с, 1 H, H-7), 8.32 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.23 (д, J = 8.7 Гц, 2 H, Ar), 7.53 (с, 1H, Ind), 7.49 (д, J = 7.9 Гц 1 H, Ind), 7.36(д, J = 7.9 Гц, 1 H, Ind), 7.16 (с, 1 H, H-5), 7.08 (т, J = 7.2 Гц, 1 H, Ind), 7.01 (т, J = 7.2 Гц, 1 H, Ind). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 154.7, 148.6, 145.9, 136.8, 133.8, 128.4, 127.9, 126.0, 125.7, 125.5, 124.4, 121.9, 120.0, 118.6, 112.7, 112.4, 108.9, 56.2. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_6^+$ [M+H] $^+$ 448.1000, найдено 448.0994.

6,8-динитро-5-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (30j):



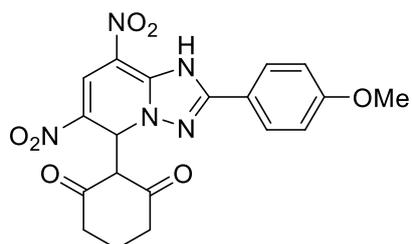
Соединение **30h** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 90%, температура плавления 182-184°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.09 (с, 1 H, NH, Ind), 8.77 (с, 1 H, H-7), 8.31 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.23 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.47 (д, J = 2.0 Гц, 1H, Ind), 7.25 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Ind), 7.13 (с, 1 H, H-5), 6.99 (с, 1H, Ind), 6.74 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Ind), 3.71 (с, 3H, OMe). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 154.2, 154.0, 148.7, 145.6, 133.4, 131.9, 128.4, 127.7, 126.4, 125.8, 125.7, 124.4, 113.1, 112.4, 111.8, 108.6, 100.6, 56.2, 55.5. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_7^+$ [M+H] $^+$ 478.1106, найдено 478.1091.

3-[6,8-динитро-5-(1H-индол-3-ил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]-4-метилизоксазол (30k):



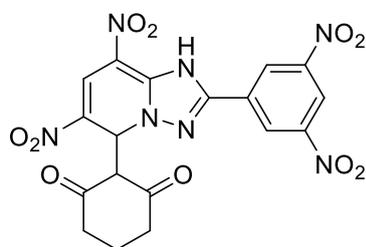
Соединение **30k** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 88%, температура плавления 217-219°C. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 11.18 (уш.с, 1H, NH, Ind), 8.81 (с, 1H, H-7), 7.48 (с, 1H, Ind), 7.34 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ind), 7.08 (с, 1 H, H-5), 7.05 (т, J = 7.5 Гц, 1H, Ind), 6.96 (т, J = 7.5 Гц, 1H, Ind), 6.86 (с, 1H, Ar), 2.26 (с, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 160.6, 149.7, 146.8, 136.7, 128.4, 125.8, 125.4, 124.8, 121.8, 119.8, 118.6, 113.1, 112.4, 110.2, 105.2, 56.1, 11.4. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_5^+$ [M+H] $^+$ 408.1051, найдено 408.1051.

2-[6,8-динитро-2-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил]циклогексан-1,3-дион (30l):



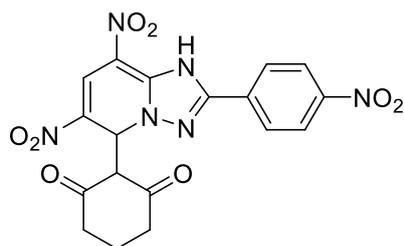
Соединение **30l** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 78%, температура плавления 224-226°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.47 (с, 1 H, H-7), 8.00 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.10 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 6.98 (с, 1H, H-5), 3.85 (с, 3H, OMe, Ar), 2.35(уш.с, 4H, 2CH₂), 1.76 (уш.с, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 162.2, 152.0, 145.0, 129.9, 127.9, 127.4, 117.0, 114.8, 107.7, 56.0, 53.2, 20.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₉H₁₈N₅O₇⁺ [M+H]⁺ 428.1201, найдено 428.1200.

2-[6,8-динитро-2-(3,5-динитрофенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил]циклогексан-1,3-дион (30m):



Соединение **30m** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 86%, температура плавления 247-249°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 10.8 (с, 1H, OH), 9.08 (с, 2H, Ar), 8.87 (с, 1H, Ar), 8.58 (с, 1H, H-7), 6.98 (с, 1H, H-5), 2.33 (уш.с, 4 H, 2CH₂), 1.76 (уш.с, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 152.8, 148.9, 147.7, 131.1, 128.9, 126.8, 126.0, 119.8, 112.4, 110.0, 53.1, 33.1, 20.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₈H₁₄N₇O₁₀⁺ [M+H]⁺ 488.0797, найдено 488.0801.

2-[6,8-динитро-2-(4-нитрофенил)-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил]циклогексан-1,3-дион (30n):



Соединение **30n** получено по методике **ОМ-5а**, коричневый порошок, выход 78%, температура плавления 234-236°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6): δ 8.52 (с, 1H, H-7), 8.36-8.31 (м, 4H, Ar), 7.01 (с, 1 H, H-5), 2.34(уш.с, 4H, 2CH₂), 1.78 (уш.с, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*6): δ 186.2, 152.0, 149.1, 146.4, 132.0, 129.1, 128.2, 126.9, 124.5, 112.0, 108.6, 53.3, 33.1, 20.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₈H₁₅N₆O₈⁺ [M+H]⁺ 443.0946, найдено 443.0946.

5. Выводы

1. На основе синтетически и коммерчески доступных высокоэлектрофильных пиридинов и азолопиридинов разработан новый подход к синтезу ранее неизвестных функционализированных производных дигидропиридина и тетрагидропиридина.
2. Был синтезирован широкий ряд высокоэлектрофильных 2,5-замещенных 3-нитропиридинов и изучена их реакционная способность в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазаметин-илидом. Исследована зависимость влияния заместителей в пиридиновом кольце на направление реакции и на количественный и качественный состав образующихся продуктов, что делает данное превращение подходящим инструментом для направленной функционализации пиридинов.
3. На основе 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов были разработаны методы синтеза новых производных тетрагидропиридина – продуктов взаимодействия в условиях реакции [4+2]-циклоприсоединения, а также 1,4-дигидропиридинов – аддуктов реакций нуклеофильного присоединения. Обнаружена зависимость влияния заместителя в пиридиновом кольце на способность вступать в реакции деароматизации с нуклеофилами.
4. Синтезирован ряд новых 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов, изучены их реакции нуклеофильного присоединения с индолами и СН-кислотами. Было обнаружено, что на основе данных соединений могут быть синтезированы производные 1,4-дигидропиридинов. Полученные результаты подтвердили ранее обнаруженную корреляцию между типом заместителя в пиридиновом кольце и склонностью системы вступать в реакции деароматизации. Также впервые было продемонстрировано на примере 6-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридина, что такие системы могут вступать в реакции (3+2)-циклоприсоединения с нестабилизированным N-метилазаметин-илидом с образованием производных тетрагидропиридинов.
5. Был разработан новый универсальный метод синтеза 6-R-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов на основе реакции орто-диаминов с S₂Cl₂, применимость которого также была продемонстрирована для бензольных систем. Изучена способность полученных тиадиазоло[3,4-*b*]пиридинов вступать в реакции деароматизации посредством присоединения нуклеофилов (донорные (гет)арены и СН-кислоты), а также реакции (3+2)-циклоприсоединения. Полученные результаты хорошо согласуются с ранее наблюдаемыми закономерностями, обнаруженными нами при изучении 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов и 6-R-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов.

