

УДК 547.791.9 + 547-304.4

КАСКАДНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ С УЧАСТИЕМ [1,2,3]-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ В КАЧЕСТВЕ УДОБНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ И МЕТАЛЛОКАРБЕНОИДОВ

© 2021 г. Ю. Н. Котовщikov*, В. А. Волошкин, Г. В. Латышев,
Н. В. Лукашев, И. П. Белецкая

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2020 г.

После доработки 19.04.2020 г.

Принята к публикации 25.04.2020 г.

Обзор посвящен использованию [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинов в качестве предшественников таутомерных 2-(диазометил)пиридинов. Данная методология – удобный инструмент в синтезе различных типов азотсодержащих гетероциклов. Представлены как некаталитические превращения, так и активно исследуемые в последние годы каскадные реакции с участием металлокарбеноидов. Обзор также содержит описание основных методов получения исходных [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.

Ключевые слова: триазолы, диазосоединения, карбеноиды, таутомерия, гетероциклы

DOI: 10.31857/S0514749221080024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

АННЕЛИРОВАНИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНОГО ЦИКЛА К ПИРИДИНУ

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

ТАУТОМЕРИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

РАСКРЫТИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛА В НЕКАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(II)

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(III)

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Cu

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Pd

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Дiazосоединения – ценные интермедиаты в синтезе различных классов органических веществ [1–4]. Наиболее часто они выступают предшественниками карбокатионов, карбенов или карбеноидов, а также используются в качестве 1,3-ди-полей в реакциях циклоприсоединения. Однако токсичность, низкая термическая стабильность и потенциальная взрывоопасность diaзосоединений сильно ограничивают применение этих реагентов. По этой причине в синтезе предпочитают заменять diaзосоединения на их более безопасные и удобные в работе предшественники.

Большинство 1,2,3-триазолов представляет собой стабильные гетероциклические соединения, обладающие относительно низкой реакционной способностью. Тем не менее, существуют некоторые типы 1,2,3-триазолов, которые способны самопроизвольно претерпевать электроциклическое раскрытие с образованием изомерных α -diazоиминов. Это свойство позволяет использовать триазолы в качестве удобных предшественников diaзосоединений и соответствующих металлокарбеноидов. Самый распространенный тип таких соединений – *N*-сульфонил-1,2,3-триазолы, химия которых бурно развивается в последние годы [5–10]. Кольчато-цепная таутомерия характерна также для ряда конденсированных гетероциклических систем на основе 1,2,3-триазола [11–15], наиболее изученные из которых – триазоло[1,5-*a*]пиридин (схема 1) [16, 17]. Несмотря на то, что эти гетероциклы были впервые синтезированы в середине прошлого века, именно в последнее время они начали активно использоваться в качестве предшественников diaзосоединений.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

АННЕЛИРОВАНИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНОГО ЦИКЛА К ПИРИДИНУ

Триазоло[1,5-*a*]пиридин – легкодоступный тип конденсированных гетероциклических систем. Наиболее распространенные подходы к синтезу этих веществ основаны на применении классических методов получения diaзосоединений, которые самопроизвольно превращаются в более стабильный циклический таутомер. Исходными соединениями для синтеза триазоло[1,5-*a*]пиридина почти всегда выступают α -замещенные пиридины. Один из общих подходов заключается в действии гидразина на пиридин-2-карбальдегиды или кетоны и последующем окислении полученных гидразонов различными реагентами (схема 2), наиболее часто используемым из которых является MnO_2 [18, 19]. В частности, этим методом был получен ряд трициклических аналогов триазолопиридина (схема 3) [20]. В качестве альтернативных окислителей были предложены также пероксид никеля [21] и фенилиодозоацетат [22]. В 2014 г. описано каталитическое окисление гидразонов кислородом воздуха в присутствии 5% $Cu(OAc)_2$ в растворе этилацетата при комнатной температуре [23]. Данный метод позволяет достигать высоких выходов (59–99%) триазолопиридина также в варианте *one-pot* без промежуточного выделения соответствующих гидразонов. Избежать использования переходных металлов можно с помощью предложенного в 2019 г. электрохимического варианта окисления [24].

Вышеописанный способ синтеза триазолопиридина неприменим, если в структуре содержит-

Схема 1

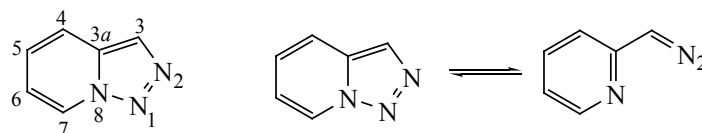


Схема 2

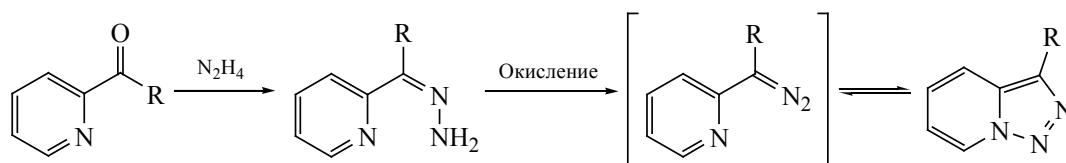


Схема 3

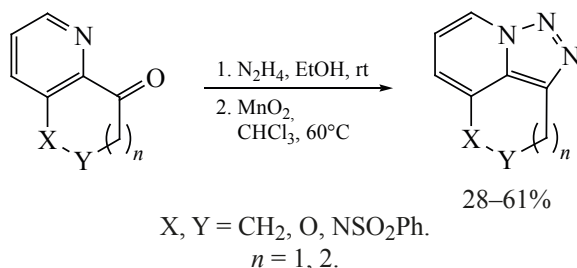
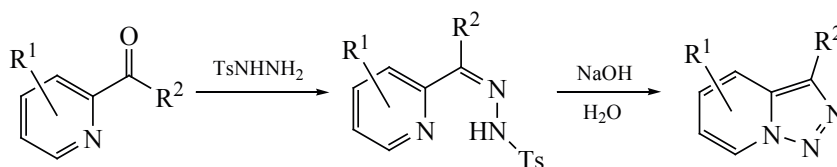


Схема 4



ся чувствительный к окислению фрагмент. Для таких соединений может быть использован метод, основанный на разложении *N*-тозилгидразонов при действии оснований (схема 4) [25].

Недавним развитием данного подхода является предложенный в 2021 г. метод синтеза бензоаналогов триазолопиридинов, исходя из легкодоступных 2-метилхинолинов (схема 5) [26]. Иодирование в DMSO при 110°C приводит к галогенпроизводному, которое в условиях реакции подвергается окислению по Корнблюму и превращается в соответствующий альдегид. Последующее добавление тозилгидразина и K₃PO₄ в качестве основания и продолжение нагревания завершает синтез конденсированных триазолов. Несмотря на относительно жесткие условия, данный метод позволяет получать целевые соединения с хорошими выходами (54–83%), однако он не годится для синтеза простейших триазолопиридинов из 2-пиколинов.

Реакция диазопереноса является одним из наиболее распространенных альтернативных методов получения триазолопиридинов (схема 6). К приме-

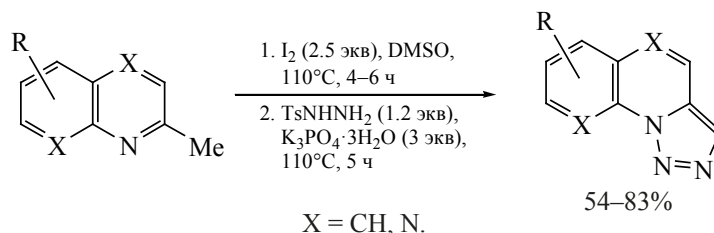
ру, действие тозилазида на (пиридин-2-илметил)-кетоны в присутствии этилата калия в этаноле приводит к α-диазокетонам, в результате циклизации которых образуются 3-ацилтриазолопиридины [27].

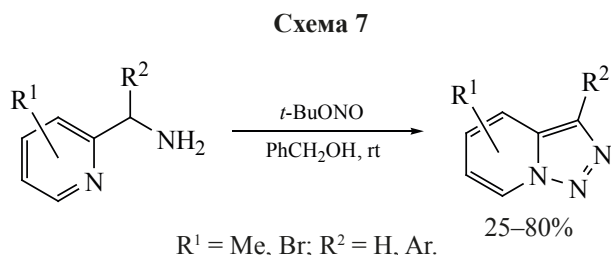
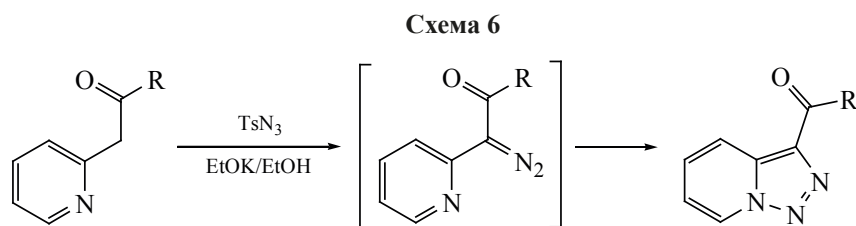
В 2019 г. предложен новый подход к триазолопиридинам, заключающийся в диазотировании 2-пиколиламинов (схема 7) [28]. Реакция протекает в мягких условиях при действии *tert*-бутилнитрита в бензиловом спирте при комнатной температуре, однако возможное применение этого подхода ограничивается умеренными выходами, а также меньшей доступностью исходных веществ по сравнению с вышеописанными альтернативными вариантами.

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]-ПИРИДИНОВ

Введение дополнительных заместителей в триазолопиридины может осуществляться различными методами, многие из которых являются классическими для химии гетероциклических соединений. В частности, с помощью стандартных ме-

Схема 5





тодов электрофильного замещения можно вводить ряд заместителей в 3-е положение, что подробно освещено в более ранних обзорах по химии триазолопиридинов [29–31].

Прямое металлизирование является распространенным методом модификации триазолопиридинов. В частности, литирование при действии диизопропиламида лития в диэтиловом эфире при -40°C происходит по положению 7 (схема 8) [32]. Это позволяет с умеренными выходами получать различные замещенные триазолопиридин-7-илкарбинолы.

Позднее было проведено теоретическое исследование процесса литирования триазоло[1,5-*a*]пиридина методом функционала плотности [33]. Оказалось, что литированное производное по положению 7 более чем на 40 кДж/моль стабильнее, чем литированное по 3-му положению.

Литиевые производные можно использовать также и для введения в 7-е положение брома, однако для этого необходим достаточно мягкий галогенирующий агент, не затрагивающий триазольное кольцо. Хорошо себя зарекомендовал 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан, при добавлении которого к раствору литиевого производного в толуоле 7-бромтриазолопиридин был получен с выходом 70% (схема 9) [34].

Главной целью усовершенствования методик металлизирования триазолопиридинов по 7 положению было повышение толерантности к функциональным группам. Этого эффекта удалось достичь использованием ат-комплексов магния и кадмия в качестве металлирующих агентов (схема 10) [35]. Кроме того, Bu_3MgLi позволил проводить данную реакцию при -10°C , а не при -40°C , как это требовалось при использовании BuLi .

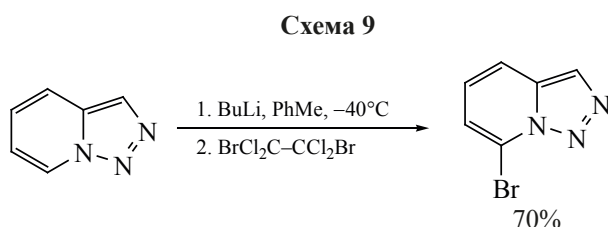
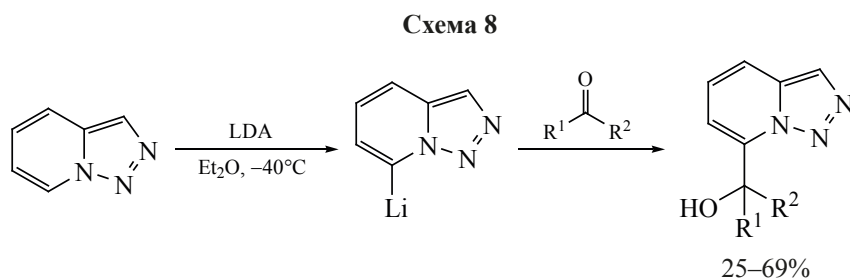


Схема 10

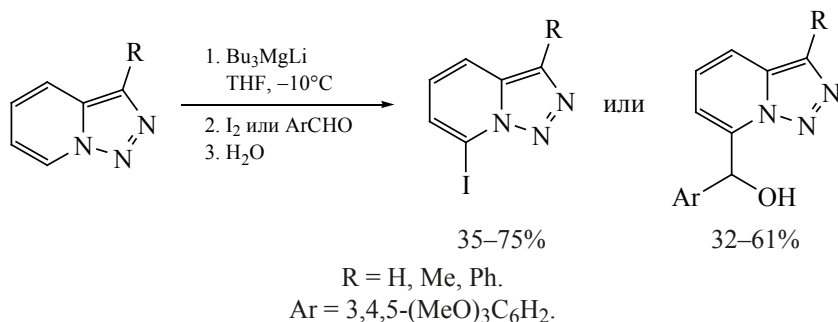
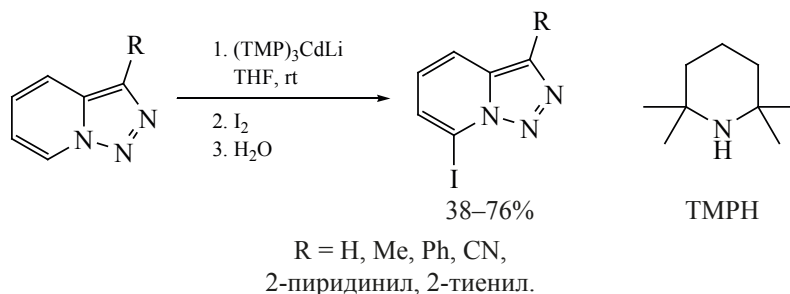


Схема 11



При использовании для тех же целей $(\text{TMP})_3\text{CdLi}$ реакцию можно проводить при комнатной температуре (схема 11). В этих условиях региоселективно протекает металлирование 3-цианотриазолопиридина, тогда как аналогичная реакция с BuLi приводила к смеси продуктов [36].

Особое влияние атома фтора на биологические свойства соединений обусловило интерес к синтезу фторпроизводных триазолопиридинов. Однако предпринятая попытка введения фтора при действии *N*-фторбензолсульфонимида на Li -производное триазолопиридина с высоким выходом привела к образованию продукта димеризации (схема 12) [37].

Гладко протекает реакция литиевых производных с этилтрифторацетатом, при этом образу-

ющиеся 7-(трифторацетил)триазолопиридины в процессе выделения легко превращаются в gem-инальные диолы при действии воды (схема 13) [37].

Высокая активность литиевых производных триазолопиридинов позволяет успешно вводить их в реакции и с достаточно слабыми электрофилами, в частности, рядом электронодефицитных азагетероциклов, среди которых пиримидин, пиразин, пиридазин и 1,3,5-триазин (схема 14) [38]. Последующее окисление образующегося аддукта при действии KMnO_4 приводит к восстановлению ароматичности, что открывает простой метод введения азинового фрагмента в 7-ое положение триазолопиридина, хотя достигаемые выходы обычно невысоки (10–61%).

Схема 12

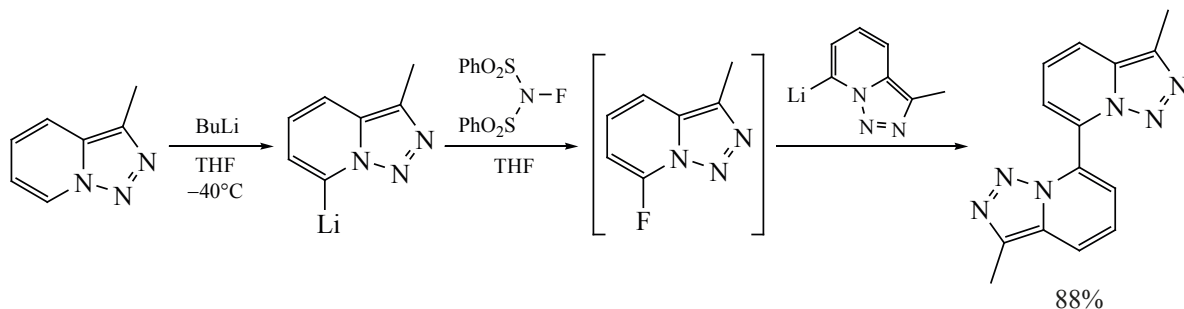


Схема 13

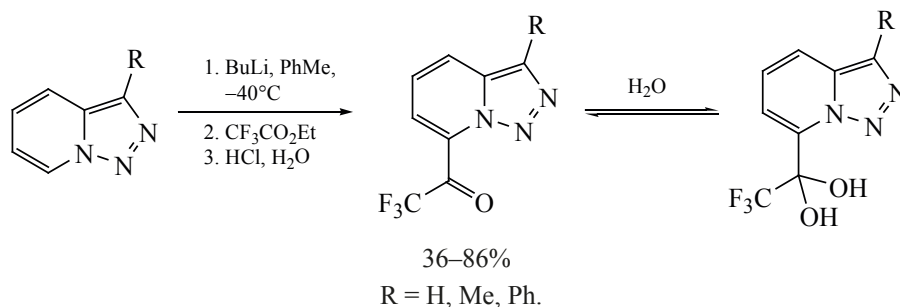
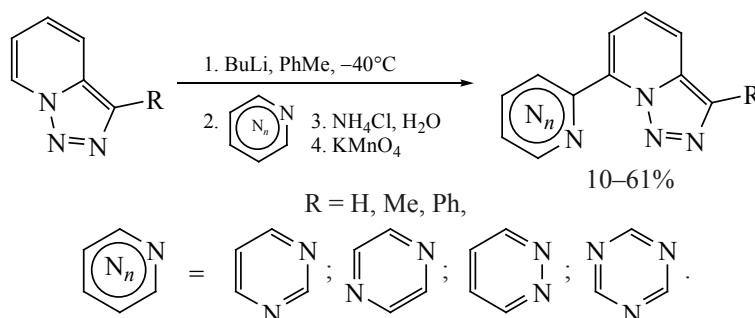


Схема 14



Получение арилборных кислот и их эфиров из триазолопиридинов стало важным шагом функционализации данного типа гетероциклических систем, поскольку это позволило исследовать их способность вступать в реакцию Сузуки–Мияуры. Обработка литированных производных триазолопиридинов триизопропилборатом позволяет получать арилборные кислоты и их эфиры с препаративными выходами (схема 15) [39].