6. Был изучен синтез 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин-3-оксида и 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-с]пиридина, установлено, что они существуют в виде аддуктов с водой или метанолом. Было продемонстрировано, что указанные субстраты успешно могут быть использованы в качестве эквивалентов в реакциях 7-нитро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридин-3-оксида и 7-нитро-[1,2,5]селенадиазоло[3,4-с]пиридина с С-нуклеофилами.
7. Синтезирован ряд новых 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов, изучены их реакции нуклеофильного присоединения с индолами и СН-кислотами. Было обнаружено, что на основе данных соединений могут быть синтезированы производные 1,2-дигидропиридинов.

6. Список публикаций

Статьи:

1. Bastrakov M.A. Dearomatization of 3,5-dinitropyridines – an atom-efficient approach to fused 3-nitropyrrolidines / M.A. Bastrakov, A. Yu. Kucherova, A.K. Fedorenko, A.M. Starosotnikov, I.V. Fedyanin, I.L. Dalinger, S. A. Shevelev // *Arkivoc* – 2017 – № 3 – С. 181 – 190.
2. Bastrakov M.A. Dearomative (3+2) cycloaddition of 2-substituted 3,5-dinitropyridines and N-methyl azomethine ylide / M.A. Bastrakov, A.K. Fedorenko, A.M. Starosotnikov, V.V. Kachala, S. A. Shevelev // *Chem Heterocycl Comp* – 2019 – № 55 – С. 72 – 77.
3. Бастраков М.А. Синтез 6-R-изоксазоло[4,3-*b*]пиридинов и их реакции с C-нуклеофилами / М.А. Бастраков, А.К. Федоренко, А.М. Старосотников // *Известия Академии Наук. Серия химическая* – 2020 – Т. 69, № 2 – С. 394 – 397.
4. Bastrakov M.A. Synthesis and Facile Dearomatization of Highly Electrophilic Nitroisoxazolo[4,3-*b*]pyridines / M.A. Bastrakov, A.K. Fedorenko, A.M. Starosotnikov, I.V. Fedyanin, V.A. Kokorekin // *Molecules* – 2020 – № 25 – С. 2194 – 2208.
5. Bastrakov M.A. Nitropyridines as 2 π -Partners in 1,3-Dipolar Cycloadditions with N-Methyl Azomethine Ylide: An Easy Access to Condensed Pyrrolines / M.A. Bastrakov, A.K. Fedorenko, A.M. Starosotnikov, A.Kh. Shakhnes // *Molecules* – № 26 – 2021 – С. 5547 – 5555.
6. Ivanova V.V. Synthesis and nucleophilic dearomatization of highly electrophilic [1,2,5]selenadiazolo[3,4-*b*]pyridines / V.V. Ivanova, A.K. Fedorenko, A.M. Starosotnikov, M.A. Bastrakov // *Russian Chemical Bulletin* – 2022 – Т. 71, № 8 – С. 1826 – 1829.
7. Бастраков М.А. Реакции высокоэлектрофильных 6,8-динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов с C-нуклеофилами / М.А. Бастраков, В.Г. Надыкта, А.К. Федоренко, А.М. Старосотников // *Известия Академии Наук. Серия химическая* – 2023 – Т. 72, № 4 – С. 960 – 966.
8. Fedorenko A.K. A New Efficient Method for the Synthesis of Fused [1,2,5]Thiadiazoles and Their Dearomatization with C-Nucleophiles / A.K. Fedorenko, V.V. Ivanova, M.E. Minyaev, M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov // *ChemistrySelect* – 2023 – Т. 8 № 43 – DOI: 10.1002/slct.202303122.
9. Fedorenko A.K. Synthesis of new [1,2,5]chalcogenadiazoles fused with pyridine skeleton and their reactions with neutral C-nucleophiles / A.K. Fedorenko, V.V. Ivanova, A.M. Starosotnikov, M.E. Minyaev, M.A. Bastrakov // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2025 – DOI: 10.1002/jhet.70053.

Тезисы конференций:

1. 2-R-3,5-Динитропиридины в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с азометин-илидами / А.К. Федоренко, М.А. Бастраков, А.М. Старосотников // VII Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2017 год.
2. Синтез 1-R-(6-нитроизоксазоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)метанонов / А.К. Федоренко, М.А. Бастраков, А.М. Старосотников // XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019», секция «Химия», Москва, 2019 год.

3. Fused nitropyridines - a new type of HIV-1 integrase inhibitors / V.V. Nikol'skiy, A.K. Fedorenko, M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov // Advances in synthesis and complexing, Fifth International Scientific Conference, Москва, 2019.
4. Синтез 1-R-(6-замещенных изоксазоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)метанонов / A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // Всероссийская конференция «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (CHEMSCI-2019), Москва, 2019 год.
5. Реакции нитропиридинов с нуклеофилами: замещение, присоединение, циклоприсоединение / M.A. Бастраков, A.M. Старосотников, A.K. Федоренко, В.В. Никольский // Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (АКС-2019), Москва, 2019 год.
6. Производные 6-нитроизоксазолоазоло[4,3-*b*]пиридинов как диенофилы в реакции [4+2]-циклоприсоединения / A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2019 год.
7. Superelectrophilic reactivity of isoxazolo[4,3-*b*]pyridines / A.K. Fedorenko, M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov // Марковниковский конгресс по органической химии, Казань, 2019.
8. Reactions of highly electrophilic condensed pyridines with neutral C-nucleophiles / A.M. Starosotnikov, A.K. Fedorenko, K.V. П'kov, M.A. Bastrakov // Марковниковский конгресс по органической химии, Казань, 2019.
9. Nucleophilic dearomatization of nitropyridines / M.A. Bastrakov, A.K. Fedorenko, V.V. Nikol'skiy, A.M. Starosotnikov // Марковниковский конгресс по органической химии, Казань, 2019.
10. 6-R-Изоксазоло[4,3-*b*]пиридины – новое семейство супер-электрофилов: синтез и реакционная способность / A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней WSOC-2020, Красновидово, 2020 год.
11. 6-R-Изоксазоло[4,3-*b*]пиридины в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с N-азометин-идами / A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020», Москва, 2020.
12. Нитропиридины в реакциях (3+2)-циклоприсоединения с N-азометин-илидом / A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней WSOC-2021, Сочи, 2021 год.
13. Новый эффективный метод синтеза конденсированных [1,2,5]тиадиазолов и их реакции с C-нуклеофилами / В.В. Иванова, A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // Восьмая междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Санкт-Петербург, 2023 год.
14. 4-Метокси-7-нитро-4,5-дигидро[1,2,5]селенадиазоло[4,3-*c*]пиридин: синтез и реакционная способность / А.С. Карамулин, A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // X Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2023 год.
15. 4-OR-7-Нитро-4,5-дигидро[1,2,5]фуроксано- и -селенадиазоло[4,3-*c*]пиридины – прекурсоры для синтеза потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ-1 / A.K. Федоренко, M.A. Бастраков, A.M. Старосотников // X Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2023 год.

16. Использование нитропиридинов как строительных блоков в синтезе различных гетероциклических систем / А.К. Федоренко, М.А. Бахраков, А.М. Старосотников // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», Москва, 2024 год.
17. С-Н функционализация бициклических производных пиридина / В.В. Иванова, А.К. Федоренко, М.А. Бахраков, А.М. Старосотников // Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», Казань, 2024 год.

7. Список литературы

1. Colbon P. J. J. The Growing Importance of Chirality in 3D Chemical Space Exploration and Modern Drug Discovery Approaches for Hit-ID / I. P. Silvestri, P. J. J. Colbon // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2021 – № 12 – С. 1220 – 1229.
2. Quinn R. J. Scaffold Flatness: Reversing the Trend / F. M. Tajabadi, M. R. Campitelli, R. J. Quinn // *Springer Science Rev.* – 2013 – № 1 – С. 141 – 151.
3. Comins D.L. Dihydropyridine preparation and application in the synthesis of pyridine derivatives / D.L. Comins, K. Higuchi, D.W. Young // *Adv Heterocycl Chem.* – 2013 – Т. 110 – С. 175 – 235.
4. Charette A.B. Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to N-Activated Pyridines / J.A. Bull, J.J. Mousseau, G. Pelletier, A.B. Charette // *Chem. Rev.* – 2012 – № 112 – С. 2642 – 2713.
5. You S.-L. Catalytic Asymmetric Dearomatization Reactions / C.-X. Zhuo, W. Zhang, S.-L. You // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012 – № 51 – С. 12662 – 12686.
6. Sathiyarayanan K.I. Dearomatization Strategies of Heteroaromatic Compounds / G. Ramachandran, K.I. Sathiyarayanan // *Curr. Organocat.* – 2015 – № 2 – С. 14 – 26.
7. Tsukano C. Dearomatization Reactions of Electron-Deficient Aromatic Rings / C. Tsukano, Y. Takemoto // *Asymmetric Dearomatization Reactions* (book) – New York: Wiley-VCH 2016 – 32 С.
8. He X.-L. Highly Stereoselective Dearomative (3 + 2) Cycloaddition of Cyclic Pyridinium Ylides to Access SpiroIndolizidine Scaffolds / X.-L. He, C. Wang, Y.-W. Wen, Y.-B. Zhao, H. Yang, S. Qian, L. Yang, Z. Wang // *Org. Chem. Front.* – 2021 – № 8 – С. 5847 – 5851.
9. Zhang Y.-F. Base-Promoted Cascade Reactions of 3-(1-Alkynyl)chromones with Pyridinium Ylides to Chromeno[2,3-d]azepine Derivatives / Y.-F. Zhang, W.-D. Duan, J. Chen, Y. Hu // *J. Org. Chem.* – 2019 – № 89 – С. 4467 – 4472.
10. Beeler A.B. Unified Synthesis of Azepines by Visible-Light-Mediated Dearomative Ring Expansion of Aromatic N-Ylides / M.J. Mailloux, G.S. Fleming, S.S. Kumta, A.B. Beeler // *Org. Lett.* – 2021 – № 23 – С. 525 – 529.
11. Yan C.-G. Molecular Diversity of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Quinolinium Ylides with Isatylidene Malononitriles / J. Sun, Y. Zhang, G.-L. Shen, C.-G. Yan // *ChemistrySelect* – 2017 – № 2 – С. 10835 – 10839.
12. Coldham I. Synthesis of Pyrrolo[1,2-a]quinolines by Formal 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Quinolinium Salts / A. Choi, R.M. Morley, I. Coldham // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019 – № 15 – С. 1480 – 1484.
13. Yan C. Synthesis of Indanone-Containing Heterocycles Via Cycloaddition Reaction of Quinolinium Ylides with 1,3-Indanedione and 2-Arylidene-1,3-indanediones / B. Ding, Y. Jiang, Y. Zhang, R. Ye, Y. Sun, C. Yan // *Chin. J. Org. Chem.* – 2020 – № 40 – С. 1003 – 1016.
14. Yan C.-G. Formation of Diverse Polycyclic Spirooxindoles Via Three Component Reaction of Isoquinolinium Salts, Isatins and Malononitrile / J. Sun, G.-L. Shen, Y. Huang, C.-G. Yan // *Sci. Rep.* – 2017 – № 7 (41024) – С. 1 – 10.
15. Feng X. Catalytic Asymmetric Inverse-Electron Demand 1,3-Dipolar Cycloaddition of Isoquinolinium Methylides with Enecarbamates by a Chiral N,N'-Dioxide/Ag(I) Complex / Y. Xu, Y. Liao, L. Lin, Y. Zhou, J. Li, X. Liu, X. Feng // *ACS Catal.* – 2016 – № 6 – С. 589 – 592.
16. Zubarev A. A. New Quinoline and Isoquinoline-Based Multicomponent Methods for the Synthesis of 1,1(3,3)-Dicyanotetrahydrobenzoindolizines / I.A. Sanin, A.A. Zubarev, A.Y. Rudenko, L.A.