Синтезированные арилборные кислоты оказались проблемными субстратами для реакций кросс-сочетания. Так, проведение реакции Сузуки–Мияуры с 4-иоданизолом в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ привело к образованию лишь продукта протодеборирования [39]. Аналогичную реакцию

все же удалось осуществить при использовании эфира арилборной кислоты, однако выход оказался весьма низким (схема 16).

Гораздо более эффективный подход для введения арильных групп в триазолопиридин был реализован путем проведения реакции Сузуки–Мияуры с участием 7-бром- и 3-иодтриазолопиридинов и различных арилборных кислот [40]. При использовании стандартных условий были достигнуты высокие выходы продуктов кросс-сочетания (схема 17).

Были проведены попытки ввести в реакцию кросс-сочетания различные Cd-металлированные по 7 положению триазолопиридины (схема 18). С помощью данного подхода получена серия продуктов сочетания с 2-бромпиридином, при этом

Схема 15

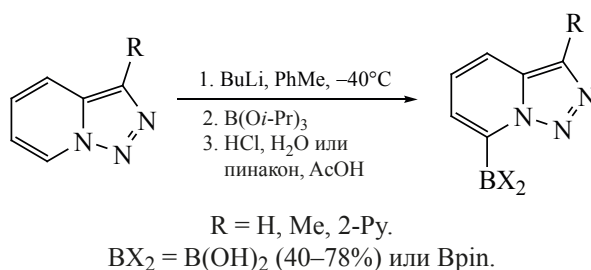


Схема 16

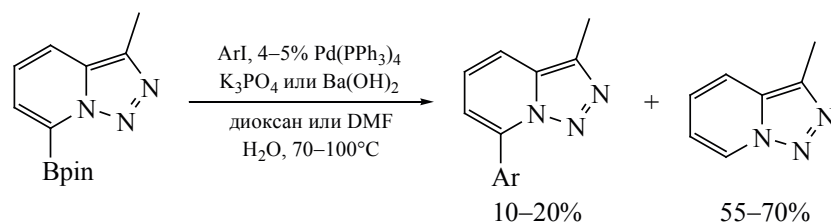
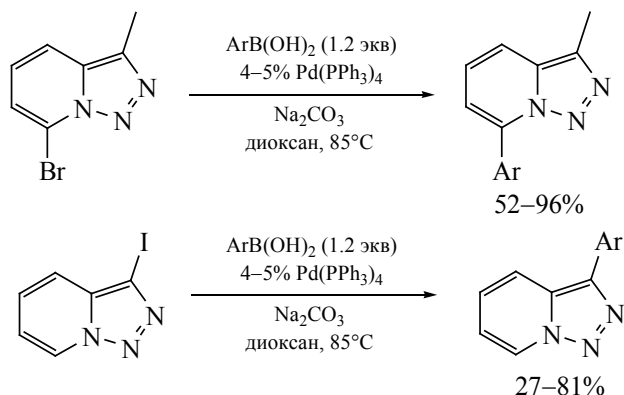


Схема 17



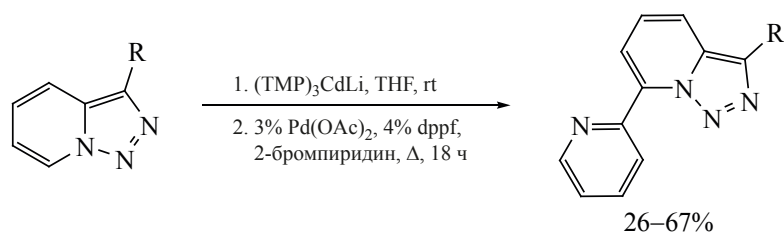
оказалось, что выходы сильно зависят от природы заместителя в 3 положении [35].

Функционализация СН-связей, катализируемая комплексами переходных металлов, – одно из приоритетных направлений в химии триазолопиридинов в последнее время. Алкенирование триазолопиридинов было исследовано в условиях Ni-катализа в присутствии кислот Льюиса (схема 19) [41]. В качестве алкенилирующих агентов были использованы различные алкил- и арилзамещенные ацетилены. Оптимизация на примере реакции с дифенилацетиленом показала, что наиболее эффективной системой является Ni(COD)₂ с PPh₃ в качестве лиганда и AlMe₃ в качестве кислоты Льюиса. С высокими выходами до 97% были получены продукты алкенилирования ряда замещенных триазолопиридинов, а также исследована

региоселективность данной реакции в случае несимметричных ацетиленов. Предполагаемый механизм включает в себя предварительную координацию триазолопиридина с кислотой Льюиса и Ni-катализируемую СН-активацию (схема 19). После координации никелевого комплекса с алюминатом и окислительного присоединения происходит карбометаллирование тройной связи, региоселективность которого определяется стерическими факторами.

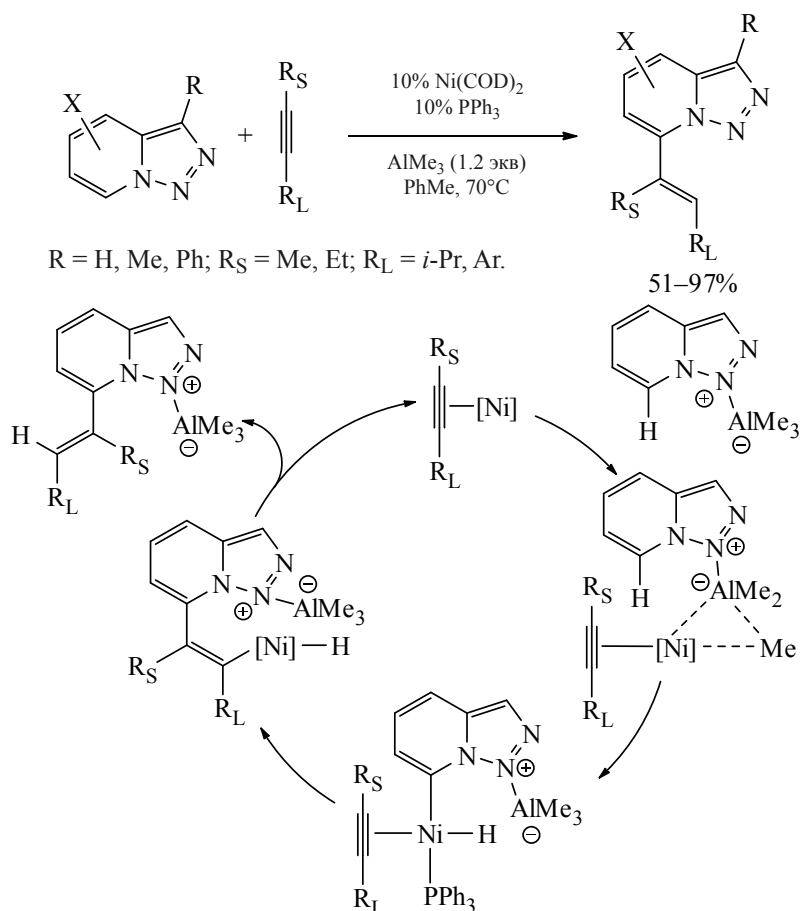
Триазолопиридиновый фрагмент может выступать направляющей группой для региоселективной активации СН-связей фенильного заместителя в 3-ем положении. В 2019 г. был предложен подход для ацетоксилирования триазолопиридинов при действии карбоновых кислот в условиях палладиевого катализа (схема 20) [42]. Среди недостатков

Схема 18



R = H, Me, Ph.

Схема 19



метода можно отметить жесткие условия (120°C, 24 ч), а также необходимость использования стехиометрических количеств фенилиодозоацетата в качестве окислителя. Тем не менее, он применим к достаточно широкому кругу алифатических карбоновых кислот и дает стабильно высокие выходы. Легкость гидролиза полученных сложных эфиров при действии K₂CO₃ в метаноле делает вполне доступными и соответствующие фенольные производные.

ТАУТОМЕРИЯ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ

Характерной особенностью триазоло[1,5-*a*]пиридинов является склонность к раскрытию триазольного цикла с образованием (2-пиридил)дiazометанов (схема 21). Как правило, это таутомерное равновесие сильно смещено в сторону триазола, и количество diaзоформы слишком мало для обнаружения спектральными методами. Известны лишь редкие примеры родственных гетероцикли-

Схема 20

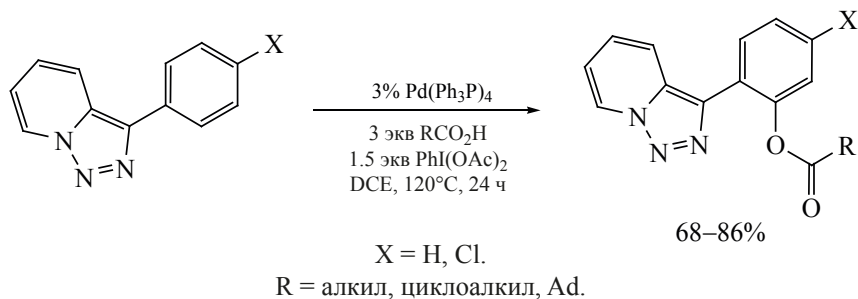


Схема 21

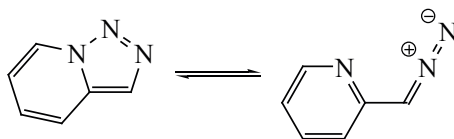
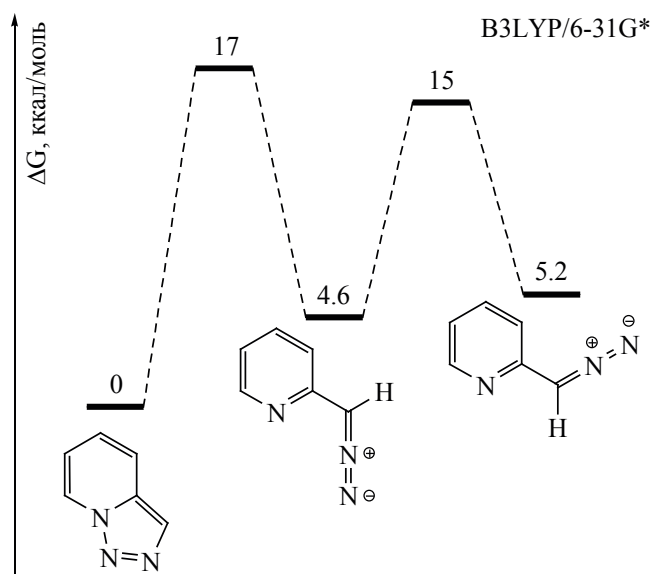


Схема 22



ческих систем, к примеру, триазоло[1,5-*a*]пиримидин, для которых диазоформа легко наблюдается в растворе, а иногда и является преобладающей [43, 44]. Поскольку повышение температуры способствует электроцическому раскрытию, зафиксировать диазоформу триазолопиридина удалось с помощью ИК-спектроскопии путем флэш-пиролиза в вакууме при температуре 400°C и последующего резкого охлаждения [45].

Квантовохимическое моделирование процесса таутомеризации триазолопиридина с помощью теории функционала плотности показало, что барьер раскрытия триазольного кольца составляет ~17 ккал/моль (схема 22) [45]. Оба ротамера

(2-пиридил)диазометана являются менее стабильными по сравнению с циклической формой на ~5 ккал/моль.

Склонность триазол-конденсированных систем к раскрытию цикла может сильно зависеть от природы заместителей. Так, в 2005 г. таутомерное равновесие триазолопиридинов было исследовано на примере изомеризации производных, содержащих в 3-м положении 2-пиридиновый фрагмент (схема 23) [46]. Выяснилось, что электронодонорные заместители в 7-м положении смещают равновесие в сторону изомера **A**, а электроноакцепторные – в сторону изомера **B**.

Схема 23

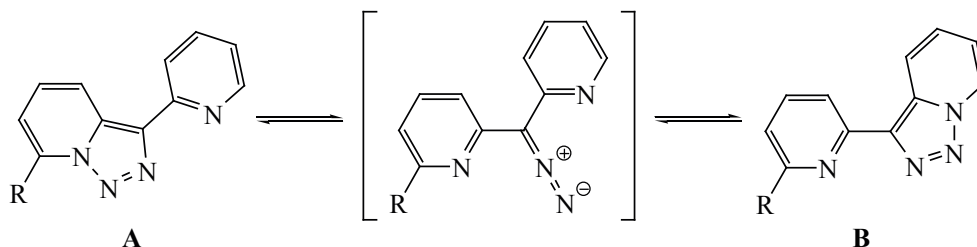
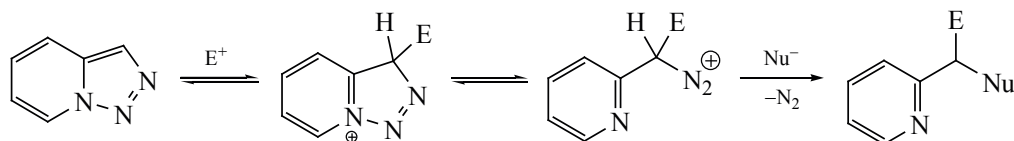


Схема 24



С помощью квантовохимических расчетов (B3LYP/6-31+G**) была произведена оценка влияния природы заместителей на энергетические параметры таутомеризации [33]. В то время как существенного эффекта не наблюдается от групп в положениях 4, 5 и 6, значительное влияние оказывают заместители в положениях 3 и 7. Наиболее важным в практическом отношении является тот факт, что наличие атома галогена в положении 7 снижает энергию активации для раскрытия триазола и уменьшает разницу в энергиях таутомеров, смещая тем самым равновесие в сторону диазоимина. Для 7-фторпроизводного диазоформа оказывается даже более стабильна по сравнению с триазолопиридином на ~ 3 ккал/моль.

РАСКРЫТИЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛА В НЕКАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Раскрытие триазольного цикла триазоло[1,5-*a*]пиридинов с высвобождением молекулы азота может происходить под действием различных реагентов. В частности, подобные процессы довольно часто протекают в реакциях с электрофильными агентами (схема 24). Атака электрофила в 3 положении приводит к разрыву связи N^1-N^8 и образованию катиона диазония, вступающего в реакцию нуклеофильного замещения.

Первое исследование реакций триазолопиридинов с органическими кислотами, приводящих к образованию 2-пиколилкарбоксилатов, было проведено Уолфордом (схема 25) [47]. Синтез проводился при нагревании в толуоле либо при исполь-

зовании исходной кислоты в качестве растворителя.

Более обширную работу, посвященную реакциям раскрытия триазольного кольца в триазолопиридинах, позже опубликовал Джонс с сотр. [48]. При действии разбавленной серной кислоты были получены 2-пиридинилкарбинолы, бромирование привело к образованию дигалогенметилзамещенных пиридинов, а нагревание в присутствии диоксида селена – к соответствующим кетонам (схема 26).

При увеличении температуры таутомерное равновесие смещается от триазолопиридина в сторону диазоиминной формы, которую можно перехватывать диполярфилами. Впервые данный процесс был описан в работах Вентрапа при нагревании триазолопиридина в растворе дифенилового эфира в присутствии большого избытка фумаронитрила (схема 27) [49, 50]. Первоначально образующийся пиразолин не удается зафиксировать из-за быстрого разложения, приводящего к соответствующему циклопропану в виде смеси диастереомеров. Автор исключает возможность образования карбена, поскольку заметное разложение триазолопиридина в отсутствие фумаронитрила происходит при более высокой температуре (180 вместо 130°C для начала процесса).

В 2016 г. Абарка и Баллестерос продолжили исследование термических реакций триазолопиридинов с участием электронодефицитных диполярофилов [51]. (3+2)-Циклоприсоединение к

Схема 25

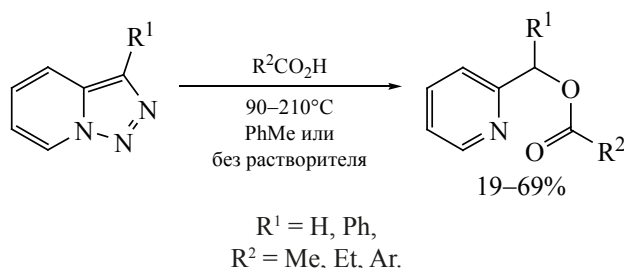
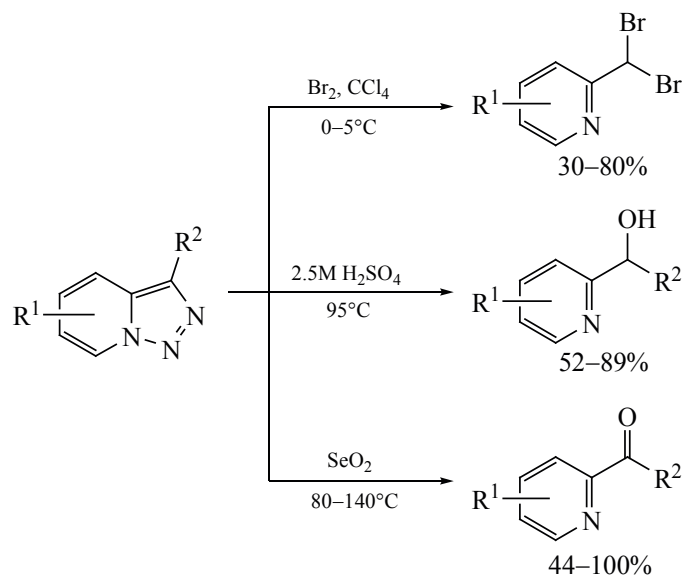


Схема 26



этилпропиолату протекает с умеренной региоселективностью, при этом образующиеся пиразолы превращаются в *N*-винилпроизводные в результате взаимодействия с избытком алкина (схема 28). В случае 3-метилзамещенного триазолопиридина в реакции с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуется стабильный неароматический аддукт, в то время как при использовании этилпропиолата происходит 1,2-алкильный сдвиг и ароматизация гетероцикла. В аналогичных условиях реакция с этилакрилатом протекает более гладко и приводит с хорошими выходами (61–88%) к 2-пиридилциклопропанам (схема 29).