- Rodinovskaya, E.A. Batuev, A.M. Shestopalov // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2018 – № 67 – C. 297 – 303.
17. Dowden J. Stereoselective Synthesis of Tetrahydroindolizines Through the Catalytic Formation of Pyridinium Ylides from Diazo Compounds / J. Day, B. McKeever-Abbas, J. Dowden // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016 – № 55 – C. 5809 – 5813.
 18. Feng X. Asymmetric Synthesis of Tetrahydroindolizines by Bimetallic Relay Catalyzed Cycloaddition of Pyridinium Ylides / D. Zhang, L. Lin, J. Yang, X. Liu, X. Feng // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2018 – № 57 – C. 12323 – 12327.
 19. Sen S. Blue Light Emitting Diode-Mediated in situ Generation of Pyridinium and Isoquinolinium Ylides from Aryl Diazoesters: Their Application in the Synthesis of Diverse Dihydroindolizine / S. Sar, S. Guha, T. Prabakar, D. Maiti, S. Sen // *J. Org. Chem.* – № 86 – C. 11736 – 11747.
 20. Peng S. Rhodium-Catalyzed Regio divergent (3 + 2) and (5 + 2) Cycloadditions of Quinolinium Ylides with Alkynes / M. He, N. Chen, J. Wang, S. Peng // *Org. Lett.* – 2019 – № 21 – C. 5167 – 5171.
 21. Peng Y. Highly Enantioselective Synthesis of [1,2,4]Triazino[5,4- a]isoquinoline Derivatives via (3 + 3) Cycloaddition Reactions of Diazo Compounds and Isoquinolinium Methylides / W. Wu, X. Yan, X. Li, Y. Ning, L. Hu, L. Zhu, Q. Ouyang, Y. Peng // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 3766 – 3771.
 22. Guo H. Formal (5 + 3) Cycloaddition of Zwitterionic Allylpalladium Intermediates with Azomethine Imines for Construction of N,O-Containing Eight-Membered Heterocycles / C. Yuan, Y. Wu, D. Wang, Z. Zhang, C. Wang, L. Zhou, C. Zhang, B. Song, H. Guo // *Adv. Synth. Catal.* – 2018 – № 360 – C. 652 – 658.
 23. Doyle M.P. Catalyst Choice for High Enantioselective (3 + 3) Cycloaddition of Enoldiazocarbonyl Compounds / K.O. Marichev, F.G. Adly, A.M. Carranco, E.C. García, H. Arman, M.P. Doyle // *ACS Catal.* – 2018 – № 8 – C. 10392 – 10400.
 24. Liu H. Palladium-Catalyzed (4 + 3) Dearomatizing Cycloaddition Reaction of N-Iminoquinolinium Ylides / W. Dai, C. Li, Y. Liu, X. Han, X. Li, K. Chen, H. Liu // *Org. Chem. Front.* – 2020 – № 7 – C. 2612 – 2617.
 25. Fokin V.V. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Triazoles with Nitrile. / T. Horneff, S. Chuprakov, N. Chernyak, V. Gevorgyan, V.V. Fokin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008 – № 130 – C. 14972 – 14974.
 26. Yoo E.J. Multicomponent (5 + 2) Cycloaddition Reaction for the Synthesis of 1,4-Diazepines: Isolation and Reactivity of Azomethine Ylides / D.J. Lee, H.S. Han, J. Shin, E.J. Yoo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014 – № 136 – C. 11606 – 11609.
 27. Yoo E.J. Gold-Catalyzed (5 + 2) Cycloaddition of Quinolinium Zwitterions and Allenamides as an Efficient Route to Fused 1,4-Diazepines / N. De, C.E. Song, D.H. Ryu, E.J. Yoo // *Chem. Commun.* – 2018 – № 54 – C. 6911 – 6914.
 28. Yoo E.J. Higher-Order Cycloaddition of N-Aromatic Zwitterions and Ketenes to Access Diazepine Derivatives / Y. Lee, J. Kim, J.Y. Lee, H. Hwang, E.J. Yoo // *Asian J. Org. Chem.* – № 8 – C. 1654 – 1658.
 29. Yoo E.J. Cu(I)-Catalyzed Enantioselective (5 + 1) Cycloaddition of N-Aromatic Compounds and Alkynes Via Chelating-Assisted 1,2-De-aromative Addition / N. De, D. Ko, S.-Y. Baek, C. Oh, J. Kim, M.H. Baik, E.J. Yoo // *ACS Catal.* – 2020 – № 10 – C. 10905 – 10913.
 30. Yoo E.J. Synthesis of Chiral Diazocine Derivatives via a Copper-Catalyzed Dearomative (5 + 3) Cycloaddition / J.Y. Lee, R.K. Varshnaya, E.J. Yoo // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 3731 – 3735.

31. Bazgir A. Three Component Diastereoselective Synthesis of Stable 1,4-Diionic Organosulfurs / L. Moafi, S. Ahadi, H.R. Khavasi, A. Bazgir // *Synthesis* – 2011 – № 2011 – C. 1399 – 1402.
32. Zhai H. Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates as a Useful Class of Sulfur Containing Synthons: Application to the Synthesis of 2,5-Dihydro 1,4,5-Thiadiazepines / B. Cheng, Y. Li, T. Wang, X. Zhang, H. Li, Y. Li, H. Zhai // *Chem. Commun.* – 2019 – № 55 – C. 14606 – 14608.
33. Zhai H. Application of Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates: Synthesis of Benzopyridothiazepines and Benzothiophenes / B. Cheng, Y. Li, T. Wang, X. Zhang, H. Li, Y. He, Y. Li, H. Zhai // *J. Org. Chem.* – 2020 – № 85 – C. 6794 – 6802.
34. Zhai H. Two Reaction Modes of Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates with Sulfenes: Synthesis of 3H-1,2-Dithiole 2,2-Dioxides, 1,9a-Dihydropyrido[2,1-c][1,4]thiazines and Indolizines / B. Cheng, Y. Li, X. Zhang, S. Duan, H. Li, Y. He, Y. Li, T. Wang, H. Zhai // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 5817 – 5821.
35. Zhai H. Synthesis of Pyridothiazepines via a 1,5-Dipolar Cycloaddition Reaction between Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates and Activated Allenes / B. Cheng, X. Zhang, H. Li, Y. He, Y. Li, H. Sun, T. Wang, H. Zhai // *Adv. Synth. Catal.* – 2020 – № 362 – C. 4668 – 4672.
36. C.-Y. Li. Two Reaction Modes of 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles and Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates: Catalyst-Free Synthesis of Pyrido[1,2-a]pyrazine Derivatives and 1,4-Thiazine Derivatives / S. Duan, C. Chen, Y. Chen, Y. Jie, H. Luo, Z.-F. Xu, B. Cheng, C.-Y. Li // *Org. Chem. Front.* – 2021 – № 8 – C. 6962 – 6967.
37. Xu J. Visible-Light-Induced (1 + 5) Annulation of Phosphoryl Diazomethylarenes and Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates / S. Sun, Y. Wei, J. Xu // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 6024 – 6030.
38. Feng X. Catalytic Asymmetric Tandem Cycloisomerization/ (5 + 2) Cycloaddition Reaction of N-Aryl Nitron Alkynes with Methyleneindolinones / B. Hu, X. Zhang, Y. Mo, J. Li, L. Lin, X. Liu, X. Feng // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 1034 – 1039.
39. Yan C.-G. Selective Construction of Spiro[indene-2,4'-pyrido[1,2-a]quinolines] and Dihydroindeno[1,2-b]pyrene Via Domino Reactions of Huisgen's 1,4-Dipoles / Y.-Y. Zhang, Y. Han, J. Sun, J. C.-G. Yan // *ChemistrySelect* – 2017 – № 2 – C. 7382 – 7386.
40. Yan C.-G. Selective Construction of Spiro[indene-2,4'-pyrido[1,2-a]quinolines] and Dihydroindeno[1,2-b]pyrene Via Domino Reactions of Huisgen's 1,4-Dipoles / Y.-Y. Zhang, Y. Han, J. Sun, C.-G. Yan // *ChemistrySelect* – 2018 – № 3 – C. 13271 – 13274.
41. Y.-Y. Liu. Diastereoselective Synthesis of Highly Functionalized Polycyclic Benzosultams Via Tandem Cyclisations of Cyclic N-Sulfonylimines with in situ Generated Huisgen 1,4-Dipoles / H.-W. Zhao, X.-Q. Chen, H.-L. Pang, T. Tian, B. Li, X.-Q. Song, W. Meng, Z. Yang, Y.-D. Zhao, Y.-Y. Liu // *RSC Adv.* – 2016 – № 6 – C. 61732 – 61739.
42. Galeev A.R. Cycloaddition of Huisgen 1,4-Dipoles: Synthesis and Rapid Epimerization of Functionalized Spiropyrido[2,1-b][1,3]oxazinePyrroles and Related Products / A.R. Galeev, A.A. Moroz, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // *RSC Adv.* – 2021 – № 12 – C. 578 – 587.
43. Nenajdenko V. G. Metal-Free Stereoselective Annulation of Quinolines with Trifluoroacetylacetylenes and Water: An Access to Fluorinated Oxazinoquinolines / B.A. Trofimov, K.V. Belyaeva, L.P. Nikitina, A.V. Afonin, A.V. Vashchenko, V.M. Muzalevskiy, V.G. Nenajdenko // *Chem. Commun.* – 2018 – № 54 – C. 2268 – 2271.
44. Nenajdenko V. G. Diastereoselective Synthesis of CF₃-Oxazinoquinolines in Water / V.M. Muzalevskiy, K.V. Belyaeva, B.A. Trofimov, V.G. Nenajdenko // *Green Chem.* – 2019 – № 21 – C. 6353 – 6360.

45. Feng X. Synthesis of Dihydroisoquinoline and Dihydropyridine Derivatives via Asymmetric Dearomative Three-Component Reaction / G. Pan, C. He, M. Chen, Q. Xiong, W. Cao, X. Feng // *CCS Chem.* – 2022 – № 4 – C. 2000 – 2008.
46. Piettre S.R. Aromatic C = C Bonds as Dipolarophiles: Facile Reactions of Uncomplexed Electron-Deficient Benzene Derivatives and Other Aromatic Rings with a Non-Stabilized Azomethine Ylide / S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S.R. Piettre // *Chem. Eur. J.* – 2013 – № 19 – C. 7181 – 7192.
47. Feng X. Asymmetric Synthesis of Tetrazole and Dihydroisoquinoline Derivatives by Isocyanidebased Multicomponent Reactions / Q. Xiong, S. Dong, Y. Chen, X. Liu, X. Feng // *Nat. Commun.* – 2019 – № 10 – C. 2116 – 2123.
48. Harmata M. (4 + 3) Cycloaddition Reactions of N-Alkyl Oxidopyridinium Ions / C. Fu, N. Lora, P.L. Kirchhoefer, D.R. Lee, E. Altenhofer, C.L. Barnes, N.L. Hungerford, E.H. Krenske, M. Harmata // *Angew. Chem.* – 2017 – № 56 – C. 14682 – 14687.
49. Harmata M. Endo Selectivity in the (4 + 3) Cycloaddition of Oxidopyridinium Ions / W. Sungnoi, A.B. Keto, R.B. Roseli, J. Liu, H. Wang, C. Fu, E.L. Regalado, E.H. Krenske, M. Harmata // *Org. Lett.* – 2021 – № 23 – C. 8302 – 8306.
50. Harmata M. Generation of the 7-Azabicyclo[4.3.1]decane Ring System via (4 + 3) Cycloaddition of Oxidopyridinium Ions / C. Fu, S.P. Kelley, J. Tu, M. Harmata // *J. Org. Chem.* – 2021 – № 86 – C. 7028 – 7037.
51. Wang Q. Diastereoselective Trifunctionalization of Pyridinium Salts to Access Structurally Crowded Azaheteropolycycles / Z. Cui, K. Zhang, L. Gu, Z. Bu, J. Zhao, Q. Wang // *Chem. Commun.* – 2021 – № 57 – C. 9402 – 9405.
52. Yu P. Strategic C–C Bond-Forming Dearomatization of Pyridines and Quinolines / D. Wang, Z. Wang, Z. Liu, M. Huang, J. Hu, P. Yu // *Org. Lett.* – 2019 – № 21 – C. 4459 – 4463.
53. Yu P. One-Pot Selective Saturation and Functionalization of Heteroaromatics Leading to Dihydropyridines and Dihydroquinolines / D. Wang, Y. Jiang, L. Dong, G. Li, B. Sun, L. Désaubry, P. Yu // *J. Org. Chem.* – 2020 – № 85 – C. 5027 – 5037.
54. Harutyunyan S. R. Nucleophilic Dearomatization of N-Heteroaromatics Enabled by Lewis Acids and Copper Catalysis / X. Yan, L. Ge, M. C. Reis, S. R. Harutyunyan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020 – № 142 – C. 20247 – 20256.
55. Smith J. M. A Predictive Model for Additions to N-alkyl Pyridiniums / B. J. Knight, Z. A. Tolchin, J. M. Smith // *Chem. Commun.* – 2021 – № 57 – C. 2693 – 2696.
56. Smith J. M. Regioselective Asymmetric Alkynylation of N-Alkyl Pyridiniums / T. A. Grigolo, A. R. Subhit, J. M. Smith // *Org. Lett.* – 2021 – № 23 – C. 6703 – 6708.
57. You S.-L. Efficient Synthesis of N-Alkylated 4-Pyridones by Copper-Catalyzed Intermolecular Asymmetric Propargylic Amination / W. Shao, Y. Wang, Z.-P. Yang, X. Zhang, S.-L. You // *Chem. Asian J.* – 2018 – № 13 – C. 1103 – 1107.
58. Yan C.-G. Construction of C(sp²)–X (X = Br, Cl) Bonds through a Copper-Catalyzed Atom-Transfer Radical Process: Application for the 1,4-Difunctionalization of Isoquinolinium Salts / Q. Sun, Y.-Y. Zhang, J. Sun, Y. Han, X. Jia, C.-G. Yan // *Org. Lett.* – 2018 – № 20 – C. 987 – 990.
59. Yan C.-G. Copper-Catalyzed Selective Difunctionalization of N-Heteroarenes through a Halogen Atom Transfer Radical Process / H.-L. Fang, Q. Sun, R. Ye, J. Sun, Y. Han, C.-G. Yan // *New J. Chem.* – 2019 – № 43 – C. 13832 – 13836.
60. Yan C.-G. Copper-Catalyzed Selective 1,2-Dialkylation of N-Heteroarenes Via a Radical Addition/Reduction Process: Application for the Construction of Alkylated Dihydroazaarenes