Флэш-пиролиз в вакууме 3-ацилтриазолопиридинов, таутомерная форма которых представляет собой α -дiazокетон, вызывает перегруппировку Вольфа и генерацию 2-пиридилкетенов (схема 30) [52, 53]. Образовавшиеся кетены димеризуются по механизму [4+2]-циклоприсоединения и превращаются в хинолизин-2,4-дионы с высоким выходом.

В 2019 г. было показано, что триазолопиридины можно использовать в качестве источников diaзосоединений в реакции с арилборными кислотами для синтеза 2-замещенных пиридинов (схема 31) [54]. Данный подход не требует катализатора или каких-либо добавок и с высокими выходами позволяет получать продукты сочетания. Некоторым недостатком является введение в реакцию достаточно большого избытка арилборных кислот (2.5 экв). Тем не менее, в работе продемонстрирована применимость метода к широкому кругу арил- и гетарилборных кислот, а также к ряду их алифатических аналогов.

Фотохимически индуцированные превращения триазолопиридинов начали исследовать достаточно давно, однако долгое время реакции на их основе не находили заметного синтетического применения в силу ряда ограничений, среди которых невысокие выходы, низкая селективность и необходимость использования источников ультрафиолетового излучения [19, 55, 56]. Существенный

Схема 27

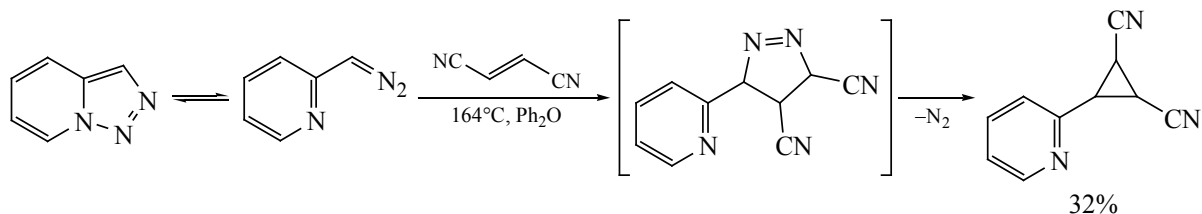
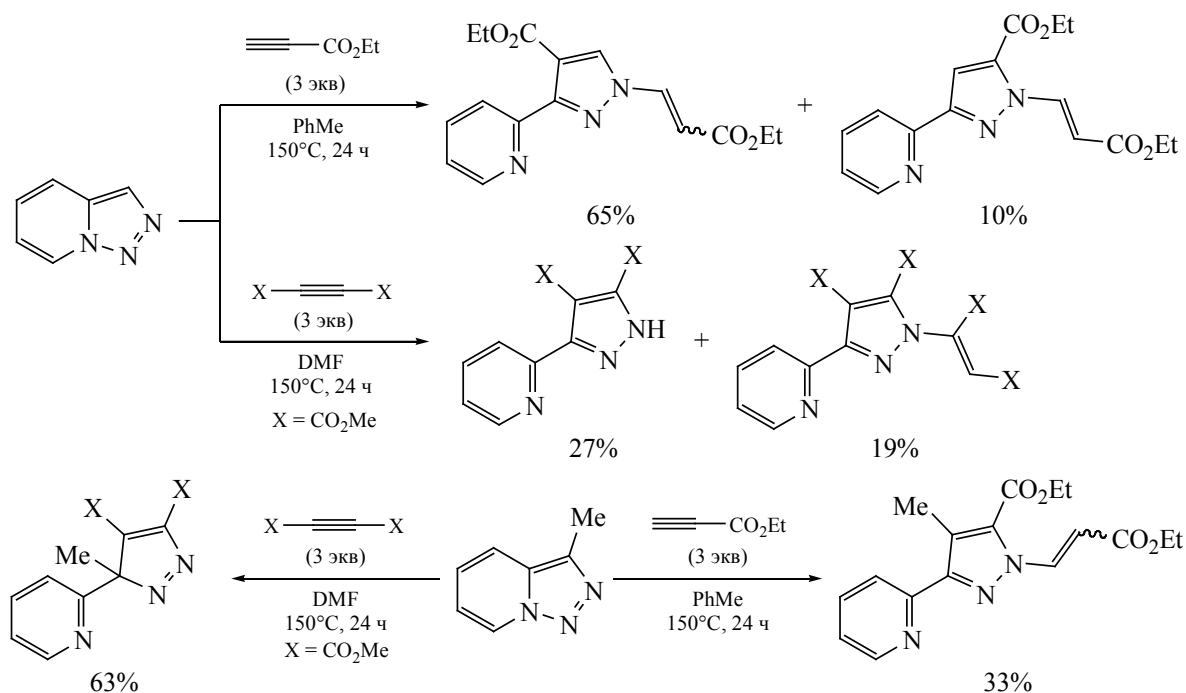


Схема 28



прогресс в данной области был достигнут недавно в 2019 г. группой Геворгяна, обнаружившей, что реакции с участием диазоформы триазолопиридинов можно инициировать при облучении видимым светом [57]. Для этой цели подходят суб-

страты, содержащие в 3-м положении арильный или гетероароматический заместитель, которые, благодаря расширенной системе сопряжения, в существенной степени поглощают излучение в коротковолновой области спектра при 390 нм.

Схема 29

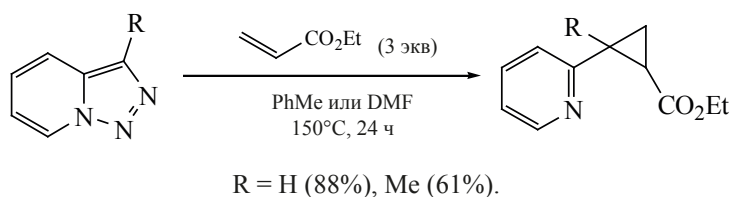


Схема 30

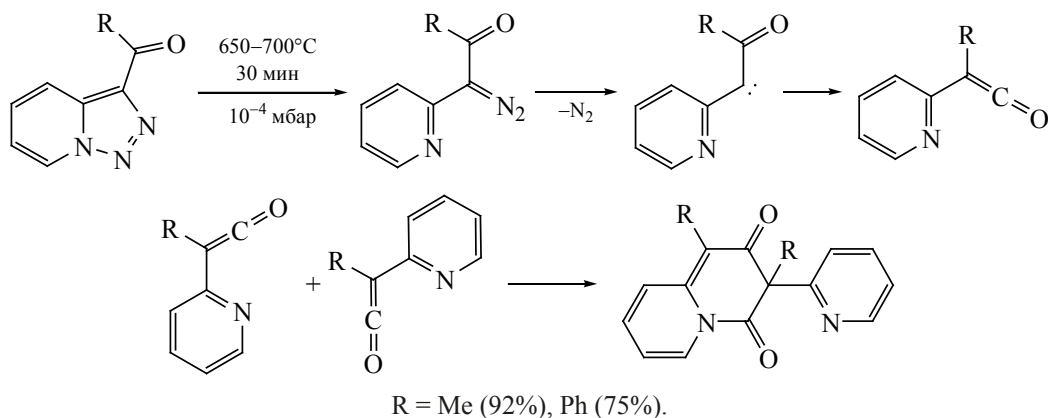


Схема 31



Согласно предполагаемому механизму, облучение может вызывать экструзию молекулы азота и генерацию 2-пиридилкарбена, вступающего в дальнейшие превращения. Данный подход успешно использован для осуществления кросс-сочетания с арилборными кислотами, циклопропанирования олефинов, а также внедрения карбенов в ОН-связь спиртов, фенолов и карбоновых кислот и NH-связь сульфонамидов и фталимида (схема 32). Все описанные превращения протекают в очень мягких условиях в растворе бензола при комнатной температуре.

МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(II)

Применение металлокомплексного катализа вдохнуло новую жизнь в химию триазолопиридинов. Данные исследования были инициированы циклом работ, выполненных в группе Геворгияна. Первыми катализаторами, использованными

для генерации металлокарбеноидов, стали карбоксилаты родия(II). В частности, в 2007 г. было показано, что таутомерную форму триазолопиридина можно перехватывать триэтилсиланом в присутствии $Rh_2(OAc)_4$ (схема 33) [58]. Несмотря на то, что сложноэфирная группа в 3 положении стабилизирует диазоиминную форму, оказалось, что этого недостаточно для осуществления Rh-катализируемой реакции. Образование целевого продукта наблюдается лишь при наличии атома галогена в 7 положении, необходимого для увеличения концентрации диазоформы в равновесии.

Более привлекательными с синтетической точки зрения оказались каскадные процессы, приводящие после первоначального раскрытия триазола и взаимодействия с дополнительными реагентами к циклизации с образованием новой конденсированной гетероциклической системы. Данная стратегия стала приоритетным направлением в современной химии триазолопиридинов, получив название трансаннелирование (transannulation).

Схема 32

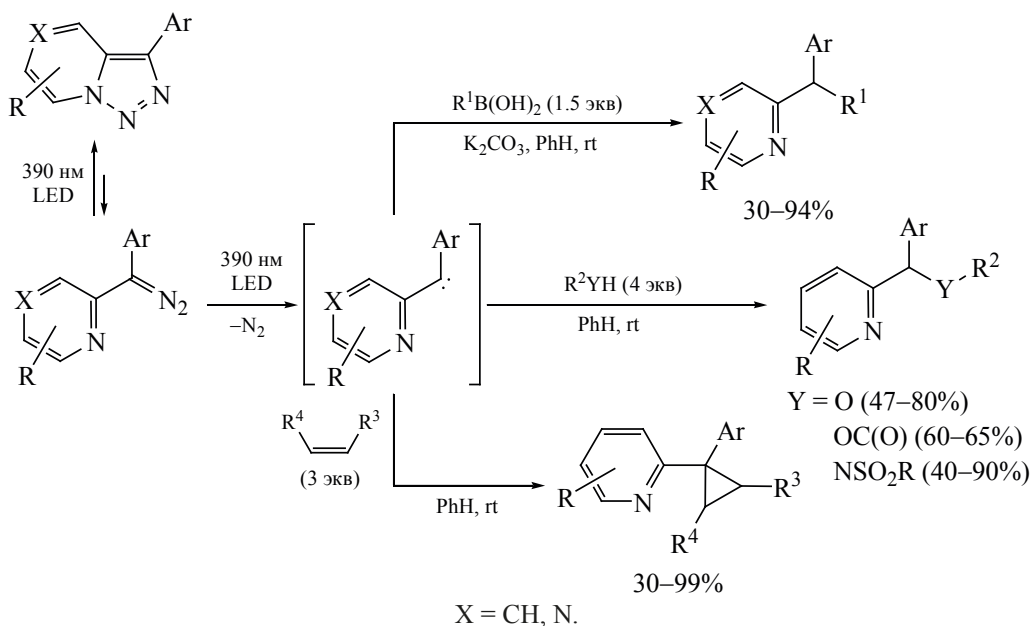
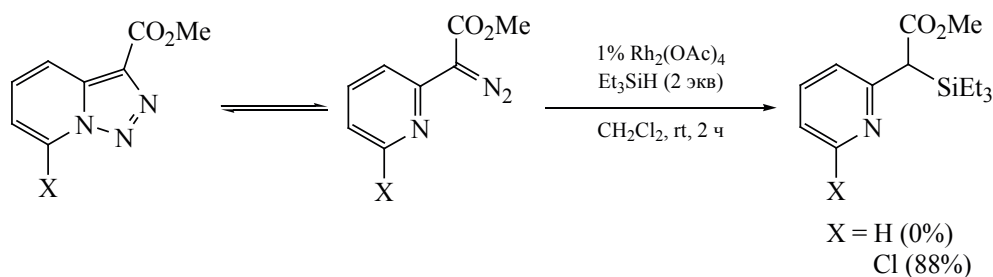


Схема 33



Первая попытка реализации подобного подхода заключалась в превращении триазольного цикла в пиррольный в результате реакции родиевого карбеноида с избытком фенилацетилена (схема 34) [58]. Однако использование $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводило к смеси целевого индолизина и изомерного пиридилциклопропена. Замена катализатора на более электрофильный гептафторбутират родия(II) позволила повысить хемоселективность процесса и получить индолизины с хорошими выходами (57–85%). Метод был успешно применен к терминальным винил- и арилацетиленам, однако оказался неэффективен в случае алифатических 1-алкинов.

Применение катализатора $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ позволило изменить направление реакции триазолопиридинов с терминальными ацетиленами и осуществить селективный синтез пиридилзамещенных циклопропенов (схема 35) [59]. Кроме того, были найдены мягкие условия для перегруппировки полученных соединений в региоизомерные индолизины. Так, в присутствии катализатора Уилкинсона происходит образование 1,3-дизамещенных индолизинов, а при использовании CuI образуются 1,2-дизамещенные изомеры. Преимуществами

данного дивергентного подхода являются исключительная региоселективность и высокие выходы на стадии циклоизомеризации, а также применимость, в том числе, к алифатическим алкинам.

Другим примером Rh-катализируемого трансаннелирования является взаимодействие триазолопиридинов с нитрилами, в результате которого триазольный цикл превращается в имидазольный (схема 36) [58]. Реакция протекает в толуоле в присутствии 1% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ при температуре 60°C и приводит к имидазо[1,5-*a*]пиридинам с выходами 51–89%. Стоит отметить широкий круг возможных субстратов, среди которых арил-, алкил- и алкенилнитрилы.

Предполагается, что трансаннелирование с участием ацетиленов и нитрилов протекает по аналогичным механизмам (схема 37) [58]. Таутомеризация триазолопиридина приводит к раскрытию триазольного кольца и образованию диазоимина, который при действии карбоксилата родия теряет молекулу азота. Дальнейшие превращения родиевого карбеноида могут осуществляться двумя путями (А и В). Первый (путь А) –

Схема 34

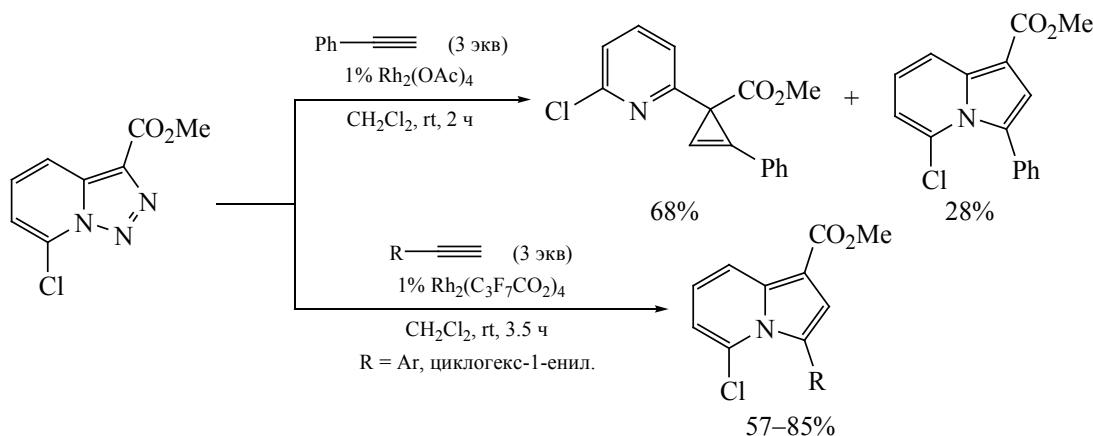
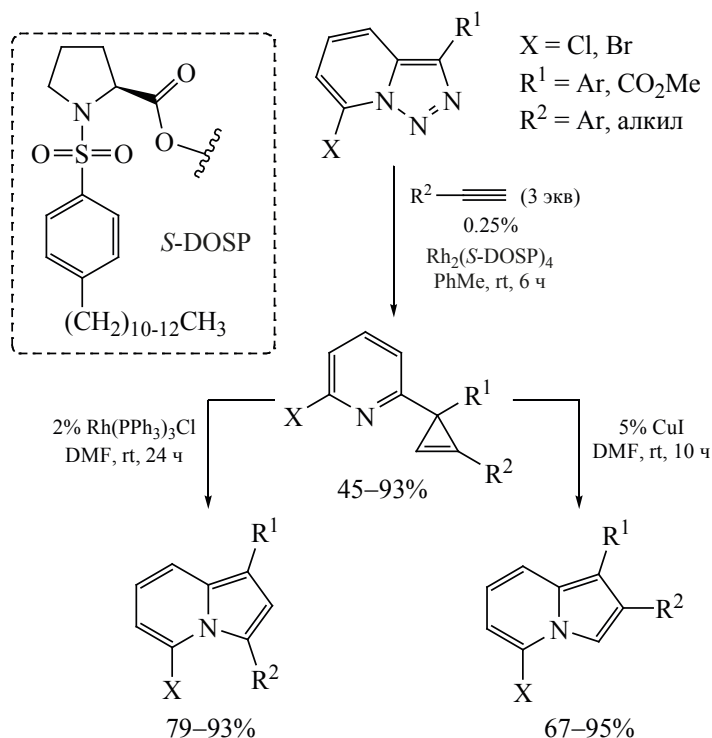


Схема 35

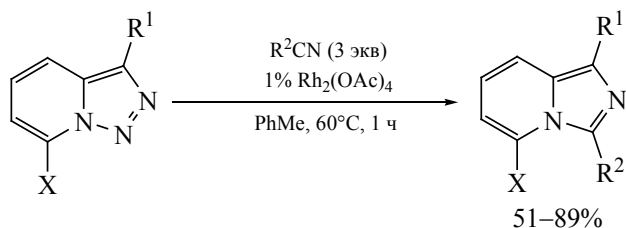


нуклеофильная атака нитрила или алкина, в результате которой образуется бетаин, претерпевающий гетероциклизацию в имидазопиридин или индолизин соответственно. Второй механизм (путь **B**) начинается с [2+2]-циклоприсоединения. Далее металациклобутен, который также может образовываться из бетаина, раскрывается в родивый карбеноид, после чего происходит бл-электроциклизация и восстановительное элиминирование. В 2017 г. было проведено квантовохимическое исследование альтернативных механизмов, подтвердившее реализуемость пути **A** с участием бетаина [60]. Согласно расчетным данным, после образования металациклобутена (путь **B**) следует

быстрая стадия восстановительного элиминирования, ведущая к циклопропену.

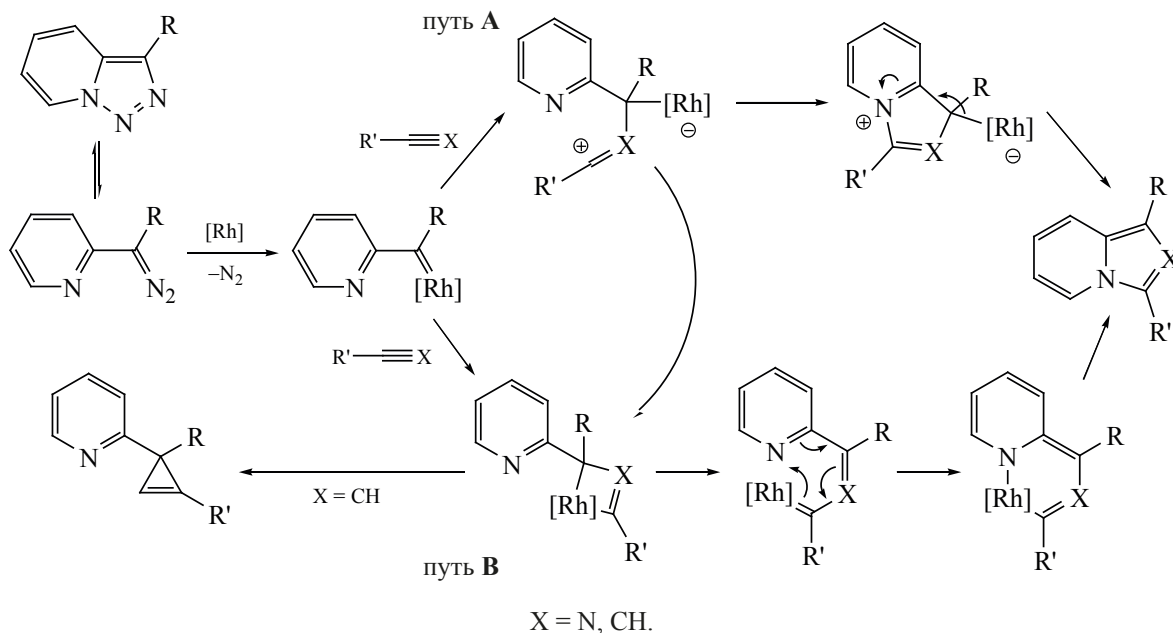
Превращение триазолопиридинов в 3-винилиндолизины было осуществлено с помощью 3-стадийного one-pot процесса с участием сопряженных диенов (схема 38) [61]. На первой стадии в присутствии октаноата родия(II) происходит циклопропанирование концевой двойной связи диена. Далее при катализе $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ полученный винилциклопропан вступает в перегруппировку, сопровождающуюся промежуточным образованием аллильного комплекса палладия и приводящую к 2,3-дигидроиндолизину. На последней стадии осуществляется окислительная ароматизация гете-

Схема 36



$X = \text{Cl, Br, OMe; } R^1 = \text{CO}_2\text{Me, 4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4;$
 $R^2 = \text{Ar, Bn, алкил, циклогекс-1-енил.}$

Схема 37

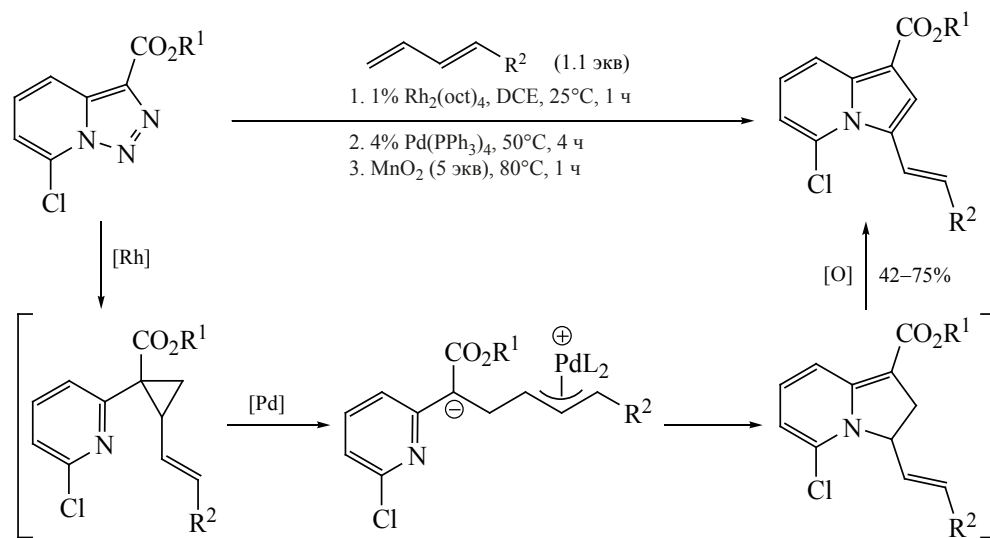


роцикла при действии диоксида марганца. Метод применим к монозамещенным 1,3-диенам и позволяет получать целевые индолизины с суммарным выходом 42–75%.

В 2014 г. родиевый катализ был успешно использован для внедрения пиридилкарбенов в N–H связь достаточно слабых азотных нуклеофилов (схема 39) [62]. В присутствии 1% $Rh_2(esp)_2$ в реакцию эффективно вступают первичные амиды,

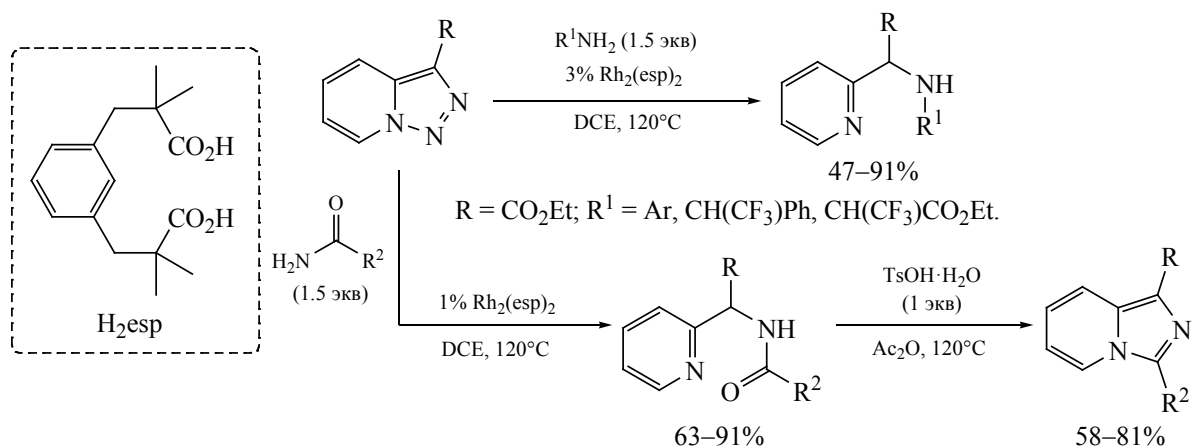
карбаматы, а также *N*-фенилмочевина и метансульфонамид. Высокая температура синтеза (120°C) обеспечивает возможность использования менее активированных триазолопиридино, не содержащих атома галогена в 7 положении и электроноакцепторной группы в 3 положении. При увеличении загрузки катализатора до 3% в реакцию вступают также различные анилины и некоторые слабоосновные α -CF₃-замещенные алифатические амины. Полученные *N*-пиколиламины могут подвергаться

Схема 38



R¹ = Me, Et; R² = Ar, Me, гексил, CO₂Et.

Схема 39



внутримолекулярной циклизации при нагревании с TsOH и уксусным ангидридом. Данный подход был осуществлен в варианте one pot и представляет собой альтернативный способ трансаннелирования триазолопиридинов с образованием имидазо[1,5-*a*]пиридинов.

В 2019 г. предложен метод получения пиридилзамещенных 2,5-дигидрофуранов с помощью Rh-катализируемой реакции триазолопиридинов с 3-арилпропаргильными спиртами в результате формального (4+1)-циклоприсоединения (схема 40) [63]. Реакция протекает в присутствии 2% $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ и молекулярных сит (4\AA) в дихлорэтано

при температуре от комнатной до 140°C в зависимости от склонности триазола к переходу в диазоформу. Согласно предполагаемому механизму, родиевый карбеноид взаимодействует со спиртом с образованием оксониевого илида, после чего происходит циклизация посредством внутримолекулярного карбометаллирования алкина. Данный метод эффективен в случае первичных пропаргильных спиртов и приводит к дигидрофуранам с выходами до 90%. При использовании вторичного и третичного спиртов оксониевый ирид претерпевает [2,3]-сигматропную перегруппировку и превращается в аллен, не вступающий в гетероциклизацию в условиях реакции (схема 41).

Схема 40

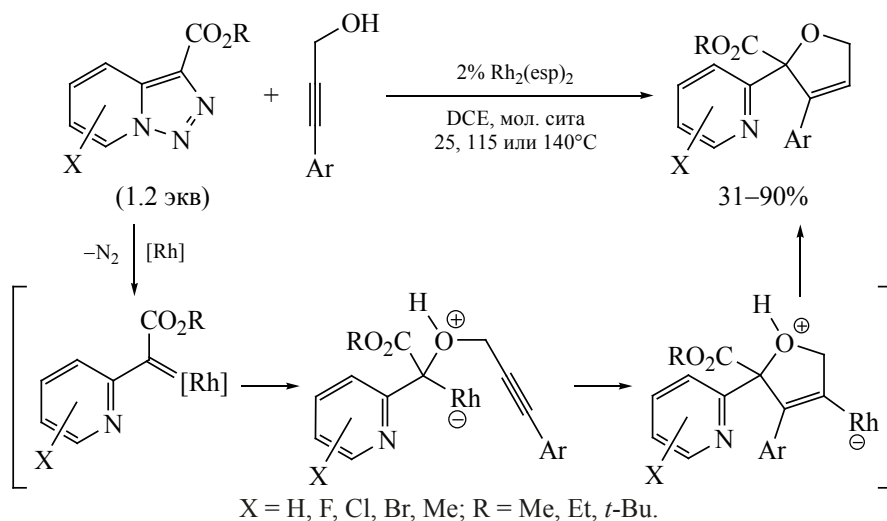
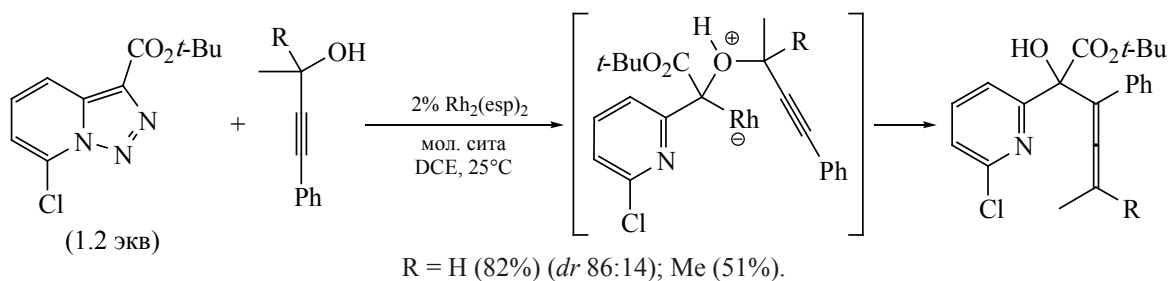


Схема 41



В 2020 г. несколько научных групп провели исследование Rh-катализируемого взаимодействия триазолопиридинов с некоторыми *N*-нуклеофилами, обнаружив ряд новых необычных превращений. Так, реакция с бициклическим азиридином приводит к непредельному имину в результате хелетропной фрагментации промежуточно образующегося азиридиниевого илида (схема 42) [64]. Данное превращение описано лишь на единственном примере, поскольку цель авторов заключалась в расширении трехчленного цикла для получения конденсированного производного дегидропиперидина. Квантовохимические расчеты подтверждают неблагоприятность изначально предполагавшегося реакционного пути, который

должен был приводить к нарушению ароматичности пиридинового цикла.

Более успешным и синтетически полезным оказалось взаимодействие триазолопиридинов с *2H*-азиринами (схема 43) [65]. В этом случае перегруппировка соответствующих илидов приводит к 2-азабутадиенам, претерпевающим 1,6-электроциклизацию с образованием неароматических *4H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов. Природа заместителей оказывает существенное влияние на степень обратимости последней стадии, и в ряде случаев конечные продукты находятся в равновесии с ациклическими изомерами. При наличии бензильного заместителя в 3-м положении триазолопи-

Схема 42

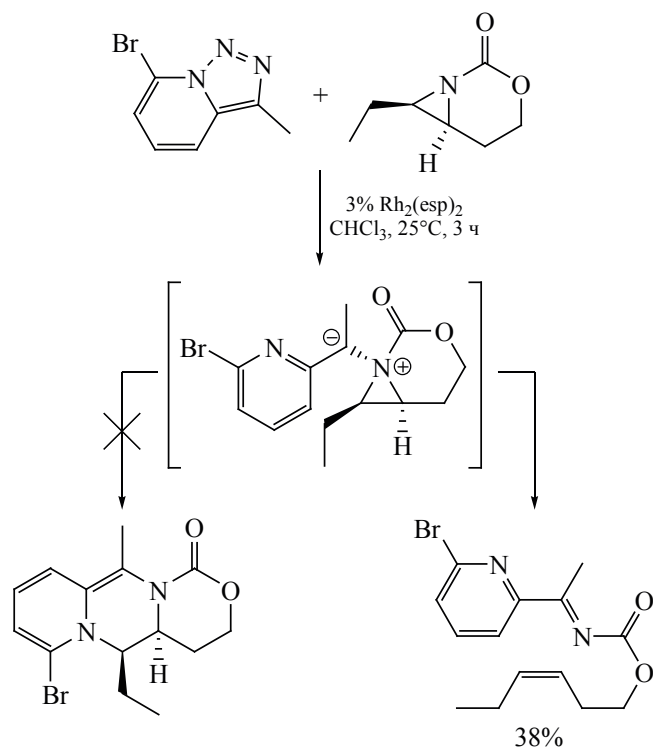
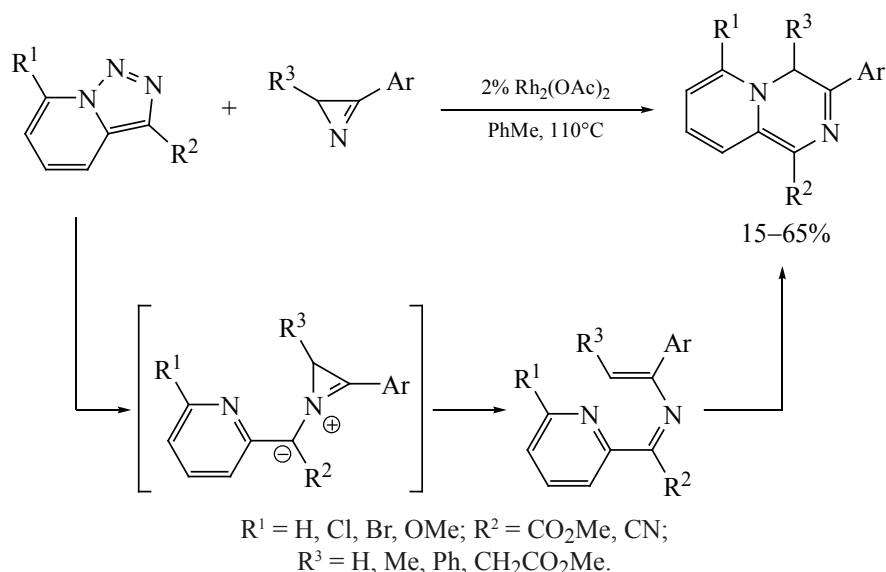


Схема 43



ридина электроциклизация происходит с участием карбонильной группы, не затрагивая ароматический гетероцикл, и приводит к 2*H*-1,4-оксазину (схема 44).