- Derivatives / Q. Sun, Y.-Y. Zhang, J. Sun, Y. Han, X. Jia, C.-G. Yan // *J. Org. Chem.* – 2018 – № 83 – C. 6640 – 6649.
61. Wang G. Slicing and Splicing of BromodifluoroN-arylacetamides: Dearomatization and Difunctionalization of Pyridines / H. Chen, Y. Yang, L. Wang, Y. Niu, M. Guo, X. Ren, W. Zhao, X. Tang, G. Wang // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 6610 – 6616.
 62. Guan Z.-H. Copper-Catalyzed Asymmetric Dearomative Alkynylation of Isoquinolines / X. Kou, Q. Zhao, Z.-H. Guan // *Org. Chem. Front.* – 2020 – № 7 – C. 829 – 833.
 63. Chen X. Copper-Catalyzed Selective 1,2-Difunctionalization of N-Heteroaromatics through Cascade C–N/C = C/C = O Bond Formation / Q. He, F. Xie, C. Xia, W. Liang, Z. Guo, Z. Zhu, Y. Li, X. Chen // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 7976 – 7980.
 64. Hu W. Regio- and Diastereoselective Three-Component Reactions via Trapping of Ammonium Ylides with N-Alkyl quinolinium Salts: Synthesis of Multisubstituted Tetra- and Dihydroquinoline Derivatives / Z. Kang, D. Zhang, W. Hu // *Org. Lett.* – 2017 – № 19 – C. 3783 – 3786.
 65. Hu W. Trapping of Transient Zwitterionic Intermediates by N-Acyl pyridinium Salts: A Palladium Catalyzed Diastereoselective Three-Component Reaction / D. Zhang, Z. Kang, W. Hu // *J. Org. Chem.* – 2017 – № 82 – C. 5952 – 5958.
 66. Pigge F.C. Sequential Pyridine Dearomatization–Mizoroki–Heck Cyclization for the Construction of Fused (Dihydropyrido)isoindolinone Ring Systems / M.S. Joshi, F.C. Pigge // *Synthesis* – 2018 – № 50 – C. 4837 – 4845.
 67. Khan A. Selective Approach to N-Substituted Tertiary 2-Pyridones / Wang Y., Xu Y., Khan S., Zhang Z., Khan A. // *New J. Chem.* – 2022 – № 46 – C. 11138 – 11142.
 68. Wang F. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Dearomative Arylation or Alkenylation of Quinolinium Salts / Y. Wang, Y. Liu, D. Zhang, H. Wei, M. Shi, F. Wang // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016 – № 55 – C. 3776 – 3780.
 69. Karimov R. R. Enantioselective Synthesis of Dihydropyridines Containing Quaternary Stereocenters Through Dearomatization of Pyridinium Salts / D.J. Robinson, S.P. Spurlin, J.D. Gorden, R.R. Karimov // *ACS Catal.* – 2020 – № 10 – C. 51 – 55.
 70. Karimov R. R. Dearomatization of Heteroarenium Salts with ArBpin Reagents. Application to the Total Synthesis of a Nuphar Alkaloid / D.J. Robinson, K.G. Ortiz, N.P. O’Hare, R.R. Karimov // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 3445 – 3449.
 71. Breit B. Transition-Metal-Catalyzed Regiodivergent and Stereoselective Access to Branched and Linear Allylated 4-Pyridones / J.P. Schmidt, C. Li, B. Breit // *Chem. Eur. J.* – 2017 – № 23 – C. 6531 – 6534.
 72. Donohoe T. J. The Reductive C3 Functionalization of Pyridinium and Quinolinium Salts through Iridium-Catalyzed Interrupted Transfer Hydrogenation / A. Grozavu, H.B. Hepburn, P.J. Smith, H.K. Potukuchi, P.J. Lindsay-Scott, T.J. Donohoe // *Nat. Chem.* – 2019 – № 11 – C. 242 – 247.
 73. Donohoe T. J. Reductive Hydroxymethylation of 4-Heteroarylpyridines / H.B. Hepburn, T.J. Donohoe // *Chem. Eur. J.* – 2020 – № 26 – C. 1963 – 1967.
 74. Zhang M. Iridium/Acid Cocatalyzed Direct Access to Fused Indoles Via Transfer Hydrogenative Annulation of Quinolines and 1,2-Diketones / G. Lu, F. Xie, R. Xie, H. Jiang, M. Zhang // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 2308 – 2312.
 75. You S.-L. Time-Dependent Enantiodivergent Synthesis Via Sequential Kinetic Resolution / H.-F. Tu, P. Yang, Z.-H. Lin, C. Zheng, S.-L. You // *Nat. Chem.* – 2020 – № 12 – C. 838 – 844.
 76. You S.-L. Iridium-Catalyzed Intermolecular Asymmetric Allylic Amination with Pyridones / H.-F. Tu, Y.-H. Nie, C. Zheng, S.-L. You // *Adv. Synth. Catal.* – 2022 – № 364 – C. 3432 – 3437.

77. He Y. Iridium-Catalyzed Propenylation Reactions for the Synthesis of 4-Pyridone Derivatives / X.-d. Bai, J. Wang, Y. He // *Adv. Synth. Catal.* – 2019 – № 361 – C. 496 – 501.
78. Zhang M. Selective Construction of Fused Heterocycles by an Iridium-Catalyzed Reductive Three-Component Annulation Reaction / L. Gong, H. Zhao, J. Yang, H. Jiang, M. Zhang // *Chem. Commun.* – 2021 – № 57 – C. 8292 – 8295.
79. Zhang M. Direct Construction of Julolidines Via Reductive Annulation of Quinolines and Conjugated Enones by a MOF-Derived Hierarchically Porous Iridium Catalyst / H. Jia, R. Xie, G. Lu, H. Jiang, M. Zhang // *ACS Catal.* – 2022 – № 12 – C. 10294 – 10303.
80. Ong T.-C. Ruthenium-Mediated Dual Catalytic Reactions of Isoquinoline Via C-H Activation and Dearomatization for Isoquinolone / T.-H. Wang, W.-C. Lee, T.-C. Ong // *Adv. Synth. Catal.* – 2016 – № 358 – C. 2751 – 2758.
81. Fan Q.-H. Highly Enantioselective Ruthenium-Catalyzed Cascade Double Reduction Strategy: Construction of Structurally Diverse Julolidines and Their Analogues / L.-R. Wang, D. Chang, Y. Feng, Y.-M. He, G.-J. Deng, Q.-H. Fan // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 2251 – 2255.
82. Sun J. Ruthenium-Catalyzed Chemoselective N-H Bond Insertion Reactions of 2-Pyridones/7-Azaindoles with Sulfoxonium Ylides / X. Liu, Y. Shao, J. Sun // *Org. Lett.* – 2021 – № 23 – C. 1038 – 1043.
83. Donohoe T. J. Single Point Activation of Pyridines Enables Reductive Hydroxymethylation / B. Marinic, H. B. Hepburn, A. Grozavu, M. Dow, T. J. Donohoe // *Chem. Sci.* – 2021 – № 12 – C. 742 – 746.
84. Zhang M. Syn-Selective Construction of Fused Heterocycles by Catalytic Reductive Tandem Functionalization of N-Heteroarenes / J. Yang, H. Zhao, Z. Tan, L. Cao, H. Jiang, C. Ci, P. H. Dixneuf, M. Zhang // *ACS Catal.* – 2021 – № 11 – C. 9271 – 9278.
85. Zhang M. Construction of Fused Tetrahydroquinolines by Catalytic Hydride-Transfer-Initiated Tandem Functionalization of Quinolines / R. Guan, H. Zhao, M. Zhang // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 3048 – 3052.
86. Doyle A. G. Nickel-Catalyzed Enantioselective Arylation of Pyridine / J. P. Lutz, S. T. Chau, A. G. Doyle // *Chem. Sci.* – 2016 – № 7 – C. 4105 – 4109.
87. Chen X. Nitrogen-Doped Carbon Supported Nanocobalt Catalyst for Hydrogen-Transfer Dearomative Coupling of Quolinium Salts and Tetrahydroquinolines / S. Xu, Z. Cai, C. Liao, J. Shi, T. Wen, F. Xie, Z. Zhu, X. Chen // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 5209 – 5213.
88. García-Mancheño O. Enantioselective Dearomatization Reactions of Heteroarenes by Anion-Binding Organocatalysis / M. Aleksiev, O. García-Mancheño // *Chem. Commun.* – 2023 – № 59 – C. 3360 – 3372.
89. García-Mancheño O. Highly Enantioselective Nucleophilic Dearomatization of Pyridines by Anion-Binding Catalysis / O. García-Mancheño, S. Asmus, M. Zurro, T. Fischer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015 – № 54 – C. 8823 – 8827.
90. García-Mancheño O. Chiral Triazoles in Anion-Binding Catalysis: New Entry to Enantioselective Reissert-Type Reactions / M. Zurro, S. Asmus, J. Bamberger, S. Beckendorf, O. García-Mancheño // *Chem. Eur. J.* – 2016 – № 22 – C. 3785 – 3793.
91. Mukherjee S. Enantioselective Dearomatization of Isoquinolines by Anion-Binding Catalysis en Route to Cyclic α -Aminophosphonates / A. R. Choudhury, S. Mukherjee // *Chem. Sci.* – 2016 – № 7 – C. 6940 – 6945.