Взаимодействие 2-ацилоксипиридинов с родиевыми карбеноидами, генерируемыми путем перехвата диазоформы триазолопиридинов, сопровождается 1,4-миграцией ацильной группы (схема 45) [66]. Нуклеофильный атом углерода промежуточно образующегося пиридиниевого илида внутримолекулярно присоединяется по карбонильной группе, давая пятичленный бетаин, который раскрывается и превращается в конечный продукт. Синтез осуществляется в присутствии 2% $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ при температуре 90°C, при этом эффективность реакции сильно зависит от выбора растворителя, наиболее оптимальным из которых является циклопентан. Данный метод позволил получить большую серию целевых *N*-замещенных 2-пиридонов с выходами 33–93% в результате ми-

грации не только ацильных, но также алкокси- и аминокарбонильных групп.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Rh(III)

Использование комплексов родия(III) позволило вовлечь триазолопиридины в каталитические процессы образования новых C–C-связей при направленной CН-активации ряда ароматических соединений. Первым примером успешной реализации данной методологии является работа, опубликованная в 2015 г. группами Штрассерта и Глориуса [67]. Триазолопиридины, содержащие сложноэфирную группу в 3-м положении, взаимодействуют с 2-арилпиридинами при температуре 140°C в трифторэтаноле в присутствии катализатора на основе катионного комплекса $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ ($\text{Cp}^* = \eta\text{-C}_5\text{Me}_5$) (схема 46). Данная реакция позволяет с высокими выходами (50–99%) получать пиридилзамещенные изохинолиноны, проявляющие флуоресцентные свойства и исследованные в ка-

Схема 44

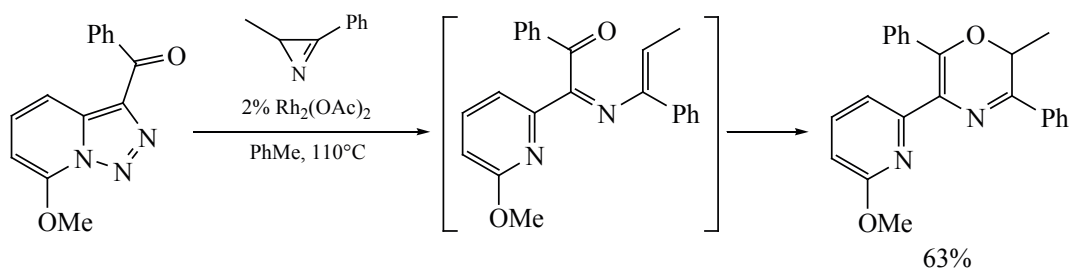
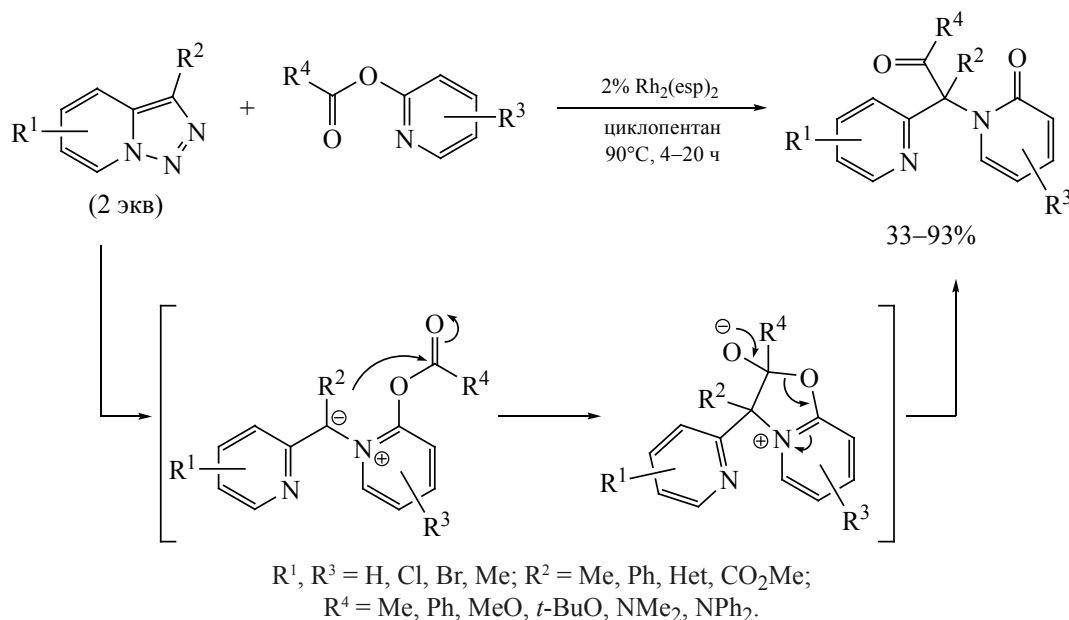


Схема 45



честве сенсоров на катионы металлов. Несколько ранее тем же коллективом был разработан аналогичный процесс с участием α -дiazокарбоксилатов, катализируемый более доступным комплексом на основе Sr^*Co^{III} [68], однако в реакции с триазолопиридинами кобальтовые катализаторы оказались не эффективны.

Пиридиновое кольцо выполняет роль направляющей группы, обеспечивающей региоселективность CN -активации за счет образования катионно-металлацикла (схема 47). Согласно предложенному механизму, триазолопиридин выступает прекурсором родиевого карбеноида, после образова-

ния которого происходит миграционное внедрение и расширение родацикла. Протодеметаллирование приводит к продукту сочетания, который претерпевает циклизацию и превращается в конечное соединение. Вопреки изначальным опасениям авторов, связанным с возможным отравлением катализатора за счет нежелательного хелатирования с продуктом, родиевый комплекс выступил в качестве кислоты Льюиса, облегчающей замыкание цикла при внутримолекулярном ацилировании пиридина сложным эфиром.

Другим примером реализации синтетической стратегии, основанной на $Rh(III)$ -катализируемой

Схема 46

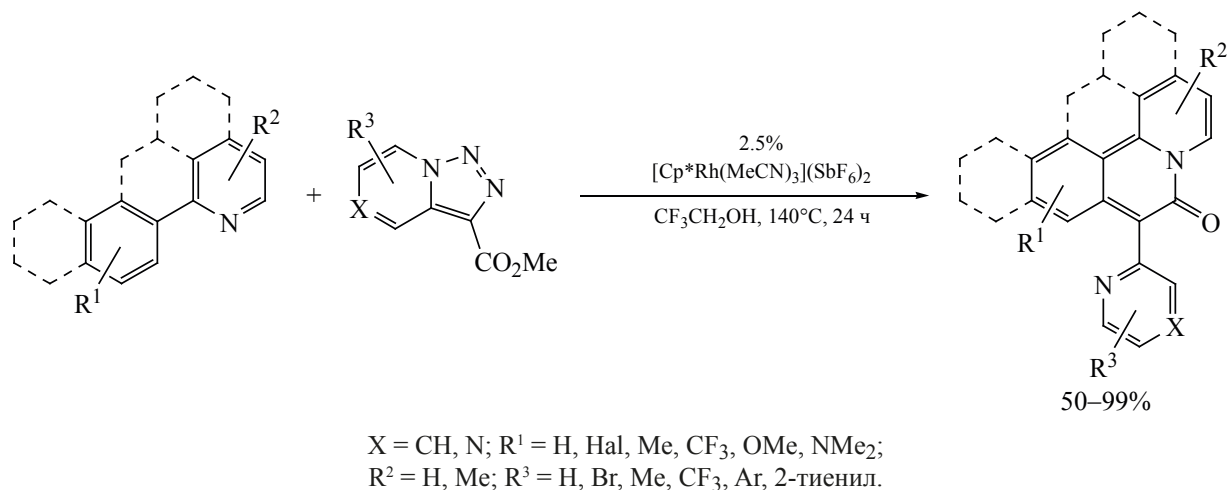
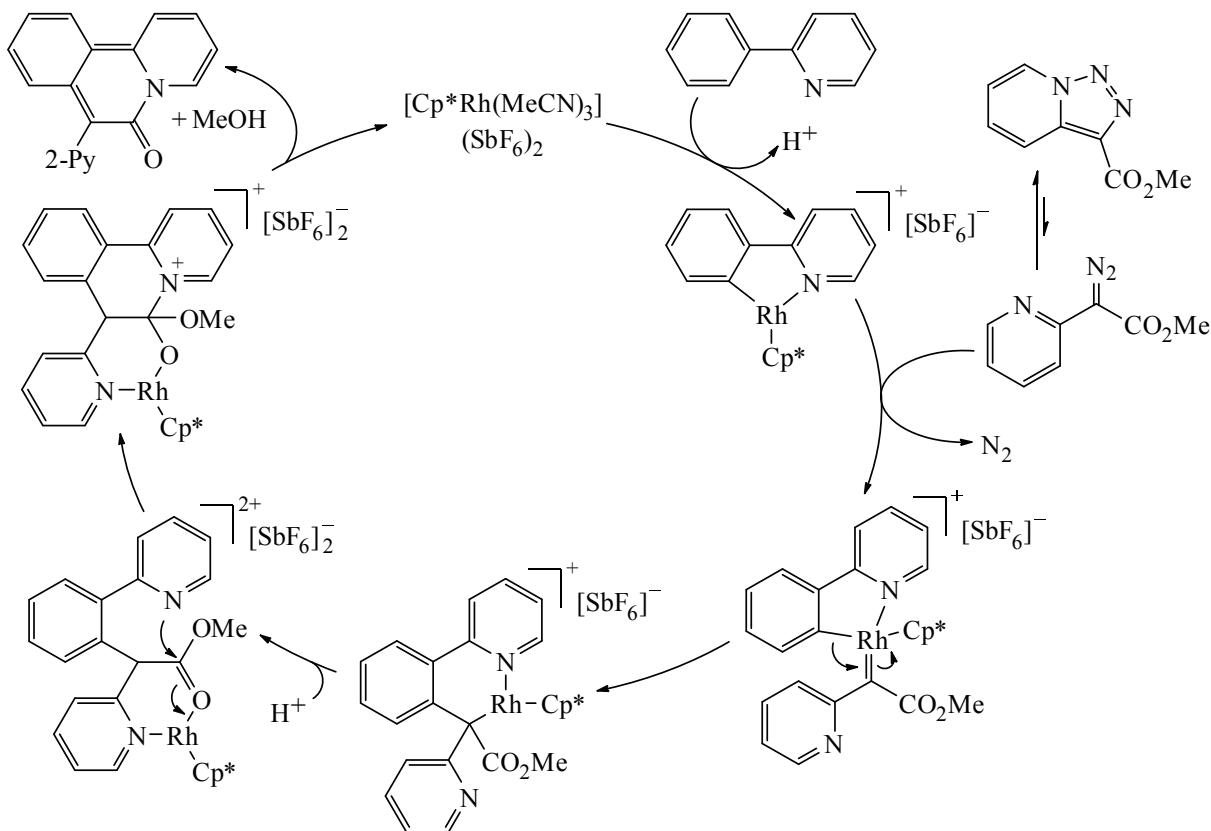


Схема 47



СН-активации с последующей внутримолекулярной лактамизацией, является работа по синтезу пиридилзамещенных 1,2-бензотиазинов (схема 48) [69]. В этом случае в качестве направляющей группы выступает сульфоксиминовый фрагмент. Катионный комплекс $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ катализирует реакцию в толуоле при температуре 100°C в присутствии 1 экв NaOAc . Метод позволяет получать целевые 1,2-бензотиазины с хорошими выходами (50–99%), однако круг вовлеченных в реакцию

триазолопиридинов ограничен лишь наиболее активными 7-галогензамещенными производными.

Практически аналогичные условия пригодны и для *орто*-направленного внедрения родиевых металлокарбеноидов, генерируемых *in situ* из триазолопиридинов, в СН-связь *N*-ацилбензолсульфонамидов (схема 49) [70]. В силу низкой нуклеофильности атома N сульфонида, лактамизация не наблюдается, и реакция останавливается на

Схема 48

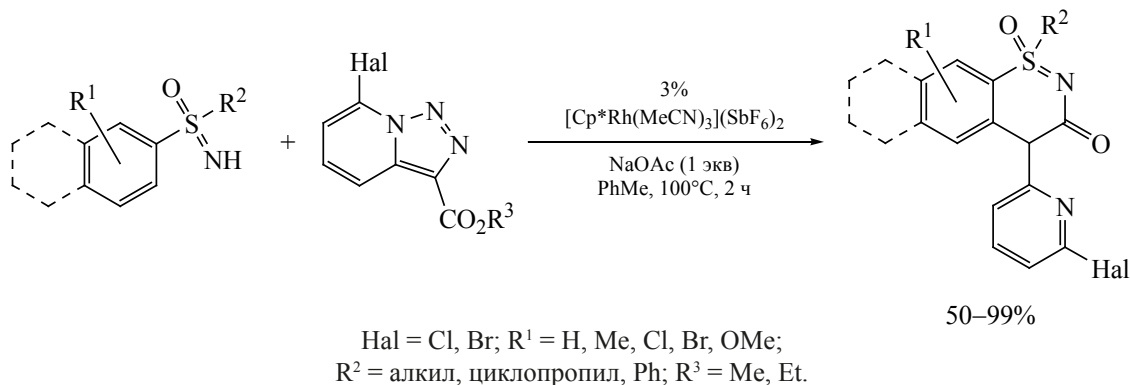
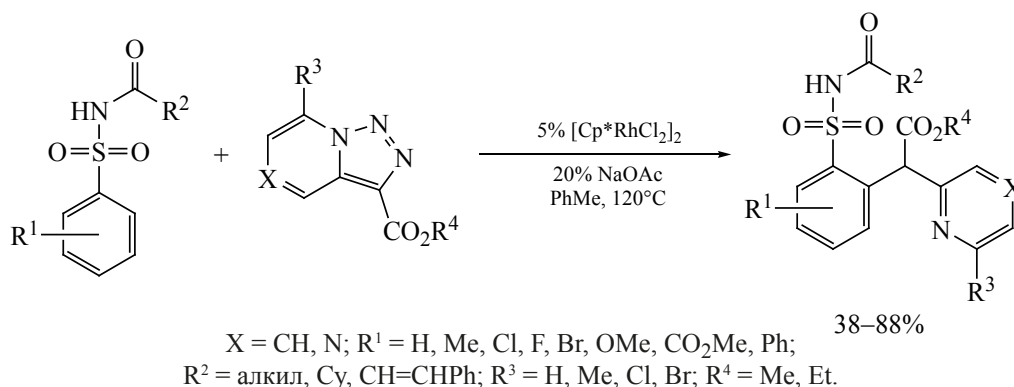


Схема 49



стадии C–C-сочетания. Любопытно, что, в отличие от предыдущих примеров, оптимальным катализатором оказался $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, при этом активация комплекса путем добавления солей серебра лишь ухудшает протекание реакции вплоть до полного подавления.

В 2019 г. в качестве нового субстрата для Rh(III)-катализируемой C–H-активации с участием триазолопиридинов были исследованы *N*-ариламидины (схема 50) [71]. В этом случае реакция завершается гетероциклизацией, сопровождающейся элиминированием аммиака, и приводит к 3*H*-индолам. Эффективность данного подхода сильно зависит от природы заместителей в ароматическом кольце амидина. Так, электроноакцепторные группы облегчают протекание реакции (выходы 69–97%), в то время как при наличии электронодонорных заместителей выходы резко снижаются до 35–47%.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Cu

В химии диазосоединений комплексы меди часто выступают весьма привлекательной альтернативой по отношению к очень дорогим родиевым

катализаторам. Тем не менее, на настоящий момент известно не так много примеров эффективно-го использования медных катализаторов для генерации карбеноидов из триазолопиридинов. Первая успешная попытка реализации данного подхода проведена группой Геворгияна в 2015 г. на примере трансаннелирования с участием терминальных ацетиленов (схема 51) [72]. Медный катализ неожиданно решил одну из ключевых проблем, а именно, значительно расширил круг возможных субстратов. В то время как родиевые катализаторы эффективны лишь при наличии активирующих групп в 3 и 7 положениях триазолопиридина, использование комплекса $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ позволило преодолеть эти ограничения. Кроме того, данный метод применим не только к арил-, но и алкилацетиленам, а также не требует использования инертной атмосферы. В то же время, по сравнению с родиевым катализом, реакция протекает в более жестких условиях при температуре 130°C в толуоле и при гораздо более высоких нагрузках катализатора (15 вместо 1%). Однако, несмотря на эти недостатки, совокупность вышеперечисленных пре-

Схема 50

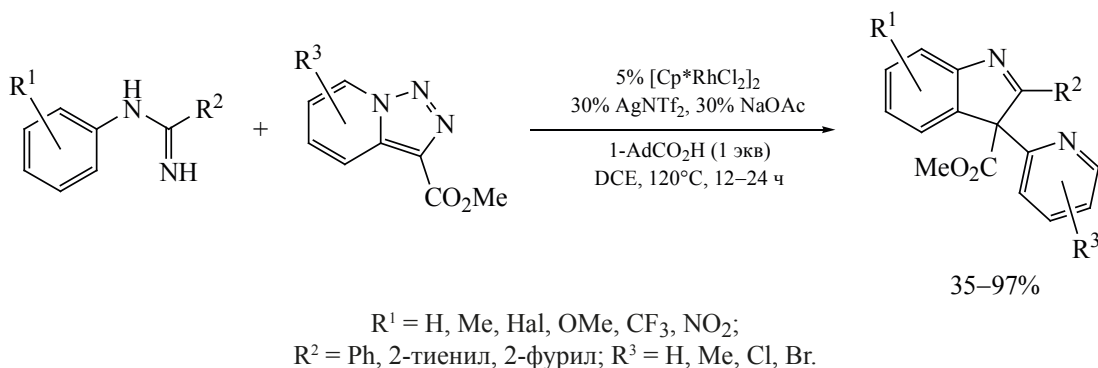
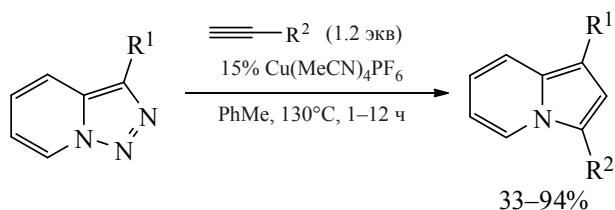
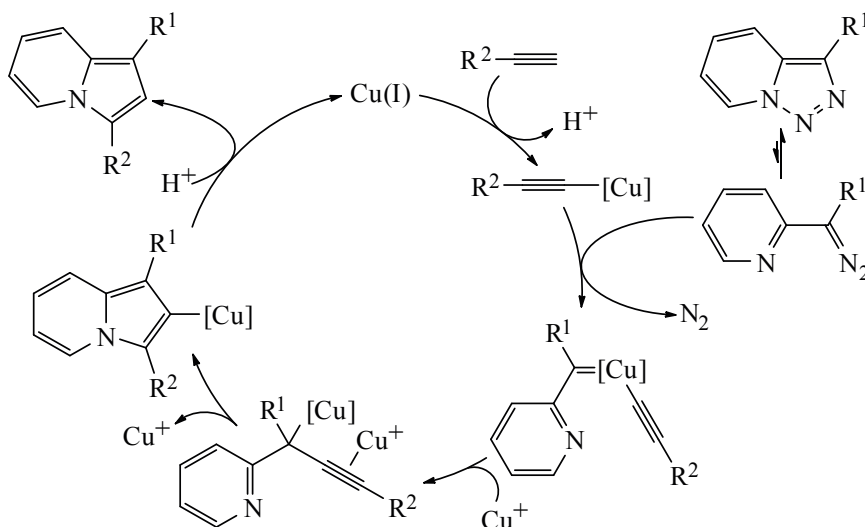


Схема 51



$\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et, Ph, Me, H};$
 $\text{R}^2 = \text{Ar, 3-тиенил, Bn, Cy, алкил}.$



имущество делает этот метод синтеза индолизинов вполне конкурентоспособным. Согласно одному из предложенных механизмов, ацетиленид меди превращается в карбеновый комплекс, претерпевающий миграционное внедрение. Образующийся 2-пропаргилпиридин вступает в циклоизомеризацию в результате электрофильной активации алкина при координации с Cu^+ , давая индолизин после протоннолиза.

В 2015 г. был разработан внутримолекулярный вариант трансаннелирования триазолопиридинов с участием ацетиленов [73]. Синтез осуществляется при температуре 140°C в DCE в присутствии 15% $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ и приводит к конденсированным полициклическим системам на основе индолизина (схема 52). В отличие от межмолекулярной реакции, данный метод эффективен для интернальных алкинов, особенно арил- и гетарилзамещенных (выходы до 95%). Отмечается, что в случае некоторых субстратов реакция может катализироваться кислотами Льюиса, в частности, $\text{In}(\text{OTf})_3$ и TIPSOTf. Это позволяет предположить, что,

помимо известного «карбенового» механизма, существует альтернативный путь, представляющий собой катионный процесс.

В 2016 г. предложен медь-катализируемый метод получения имидазопиридинов, основанный на перехвате диазоиминной формы первичным амином и последующем окислительном аннелировании (схема 53) [74]. Подход применим к различным бензиламинам, фурфуриламину и циклопропилметиламину, хотя и требует высокой температуры 150°C и достаточно большой загрузки катализатора (20% CuI). При увеличении количества CuI с 20 до 40% в реакцию, претерпевая декарбоксилирование, также вступают α -аминокислоты. Эта модификация позволяет получать не только 3-арил-, но и 3-алкилзамещенные имидазопиридины. Предполагаемый механизм основан на внедрении медного карбеноида в NH-связь, после чего полученный амин последовательно окисляется до имина и далее до аза-алленильного катиона, который циклизуется с образованием конечного продукта (схема 54).

Схема 52

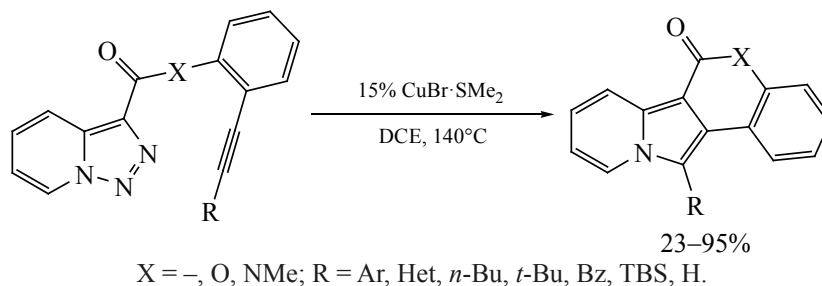
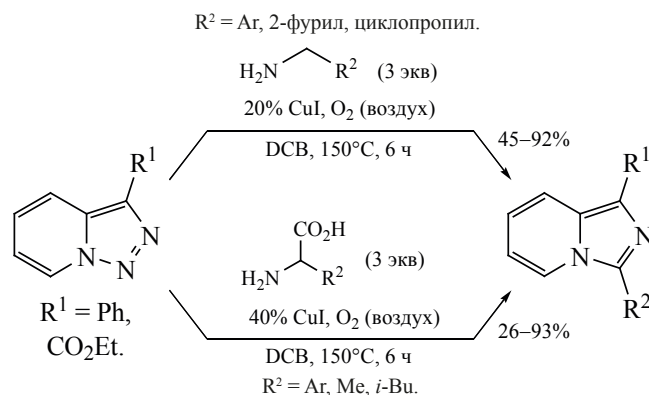


Схема 53



В 2018 г. медный катализ позволил впервые ввести триазолопиридины в реакцию образования связи С–Р (схема 55) [75]. При кипячении в диоксане в присутствии простого катализатора Cu(OAc)₂

происходит формальное внедрение пиридилкарбенов в Р–Н связь различных дизамещенных фосфиноксидов с выходами до 87%. Реакция также применима к метиловому эфиру фенилфосфино-

Схема 54

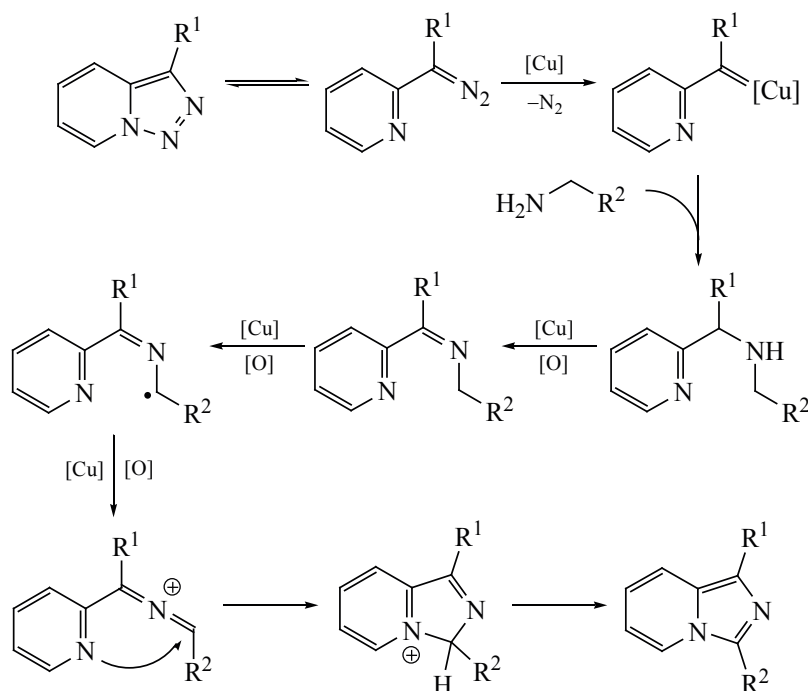
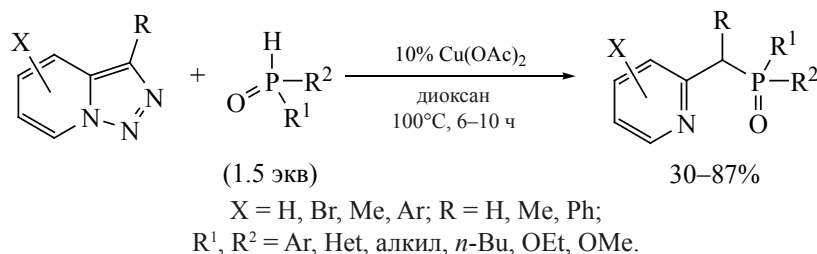


Схема 55



вой кислоты и диэтилфосфиту и приводит к целевым фосфорилированным пиколинам с выходами 53–66%.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ Pd

По сравнению с наиболее популярными Rh- и Cu-содержащими катализаторами, комплексы Pd реже применяются в химии диазосоединений и их различных прекурсоров. Эта тенденция справедлива и для соответствующих реакций с участием триазолопиридинов. Тем не менее, недавно было опубликовано несколько работ, демонстрирующих уникальный потенциал Pd катализаторов для развития этой химии.

Использование бикаталитической системы на основе соединений Pd(II) и Ni(II) позволило разработать эффективный метод синтеза 2-винилпиридинов в результате кросс-сочетания триазолопиридинов с арилбромидами (схема 56) [76, 77]. Продукт окислительного присоединения AgPdBr реагирует с диазоформой триазолопиридина с образованием палладиевого карбеноида. Далее происходит миграционное внедрения карбена по связи Ag–Pd, после чего алкильный комплекс претерпевает β-гидридное элиминирование, приводящее к конечному продукту. Ацетат никеля, согласно предположению авторов, выполняет роль кислоты Льюиса, необходимой для связывания с пиридиновым атомом азота и смещения таутомерного равновесия в сторону диазоиминной формы.

Интересно отметить, что реакция с участием 7-метокситриазолопиридина приводит к изомерному продукту сочетания (схема 57). В этом случае субстрат более склонен к переходу в диазоформу и поэтому успевает разложиться с образованием алкена, который далее вступает в реакцию Хека.

В отсутствие Ni(OAc)₂, а также при одновременном использовании более сильного основа-

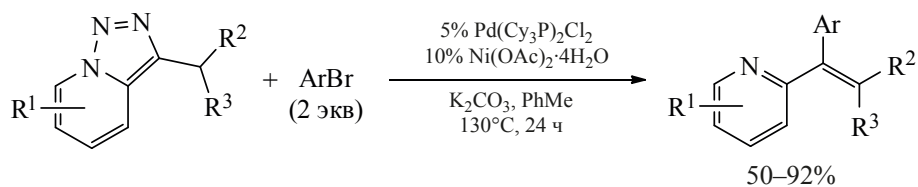
ния *t*-BuOK вместо K₂CO₃ происходит Pd-катализируемая CН-активация и арилирование триазолопиридина по 7-му положению. Это позволяет осуществлять последовательное региоселективное введение двух арильных групп, весьма эффективное, в том числе, при проведении данных стадий *in-one-pot* (схема 58). Первоначально триазолопиридин выполняет роль направляющей группы, обеспечивающей региоселективность палладирования и кросс-сочетания, после чего триазольный цикл раскрывается для генерации металлокарбеноида.

В 2019 г. Pd-катализируемая CН-активация триазолопиридинов была объединена с окислительным разложением диазоформы до кетона (схема 59) [78]. Реакция протекает на воздухе в присутствии 10% Pd(OAc)₂ и 2 экв Ag₂CO₃ в толуоле при температуре 120°C и позволяет получать целевые 2-ацил-6-арилпиридины с выходами 26–85%. Окисление диазогруппы не требует присутствия Pd и, согласно предположению авторов, протекает через промежуточное образование карбенового комплекса Ag.

Необычное превращение было обнаружено при нагревании триазолопиридинов в уксусном ангидриде в присутствии 3% Pd(Ph₃P)₄ и 1.5 экв фенилиодозоацетата (схема 60) [42]. В результате данной реакции происходит формальное внедрение металлокарбеноида в связь C–O, приводящее к одновременному ацетилированию и ацетоксилированию субстрата. Предложенный механизм включает промежуточное образование оксониевого илида, претерпевающего перегруппировку с миграцией ацильной группы.

В 2021 г. палладиевый катализ был успешно применен для эффективной сборки полициклической системы пиридоизохинолинонов из триазолопиридинов и 2-(псевдо)галогенбензальдегидов

Схема 56



$R^1 = \text{H, Cl, F, Me, Ph, CF}_3, \text{OMe, CO}_2\text{Et};$
 $R^2 = \text{H, Me, Ph}; R^3 = \text{H, Me.}$

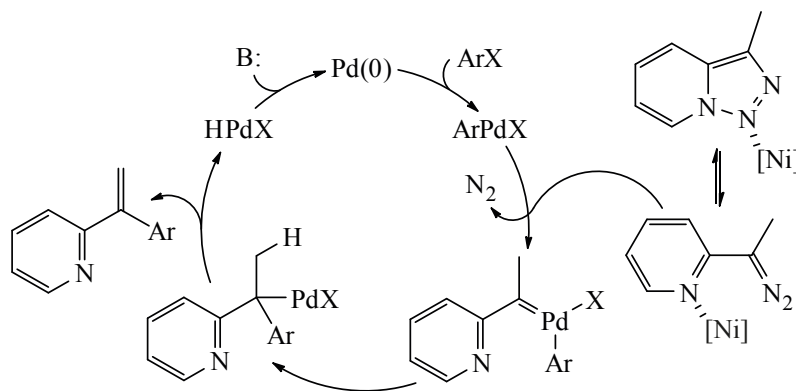


Схема 57

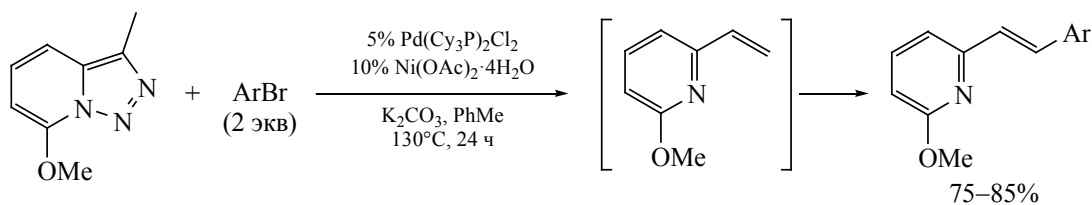


Схема 58

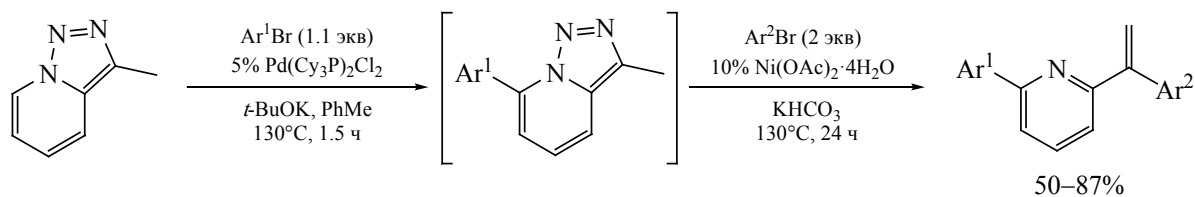
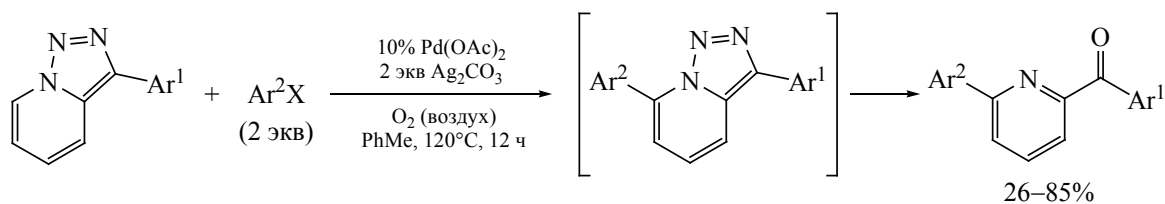
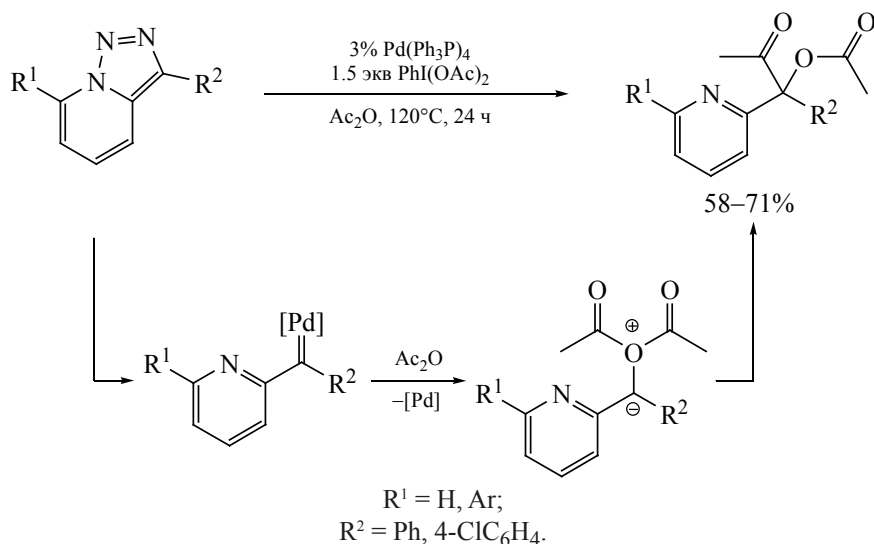


Схема 59



$X = \text{I, Br, Cl.}$

Схема 60



(схема 61) [79]. Наибольшую активность продемонстрировала каталитическая система на основе комплекса $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в присутствии дополнительного бидентатного фосфина DPEphos. В качестве основных строительных блоков использованы трифлаты доступных салициловых альдегидов, а также 2-бромбензальдегиды. Отмечено, что среди триазолопиридинов подходящими субстратами являются лишь не имеющие заместителей в 3 положении. Представленный механизм включает стадии окислительного присоединения, образования карбенового комплекса и миграционного внедрения карбена. Дальнейшая циклизация может происходить по одному из двух альтернативных путей. Первый вариант (путь **A**) предполагает C-H -активацию альдегидной группы и промежуточное образование ацильного комплекса Pd. Второй механизм (путь **B**) основан на изомеризации, приводящей к разрушению ароматичности пиридинового кольца, после чего азот присоединяется по карбонильной группе.

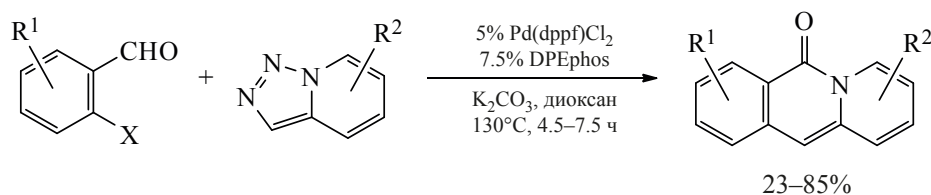
Вышеописанный Pd-катализируемый подход распространен также и на триазоло[5,1-*a*]изохинолины (схема 62) [79]. Это позволило разработать новый метод синтеза ряда алкалоидов протобербериновой группы, среди которых 8-оксипсевдопальматин и 8-оксипсевдоэпиберберин. Стоит отметить, что в этом случае аннелирование удалось осуществить при использовании более доступного катализатора $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$.