92. García-Mancheño O. Triazole Based Anion-Binding Catalysis for the Enantioselective Dearomatization of N-Heteroarenes with Phosphorus Nucleophiles / T. Fischer, Q.-N. Duong, O. García-Mancheño // *Chem. Eur. J.* – 2017 – № 23 – C. 5983 – 5987.
93. García-Mancheño O. Nucleophile Screening in Anion-Binding Reissert-Type Reactions of Quinolines with Chiral Tetrakis(triazole) Catalysts / Q.-N. Duong, L. Schifferer, O. García-Mancheño // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019 – № 2019 – C. 5452 – 5461.
94. Bernardi L. Catalytic Enantioselective Addition of Indoles to Activated N-Benzylpyridinium Salts: Nucleophilic Dearomatization of Pyridines with Unusual C-4 Regioselectivity / G. Bertuzzi, A. Sinisi, L. Caruana, A. Mazzanti, M. Fochi, L. Bernardi // *ACS Catal.* – 2016 – № 6 – C. 6473 – 6477.
95. Lassaletta J. M. Enantio- and Diastereoselective Nucleophilic Addition of N-tert-Butylhydrazones to Isoquinolinium Ions through Anion-Binding Catalysis / E. Matador, J. Iglesias-Sigüenza, D. Monge, P. Merino, R. Fernández, J. M. Lassaletta // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2021 – № 60 – C. 5096 – 5101.
96. Wang R. Enantioselective Dearomative Arylation of Isoquinolines / M. Zhang, W. Sun, G. Zhu, G. Bao, B. Zhang, L. Hong, M. Li, R. Wang // *ACS Catal.* – 2016 – № 6 – C. 5290 – 5294.
97. You S.-L. Chemoselective N-H Functionalization of Indole Derivatives via the Reissert-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid / Y. Cai, Q. Gu, S.-L. You // *Org. Biomol. Chem.* – 2018 – № 16 – C. 6146 – 6154.
98. Guo Y. Enantioselective Phosphonation of Isoquinolines Via Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Dearomatization / Z. Gao, Y. Guo // *Chem. Commun.* – 2022 – № 58 – C. 9393 – 9396.
99. Tan B. Construction of Tropane Derivatives by the Organocatalytic Asymmetric Dearomatization of Isoquinolines / J.-H. Xu, S.-C. Zheng, J.-W. Zhang, X.-Y. Liu, B. Tan // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016 – № 55 – C. 11834 – 11839.
100. Rovis T. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Nucleophilic Dearomatization of Alkyl Pyridiniums / D. M. Flanagan, T. Rovis // *Chem. Sci.* – 2017 – № 8 – C. 6566 – 6569.
101. Fogagnolo M. Enantioselective Dearomatization of Alkylpyridiniums by N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Nucleophilic Acylation / G. Di Carmine, D. Ragno, O. Bortolini, P. P. Giovannini, A. Mazzanti, A. Massi, M. Fogagnolo // *J. Org. Chem.* – 2018 – № 83 – C. 2050 – 2057.
102. Cozzi P. G. Organocatalytic Stereoselective Addition of Aldehydes to Acylquinolinium Ions / L. Mengozzi, A. Gualandi, P. G. Cozzi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016 – № 2016 – C. 3200 – 3207.
103. Bernardi L. Nucleophilic Dearomatization of Pyridines under Enamine Catalysis: Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Addition of Aldehydes to Activated N-Alkylpyridinium Salts / G. Bertuzzi, A. Sinisi, D. Pecorari, L. Caruana, A. Mazzanti, L. Bernardi, M. Fochi // *Org. Lett.* – 2017 – № 19 – C. 834 – 837.
104. Chen Y.-C. Asymmetric Dearomative Formal (4 + 2) Cycloadditions of N,4-Dialkylpyridinium Salts and Enones To Construct Azaspiro-[5,5]undecane Frameworks / R.-J. Yan, B.-X. Xiao, Q. Ouyang, H.-P. Liang, W. Du, Y.-C. Chen // *Org. Lett.* – 2018 – № 20 – C. 8000 – 8003.
105. Chen Y.-C. Asymmetric Dearomative Cascade Multiple Functionalizations of Activated N-Alkylpyridinium and N-Alkylquinolinium Salts / X. Song, R.-J. Yan, W. Du, Y.-C. Chen // *Org. Lett.* – 2020 – № 22 – C. 7617 – 7621.
106. Hou D.-R. Organocatalyzed Enantioselective Michael Addition of 2-Hydroxypyridines and α,β -Unsaturated 1,4-Dicarbonyl Compounds / Y.-C. Wu, Y. Jhong, H.-J. Lin, S. P. Swain, H. H. G. Tsai, D.-R. Hou // *Adv. Synth. Catal.* – 2019 – № 361 – C. 4966 – 4982.