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ

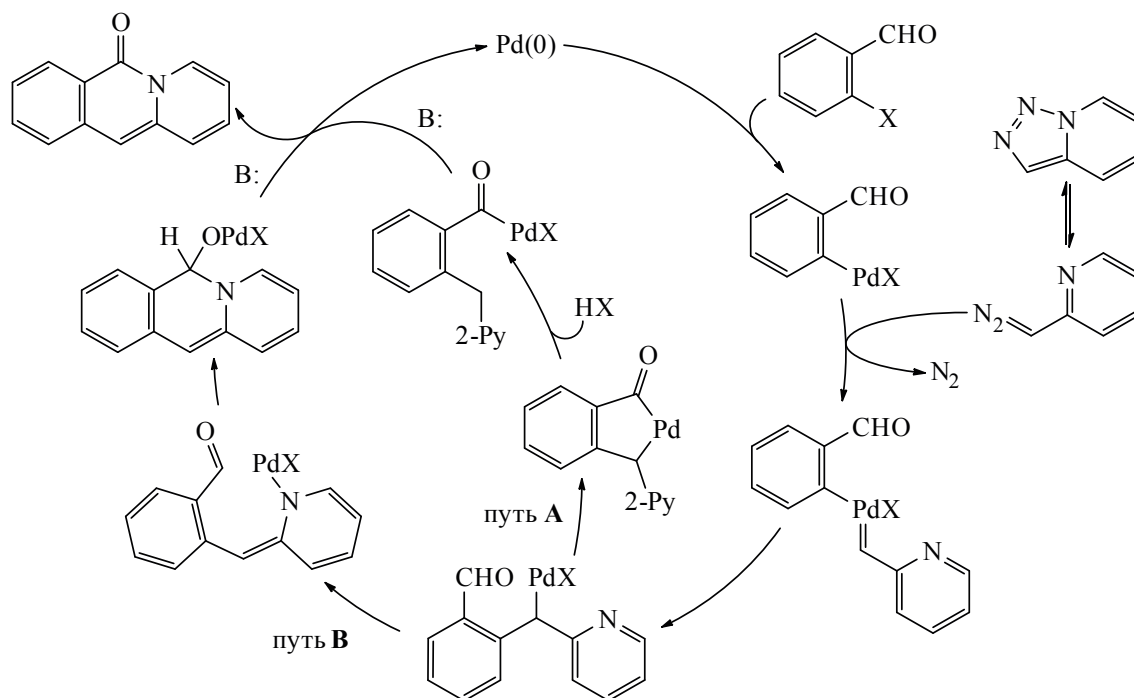
Помимо комплексов Rh, Cu и Pd, образовывать карбеноиды при действии триазолопиридинов способны и соединения некоторых других металлов. На настоящий момент известно лишь небольшое число примеров подобных реакций, сведения о которых представлены в данном разделе.

В 2018 г. в качестве нового катализатора для перехвата диазоформы триазолопиридинов исследован порфириновый комплекс $\text{Co}(\text{II})$ (схема 63) [80]. Известно, что подобные кобальтовые катализаторы демонстрируют необычную реакционную способность и при действии диазосоединений превращаются в карбеноиды, проявляющие свойства свободных радикалов [81, 82]. Использование $\text{Co}(\text{TPP})$ дало возможность разработать *one-pot* процесс, объединяющий синтез триазолопиридинов и последующее их превращение в индолизины по реакции с терминальными ацетиленами. Генерация триазолопиридинов происходит в результате взаимодействия тозилгидразина и 2-пиридилзамещенных альдегидов или кетонов в присутствии Cs_2CO_3 в бензоле при температуре 80–100°C. Стоит отметить, что комплексы Rh и Cu, ранее предложенные в качестве катализаторов для аналогичного синтеза индолизинов, оказались неэффективны в данном *one-pot* процессе. Предложенный механизм основан на взаимодействии генерируемого *in situ* (2-пиридил)диазо-

Схема 61



X = OTf, Cl, Br, I.



тана с Co(TPP) и образованием комплекса Co(III), проявляющего радикальный характер. Далее происходит присоединение к алкину, после чего винильный радикал претерпевает циклизацию, давая конечный продукт.

Аналогичные условия оказались пригодны и для циклопропанирования терминальных алке-

нов (схема 64) [80]. Возможности данного подхода продемонстрированы на примере реакций с участием стиролов и ряда электронодефицитных олефинов. Во всех случаях наблюдается преимущественное образование *транс*-изомеров (*dr* от 79:21 до >99:1), при этом наиболее высокая диастереоселективность характерна для циклопропанирования винилсульфонов.

Схема 62

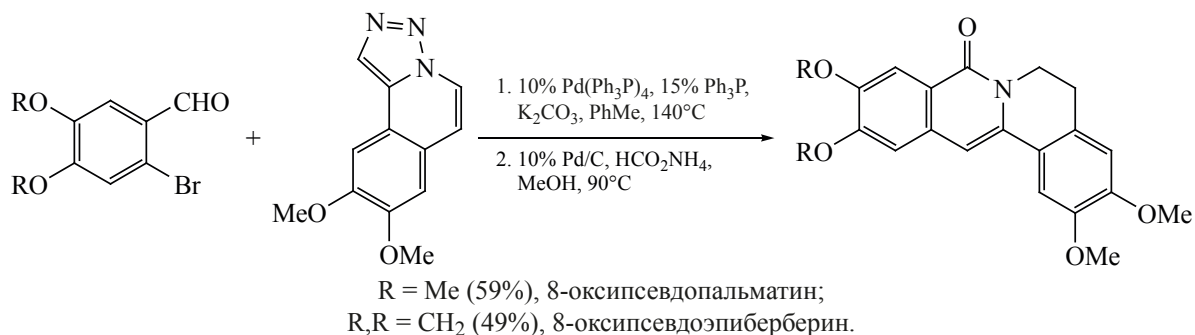
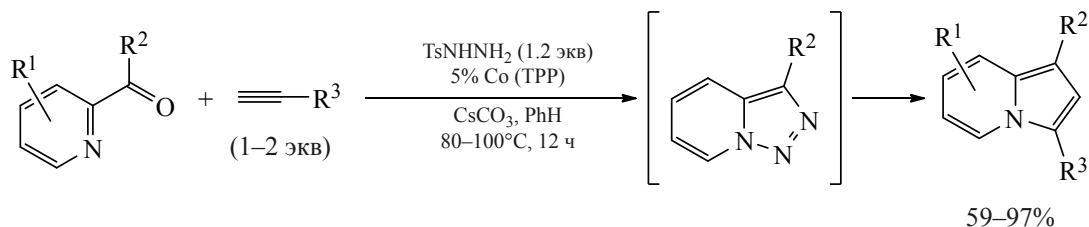
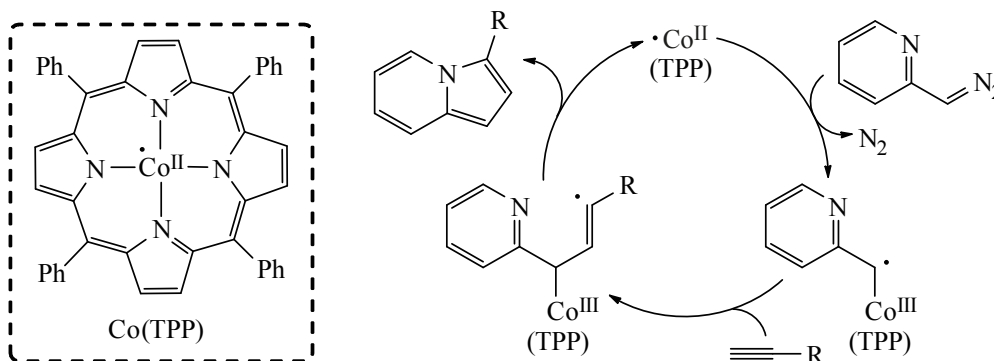


Схема 63



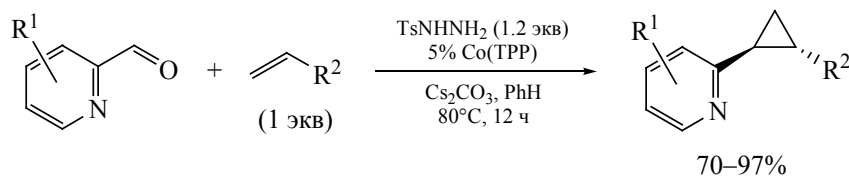
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ar}, \text{CO}_2\text{Et};$
 $\text{R}^3 = \text{алкил}, t\text{-Bu}, \text{Ar}, 2\text{-Пу}, \text{циклопропил}.$



В 2020 г. катализатор Co(TPP) позволил ввести во взаимодействие с триазолопиридинами новый тип реакционных партнеров, содержащих атом серы [83]. Так, при действии избытка изотиоцианатов предложен новый подход к иминозамещенным триазолопиридинам (схема 65). Метод применим к широкому кругу изотиоцианатов, полученных из анилинов, алифатических аминов, а также эфиров природных аминокислот, однако приведенные примеры триазолопиридинов ограничены субстратами, содержащими в 3-м положении сложную эфирную группу. Подход распространен также и на синтез оксо-триазолопиридинов при использовании эфира ксантогената, претерпевающего в условиях реакции элиминирование по Чугаеву и выступающего прекурсором газообразного карбонилсульфида (OCS).

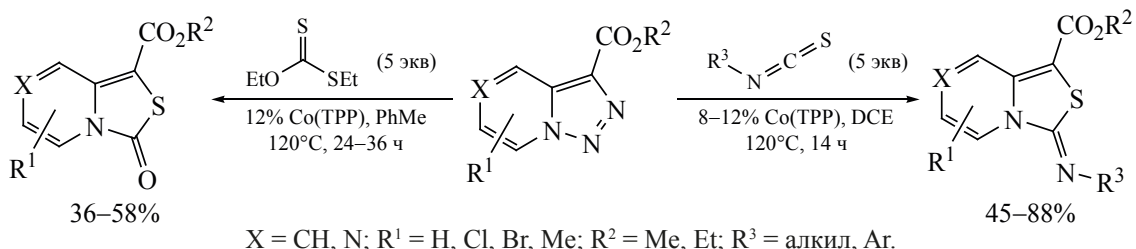
Уникальная реакционная способность 3-арилтриазолопиридинов по отношению к ряду электронообогащенных ароматических систем была обнаружена при катализе 20% In(OTf)_3 в присутствии 2 экв трифторуксусной кислоты при температуре 130°C в дихлорбензоле (схема 66) [84]. Данная реакция позволяет конструировать каркас пиридо[1,2-*a*]индола с одновременным введением арильной группы. Метод применим для β -нафтола и его метилового эфира, антрацена и 1,3,5-триметоксибензола, приводя к целевым гетероциклам с выходами от умеренных до высоких (40–93%). Предполагается, что одним из интермедиатов реакции является карбеновый комплекс индия, а образование связи C-N происходит в результате аза-циклизации Назарова.

Схема 64



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}; \text{R}^2 = \text{Ar}, \text{C(O)Ph}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Ar}.$

Схема 65



В 2020 г. предложен новый подход к пиридилзамещенным инденам, основанный на внутримолекулярной циклизации триазолопиридинов, содержащих в 3 положении стирольный фрагмент (схема 67) [85]. Реакция протекает в присутствии 5% AgOMs и 1 экв уксусной кислоты и представляет собой формальное внедрение пиридилкарбена в винильную C–H связь. Метод успешно использован для получения широкой серии инденов с высокими выходами вплоть до 98%. Обязательным требованием к структуре субстратов является наличие активирующего электроноакцепторного заместителя в 7 положении триазолопиридина. Ключевыми стадиями механизма, подтвержденного квантово-механическими расчетами, являются образование карбенового комплекса серебра и карбоциклизация, приводящая к образованию пятичленного цикла и временному нарушению ароматичности. Авторы полагают, что завершающая стадия переноса протона осуществляется при катализе AgOMs с участием следовых количеств воды, присутствующих в реакционной среде.

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИНОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛОВ

На протяжении многих лет было известно, что триазолопиридины способны вступать в реакции с раскрытием цикла при действии кислот. Тем не менее, описанные примеры подобных реакций ограничивались простейшими превращениями, в частности, образованием 2-пиколилацетатов при кипячении в уксусной кислоте. Лишь недавно удалось показать, что кислоты Льюиса и Бренстеда можно эффективно использовать для активации триазолопиридинов в реакциях, которые ранее осуществлялись только при действии катализаторов на основе переходных металлов.

В 2016 г. продемонстрирована эффективность эфира трифтористого бора в качестве катализатора в реакции триазолопиридинов с нитрилами (схема 68) [86]. Помимо очевидной большей доступности по сравнению с весьма дорогими родителевыми катализаторами, другим выгодным отличии-

Схема 66

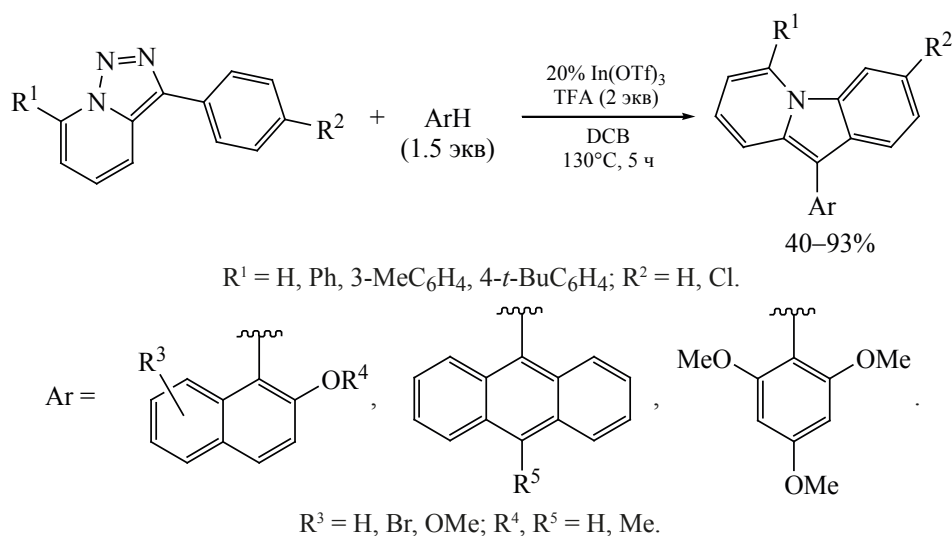


Схема 67

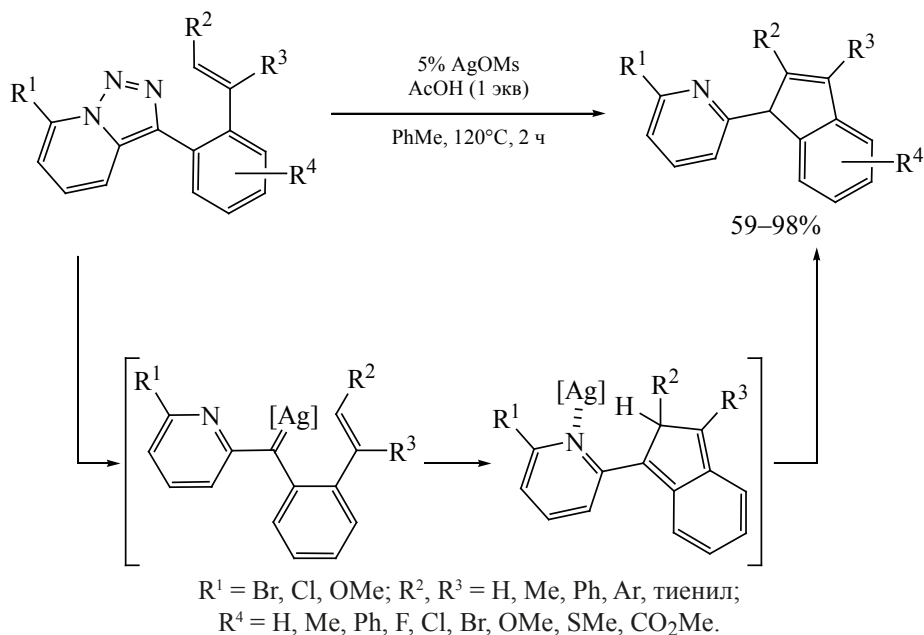
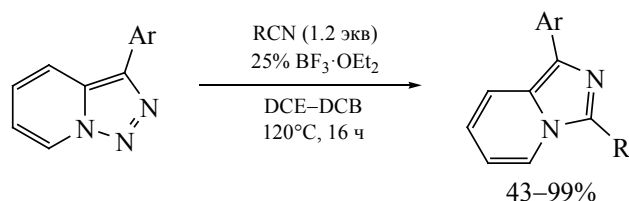


Схема 68

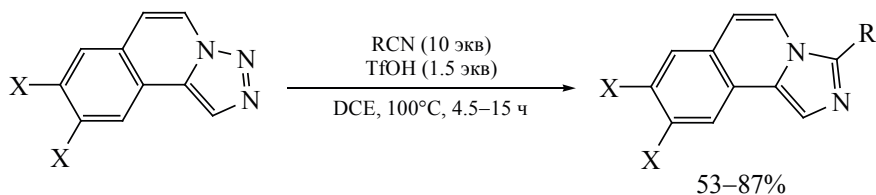


ем данного метода является применимость к субстратам, не имеющим активирующей акцепторной группы в 7-м положении. Несмотря на достаточно жесткие условия, метод пригоден для проведения реакции 3-арилтриазолопиридинов с разнообразными нитрилами алифатических, бензойных и тиофенкарбоновых кислот, приводя к имидазопиридинам с выходами от умеренных до почти количественных (43–99%).

В 2020 г. на примере триазолоизохинолинов продемонстрирована возможность осуществления

аналогичной реакции с нитрилами при использовании стехиометрических количеств кислоты Бренстеда (схема 69) [87]. Так, показана эффективность синтеза имидазоизохинолинов в присутствии 1.5 экв TfOH и большого избытка нитрила (10 экв). Помимо этого, при действии сильных протонных кислот (TfOH, HBF₄) триазолоизохинолины выступают в качестве алкилирующих реагентов в реакции Фриделя–Крафтса с рядом наиболее реакционноспособных ароматических и гетероароматических систем (схема 70), однако

Схема 69



$\text{X} = \text{H, OMe}; \text{R} = \text{Ph, Me, Pr}.$

Схема 70

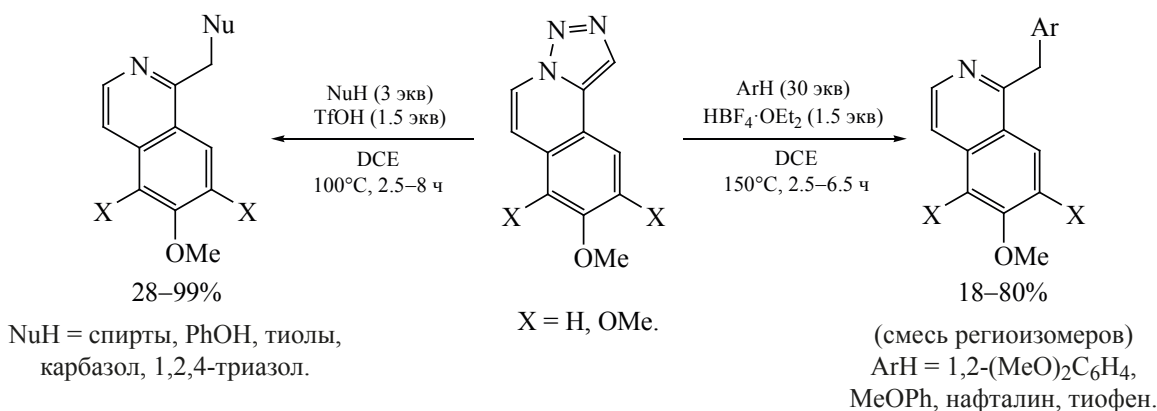
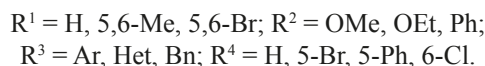
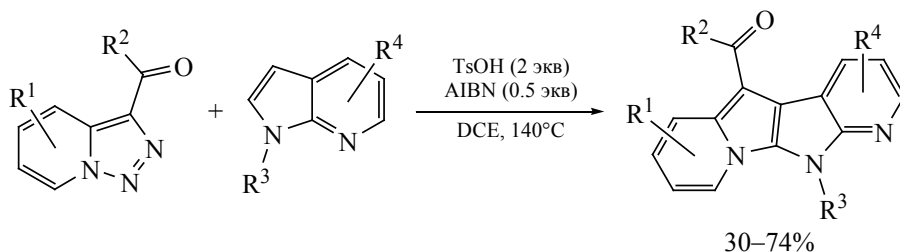


Схема 71



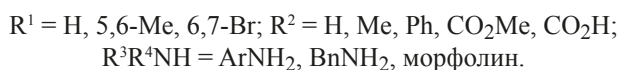
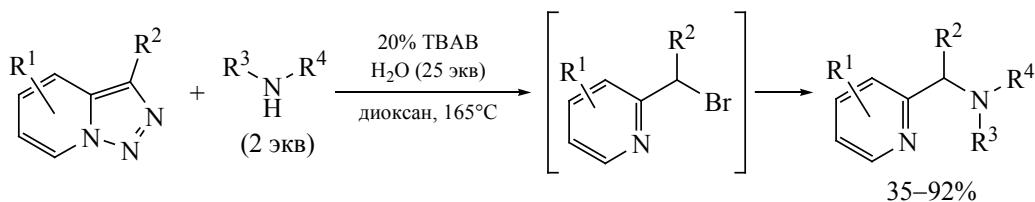
эти процессы, как правило, характеризуются довольно низкой региоселективностью. Более гладко в аналогичных условиях протекает алкилирование *O*- и *S*-нуклеофилов, среди которых спирты, фенол и тиолы. Авторы отмечают, что наличие электронодонорных метоксигрупп в изохинолиновом каркасе является необходимым для успешного протекания данных реакций.

В условиях кислотной активации триазолопиридинов при действии 2 экв TsOH предложен необычный метод аннелирования индолизинового фрагмента к 7-азаиндолу (схема 71) [88]. Необходимым компонентом реакционной смеси является AIBN , который выполняет роль окисли-

теля на стадии ароматизации гетероциклической системы. Метод неплохо работает при наличии карбонильного заместителя в 3-м положении триазолопиридина, однако не пригоден для 3-циано- и 3-метилзамещенных субстратов.

В 2019 г. предложен метод получения 2-пиколиламинов из триазолопиридинов, не требующий использования переходных металлов [89]. Реакция протекает при 165°C в диоксане в присутствии воды и каталитических количеств ТВАВ (схема 72). Процесс основан на промежуточном превращении диазоформы в соответствующий бромид, который далее вступает в нуклеофильное замещение при действии амина. С помощью данного

Схема 72



подхода проведено алкилирование очень широкой серии анилинов с выходами от умеренных до высоких (35–92%). В случае алифатических аминов, в частности, морфолина и бензиламина, метод показывает довольно низкую эффективность (выходы 35–40%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается заметный всплеск интереса к химии [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-пиридинов, вызванный способностью этих соединений претерпевать спонтанное электроциклическое раскрытие. Благодаря этому свойству, данные гетероциклы выступают удобными предшественниками таутомерных диазоиминов и соответствующих металлокарбеноидов в каскадных превращениях. С помощью катализаторов на основе Rh, Cu, Pd, Co и некоторых других металлов предложено множество эффективных подходов для трансформации триазоло[1,5-*a*]-пиридинов в разнообразные функционализированные азагетероциклы. Ряд реакций удастся осуществить и без использования переходных металлов при действии кислот Льюиса или Бренстеда либо при иницировании видимым светом. Синтетическая методология, рассмотренная в настоящем обзоре, имеет значительные перспективы для развития и, учитывая доступность триазоло[1,5-*a*]-пиридинов, должна найти более широкое практическое применение в ближайшем будущем.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 19-73-00184).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Котовщиков Юрий Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2103-5985>

Волошкин Владислав Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6176-7059>

Латышев Геннадий Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0605-374X>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ford A., Miel H., Ring A., Slattery C.N., Maguire A.R., McKerverey M.A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00121
2. Doyle M.P., Duffy R., Ratnikov M., Zhou L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724. doi 10.1021/cr900239n
3. Gillingham D., Fei N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918–4931. doi 10.1039/C3CS35496B
4. Zhang Z., Wang J. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 6577–6605. doi 10.1016/j.tet.2008.04.074
5. Davies H.M.L., Alford J.S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151–5162. doi 10.1039/C4CS00072B
6. Anbarasan P., Yadagiri D., Rajasekar S. *Synthesis.* **2014**, *46*, 3004–3023. doi 10.1055/s-0034-1379303
7. Bakulev V., Dehaen W., Beryozkina T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 1–49. doi 10.1007/7081_2014_131
8. Jiang Y., Sun R., Tang X.-Y., Shi M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17910–17924. doi 10.1002/chem.201601703
9. Li Y., Yang H., Zhai H. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12757–12766. doi 10.1002/chem.201800689
10. Li W., Zhang J. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 11931–11945. doi 10.1002/chem.202000674
11. L'Abbe G., Van Stappen P., Toppet S. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 4621–4631. doi 10.1016/S0040-4020(01)82357-7
12. L'Abbé G., Luyten I., Vercauteren K., Dehaen W. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 683–684. doi 10.1002/bscb.19931021010
13. Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Navasardyan M.A., Erzunov D.A., Beletskaya I.P., Lukashev N.V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4467–4470. doi 10.1021/acs.orglett.8b01755
14. Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Kirillova E.A., Moskalenko U.D., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9015–9028. doi 10.1021/acs.joc.0c00931
15. Gevondian G.A., Kotovshchikov Y.N., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5639–5650. doi 10.1021/acs.joc.1c00115
16. Yadagiri D., Rivas M., Gevorgyan V. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11030–11046. doi 10.1021/acs.joc.0c01652
17. Filippov I.P., Titov G.D., Rostovskii N.V. *Synthesis.* **2020**, *52*, 3564–3576. doi 10.1055/s-0040-1707254
18. Abarca B., Ballesteros R., Elmasnaouy M. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 15287–15292. doi 10.1016/S0040-4020(98)00955-7

19. Zimmerman H.E., Ignatchenko A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6635–6645. doi 10.1021/jo990323h
20. Frick J.J., Ly C.Q., Schwarz J.B. *Synthesis.* **2015**, *47*, 2593–2598. doi 10.1055/s-0034-1379932
21. Mine S., Kawamura S., Nakagawa K. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 69–74. doi 10.1080/00397917608072611
22. Prakash O., Gujral H.K., Rani N., Singh S.P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 417–425. doi 10.1080/00397910008087337
23. Hirayama T., Ueda S., Okada T., Tsurue N., Okuda K., Nagasawa H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4156–4162. doi 10.1002/chem.201302997
24. Xu P., Xu H.-C. *ChemElectroChem.* **2019**, *6*, 4177–4179. doi 10.1002/celec.201900080
25. Boyer J., Goebel N. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 304–305. doi 10.1021/jo01072a634
26. Shang Z.-H., Zhang Z.-X., Weng W.-Z., Wang Y.-F., Cheng T.-W., Zhang Q.-Y., Song L.-Q., Shao T.-Q., Liu K.-X., Zhu, Y.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 490–496. doi 10.1002/adsc.202001052
27. Regitz M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 431. doi 10.1002/anie.196504311
28. Cai Y.-M., Zhang X., An C., Yang Y.-F., Liu W., Gao W.-X., Huang X.-B., Zhou Y.-B., Liu M.-C., Wu H.-Y. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1481–1484. doi 10.1039/C9QO00071B
29. Abarca-González B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 359–367. doi 10.1080/1475636021000005622
30. Jones G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *83*, 1–70. doi 10.1016/S0065-2725(02)83003-3
31. Jones G., Abarca B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *100*, 195–252. doi 10.1016/S0065-2725(10)10007-5
32. Jones G., Sliskovic D.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4529–4530. doi 10.1016/S0040-4039(00)74542-4
33. Blanco F., Alkorta I., Elguero J., Cruz V., Abarca B., Ballesteros R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11150–11158. doi 10.1016/j.tet.2008.09.064
34. Abarca B., Ballesteros R., Mojarred F., Jones G., Mouat D.J. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1987**, 1865–1868. doi 10.1039/P19870001865
35. Bentabed-Ababsa G., Blanco F., Derdour A., Mongin F., Trécourt F., Quéguiner G., Ballesteros R., Abarca B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163–169. doi 10.1021/jo801675h
36. Jones G., Mouat D.J., Pitman M.A., Lunt E., Lythgoe D.J. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 10969–10978. doi 10.1016/0040-4020(95)00652-O
37. Chiassai L., Adam R., Drechslerová M., Ballesteros R., Abarca B. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *164*, 44–50. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.05.001
38. Adam R., Abarca B., Ballesteros R. *Synthesis.* **2017**, *49*, 5059–5066. doi 10.1055/s-0036-1588525
39. Abarca B., Ballesteros R., Blanco F., Bouillon A., Collot V., Domínguez J.-R., Lancelot J.-C., Rault S. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 4887–4893. doi 10.1016/j.tet.2004.03.083
40. Abarca B., Aucejo R., Ballesteros R., Blanco F., García-España E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8101–8103. doi 10.1016/j.tetlet.2006.09.051
41. Liu S., Sawicki J., Driver T.G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3744–3747. doi 10.1021/ol301606y
42. Rawat D., Kumar R., Adimurthy S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7874–7879. doi 10.1002/ejoc.201901748
43. Tennant G., Vevers R.J.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 671b–672. doi 10.1039/C3974000671B
44. L'abbé G., Godts F., Toppet S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 589–590. doi 10.1039/C39850000589
45. Aylward N., Winter H.-W., Eckhardt U., Wentrup C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 667–672. doi 10.1021/acs.joc.5b02639
46. Abarca B., Alkorta I., Ballesteros R., Blanco F., Chadlaoui M., Elguero J., Mojarred F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3905–3910. doi 10.1039/B510535H
47. Boyer J.H., Wolford L.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2741–2743. doi 10.1021/ja01544a040
48. Jones G., Mouat D.J., Tonkinson D.J. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1985**, 2719–2723. doi 10.1039/P19850002719
49. Wentrup C. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 1301–1311. doi 10.1016/S0040-4020(01)97303-X
50. Wentrup C. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 1755–1764. doi 10.1002/hlca.19780610522
51. Adam R., Alom S., Abarca B., Ballesteros R. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 8436–8441. doi 10.1016/j.tet.2016.11.006
52. Kuhn A., Plüg C., Wentrup C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1945–1948. doi 10.1021/ja993859t
53. Plüg C., Kuhn A., Wentrup C. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **2002**, 1366–1368. doi 10.1039/B202523J
54. Dong C., Wang X., Pei Z., Shen R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4148–4152. doi 10.1021/acs.orglett.9b01334
55. Kuzaj M., Lüerssen H., Wentrup C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 480–482. doi 10.1002/anie.198604801
56. Tomioka H., Ichikawa N., Komatsu K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8621–8626. doi 10.1021/ja00072a015
57. Zhang Z., Yadagiri D., Gevorgyan V. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8399–8404. doi 10.1039/C9SC02448D
58. Chuprakov S., Hwang F.W., Gevorgyan V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757–4759. doi 10.1002/anie.200700804

59. Chuprakov S., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463–4466. doi 10.1021/ol702084f
60. Wang C., Zhou Y., Bao X. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3751–3759. doi 10.1021/acs.joc.7b00204
61. Kim H., Kim S., Kim J., Son J.-Y., Baek Y., Um K., Lee P.H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5677–5680. doi 10.1021/acs.orglett.7b02826
62. Shi Y., Gulevich A.V., Gevorgyan V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14191–14195. doi 10.1002/anie.201408335
63. Lv X., Yang H., Shi T., Xing D., Xu X., Hu W. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1265–1270. doi 10.1002/adsc.201801497
64. Dequina H.J., Eshon J., Raskopf W.T., Fernández I., Schomaker J.M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3637–3641. doi 10.1021/acs.orglett.0c01124
65. Filippov I.P., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rostovskii N.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2904–2913. doi 10.1002/ejoc.202000210
66. Xu G., Shao Y., Tang S., Chen Q., Sun J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9303–9307. doi 10.1021/acs.orglett.0c03533
67. Kim J.H., Gensch T., Zhao D., Stegemann L., Strassert C.A., Glorius F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10975–10979. doi 10.1002/anie.201504757
68. Zhao D., Kim J.H., Stegemann L., Strassert C.A., Glorius F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4508–4511. doi 10.1002/anie.201411994
69. Jeon W.H., Son J.-Y., Kim J.E., Lee P.H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3498–3501. doi 10.1021/acs.orglett.6b01750
70. Dong Y., Chen J., Cui Y., Bao L., Xu H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 772–775. doi 10.1021/acs.orglett.9b03904
71. Xu H.-B., Zhu Y.-Y., Dong L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16286–16292. doi 10.1021/acs.joc.9b02468
72. Helan V., Gulevich A.V., Gevorgyan V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1928–1931. doi 10.1039/C4SC03358B
73. Shi Y., Gevorgyan V. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17166–17169. doi 10.1039/C5CC07598J
74. Joshi A., Mohan D.C., Adimurthy S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 464–467. doi 10.1021/acs.orglett.5b03509
75. Shen R., Dong C., Yang J., Han L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4252–4258. doi 10.1002/adsc.201800909
76. Moon Y., Kwon S., Kang D., Im H., Hong S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 958–964. doi 10.1002/adsc.201500967
77. AbuSalim D.I., Hong S., Baik M.-H. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2505–2510. doi 10.1002/asia.201800498
78. Joshi A., Semwal R., Suresh E., Adimurthy S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10888–10891. doi 10.1039/C9CC05953A
79. Xin L., Wan W., Yu Y., Wan Q., Ma L., Huang X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1570–1577. doi 10.1021/acscatal.0c05156
80. Roy S., Das S.K., Chattopadhyay B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2238–2243. doi 10.1002/anie.201711209
81. Dzik W.I., Xu X., Zhang X.P., Reek J.N.H., de Bruin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10891–10902. doi 10.1021/ja103768r
82. Lu H., Dzik W.I., Xu X., Wojtas L., de Bruin B., Zhang X.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8518–8521. doi 10.1021/ja203434c
83. Zhang Z., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8500–8504. doi 10.1021/acs.orglett.0c03099
84. Rawat D., Ravi C., Joshi A., Suresh E., Jana K., Ganguly B., Adimurthy S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2043–2047. doi 10.1021/acs.orglett.9b00180
85. Wang H., Cai S., Ai W., Xu X., Li B., Wang B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7255–7260. doi 10.1021/acs.orglett.0c02586
86. Joshi A., Mohan D.C., Adimurthy S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9461–9469. doi 10.1021/acs.joc.6b01742
87. Opsomer T., Van Hoof M., D'Angelo A., Dehaen W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3596–3600. doi 10.1021/acs.orglett.0c01069
88. Zhang G.-T., Zhang J., Xu Y.-J., Dong L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4197–4201. doi 10.1002/ejoc.201800764
89. Lamaa D., Lin H.-P., Bzeih T., Retailleau P., Alami M., Hamze A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2602–2611. doi 10.1002/ejoc.201801803

Cascade Transformations of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]pyridines Serving as Convenient Precursors of Diazo Compounds and Metal Carbenes

Y. N. Kotovshchikov*, V. A. Voloshkin, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, and I. P. Beletskaya

M. V. Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Leninskiye Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: kotovshchikov@org.chem.msu.ru*

Received April 10, 2020; revised April 19, 2020; accepted April 25, 2020

The review is devoted to the use of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridines as precursors of tautomeric 2-(diazomethyl)pyridines. This methodology represents a convenient tool for the synthesis of various types of nitrogen-containing heterocycles. Both non-catalytic transformations and cascade reactions involving metal carbenes, which have been intensively studied in recent years, are considered. Major approaches for the preparation of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridines are also summarized in the review.

Keywords: triazoles, diazo compounds, carbenoids, tautomerism, heterocycles