107. Ye Z.-S. Bifunctional Lewis Base Catalyzed Asymmetric N-Allylic Alkylation of 2-Hydroxypyridines / F.-R. Zhang, F. Cao, K. Liu, Y.-P. He, G. Luo, Z.-S. Ye // *Org. Lett.* – 2022 – № 24 – C. 8603 – 8608.
108. Smith A. D. Catalytic Enantioselective Synthesis of 1,4-Dihydropyridines via the Addition of C(1)-Ammonium Enolates to Pyridinium Salts / C. McLaughlin, J. Bitai, L. J. Barber, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith // *Chem. Sci.* – 2021 – № 12 – C. 12001 – 12011.
109. He L. Aryne-Induced Dearomatized Phosphonylation of Electron-Deficient Azaarenes / C. Liu, L.-L. Liu, C.-Z. Gu, B. Dai, L. He // *RSC Adv.* – 2016 – № 6 – C. 33606 – 33610.
110. Yu Z.-X. Formal Insertion of Imines (or Nitrogen Heteroarenes) and Arynes into the C–Cl Bond of Carbon Tetrachloride / S.-J. Li, Y. Wang, J.-K. Xu, D. Xie, S.-K. Tian, Z.-X. Yu // *Org. Lett.* – 2018 – № 20 – C. 4545 – 4548.
111. Terrier F. Dual Behavior of 4-Aza-6-Nitrobenzofuroxan. A Powerful Electrophile in Hydration and σ -Complex Formation and a Potential Dienophile or Heterodiene in Diels–Alder Type Reactions / M. Sebban, R. Goumont, F. Terrier // *Journal of Organic Chemistry* – 2000 – № 65 – C. 7391 – 7398
112. I. Fleming, *Pericyclic Reaction*, Oxford University Press, Oxford, 1999.
113. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction*, J. Wiley and sons, New York, 1976.
114. Cikotiene I. Intramolecular Iodine-Mediated Oxygen Transfer from Nitro Groups to C \equiv C Bonds / I. Cikotiene // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012 – T. 14 – C. 2766 – 2773.
115. Wiles L. A. The action of sulphur monochloride on o-nitroanilines and o-phenylenediamines: the formation of 2,1,3-benzothiadiazoles / P. Hope, L. A. Wiles // *J. Chem. Soc. C: Org.* – 1966 – C. 1283 – 1289.
116. Tull R. J. General synthetic system for 1,2,5-thiadiazoles / L. M. Weinstock, P. Davis, B. Handelsman, R. J. Tull // *J. Org. Chem.* – 1967 – T. 32, № 9 – C. 2823 – 2829.
117. Starosotnikov A. M. Nucleophilic dearomatization of 4-aza-6-nitrobenzofuroxan by CH acids in the synthesis of pharmacology-oriented compounds / A. M. Starosotnikov, D. V. Shkaev, M. A. Bastrakov, I. V. Fedyanin, S. A. Shevelev, I. L. Dalinger // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017 – № 13 – C. 2854 – 2861.
118. Starosotnikov A. M. Dearomatization of oxa- or selenadiazolopyridines with neutral nucleophiles as an efficient approach to pharmacologically relevant nitrogen compounds / A. M. Starosotnikov, D. V. Shkaev, M. A. Bastrakov, I. V. Fedyanin, S. A. Shevelev, I. L. Dalinger // *Mendeleev Commun.* – 2018 – T. 28, № 6 – C. 638 – 640.
119. Murphy J. I. The Preparation of a Nitropyrido[3,4-c]furoxan: 7-Nitro[1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]pyridine 3-Oxide / A. S. Bailey, M. W. Heaton, J. I. Murphy // *J. Chem. Soc. C* – 1971 – № 7 – C. 1211 – 1217.
120. Wah W. M. Pyrolysis of Aryl Azides. VI. Identification of Neighbouring Group Effects in Pyrolysis of Azidopyridines and Azidoquinolines / L. K. Dyllal, W. M. Wah // *Aust. J. Chem.* – 1985 – T. 38 – C. 1045 – 1076.
121. Van der Plas H. C. A mechanistic study on the amination of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with liquid ammonia / D. A. De Bie, B. Geurtsen, I. E. Berg, H. C. Van der Plas // *J. Org. Chem.* – 1986 – T. 51, № 16 – C. 3209 – 3211.
122. Plazek E. Synthesis and reactions of some pyridines / Z. Talik, E. Plazek // *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* – 1960 – № 8 – C. 219 – 223.

123. Singh U. P. Selenadiazolopyridine: A Synthone for Supramolecular Assembly and Complexes with Metallophilic Interactions / G. Mukherjee, P. Singh, C. Ganguri, S. Sharma, H. B. Singh, N. Goel, U. P. Singh, R. J. Butcher // *Inorg. Chem.* – 2012 – T. 51, № 15 – C. 8128 – 8140.
124. Sanmartín C. Synthesis and in vitro Anticancer Activities of some Selenadiazole Derivatives / D. Plano, E. Moreno, M. Font, I. Encío, J.A. Palop, C. Sanmartín // *Arch. Pharm.* – 2010 – T. 343, № 11–12 – C. 680 – 691.
125. Bäuerle P. Vacuum-processed small molecule solar cells based on terminal acceptor-substituted low-band gap oligothiophenes / S. Steinberger, A. Mishra, E. Reinold, J. Levichkov, C. Uhrich, M. Pfeiffer, P. Bäuerle // *Chem. Commun.* – 2011 – T. 47, № 7 – C. 1982 – 1993.
126. Andronati S.A. Fries reaction and dakin rearrangement in benzo-2,1,3-thiadiazoles / I.A. Belen'kaya, G.P. Krokhina, S.A. Sirik, S.A. Andronati // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1987 – T. 23, № 12 – C. 1356 – 1359.
127. Nachtsheim B.J. Substitution Effect on 2-(Oxazoliny)-phenols and 1,2,5-Chalcogenadiazole-Annulated Derivatives: Emission-Color-Tunable, Minimalistic Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT)-Based Luminophores / D. Göbel, P. Rusch, D. Duvinage, T. Stauch, N.-C. Bigall, B.J. Nachtsheim // *J. Org. Chem.* – 2021 – T. 86, № 21 – C. 14333 – 14355.
128. Li Y. Tuning the photovoltaic performance of BT-TPA chromophore based solution-processed solar cells through molecular design incorporating of bithiophene unit and fluorine-substitution / L. Wang, L. Yin, C. Ji, Y. Li // *Dyes Pigm.* – 2015 – T. 118 – C. 37 – 44.
129. Beecken H. Ergiebige Darstellung von 2.1.3-Benzothiadiazolen und Naphtho[1.8-cd][1.2.6]thiadiazin mit Hilfe von Schwefeldioxid // *Chem. Ber.* – 1967 – T. 100, № 7 – C. 2164 – 2169.
130. Papirnik M.P. Nitration of 5,6-Disubstituted Benzo-2,1,3-thia- and -selenadiazoles / V.A. Sergeev, V.G. Pesin, M.P. Papirnik // *Zh. Org. Khim.* – 1989 – T. 25 – C. 1802 – 1812.
131. Han Z.-B. Thiadiazole-functional porous metal-organic framework as luminescent probe for Cd²⁺ / N. Wei, Y.-R. Zhang, Z.-B. Han // *CrystEngComm* – 2013 – T. 15, № 44 – C. 8883 – 8899.
132. David O. R. P. Synthesis and Reactivity of Highly Nucleophilic Pyridines / N. De Rycke, G. Berionni, F. Couty, H. Mayr, R. Goumont, O. R. P. David // *Org. Lett.* – 2011 – T. 13, № 3 – C. 530 – 533.
133. Yao Q. Synthesis of New Substituted 4-Amino-3,5-dinitropyridine Derivatives / C. Ma, Y. Wang, K. Hou, Z. Liu, Q. Yao // *Chin. J. Chem.* – 2013 – DOI: 10.1002/cjoc.201300534.