

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»

ТВЕРДОХЛІБ
Наталія Михайлівна



УДК 547.759.4+547.77+547.82+547.83

СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ
СОЛЕЙ N-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-2-ХЛОРОПІРИДИНІЮ

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Луганському національному університеті імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
ХОРОШИЛОВ Геннадій Євгенович,
Державний заклад «Луганський національний
університет» імені Тараса Шевченка МОН України,
доцент кафедри лабораторної діагностики,
хімії та біохімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ЖУРАВЕЛЬ Ірина Олександрівна,
Харківська медична академія післядипломної
освіти МОЗ України,
завідувач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної
токсикології та фармації

кандидат хімічних наук, доцент
АНИЩЕНКО Андрій Олександрович,
Дніпровський національний університет
імені Олеся Гончара МОН України,
доцент кафедри фізичної, органічної та неорганічної
хімії

Захист відбудеться « 19 » грудня 2019 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України за адресою: 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8.

Автореферат розісланий « 15 » листопада 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент



Янова К.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Різноманіття тактик та стратегій сучасного органічного синтезу з великим успіхом дозволяє вирішити різноманітні практичні задачі, в тому числі і синтез нових гетероциклічних сполук з комплексом практично цінних біологічних властивостей. Значним синтетичним потенціалом відзначаються солі 2-галогено-*N*-алкілпіридинію, які не втрачають своєї актуальності та важливості і дотепер, хоча відомі з середини ХХ ст. Їх використання у різноманітних типах реакцій та з широким спектром реагентів відкриває доступ до нових класів сполук. Проте синтетичний потенціал солей 2-галогено-*N*-алкілпіридинію до кінця не вивчений. Отримані на основі таких солей конденсовані гетероциклічні системи з вузловим атомом Нітрогену (індолізینی, імідазопіридини, тіазолопіридини) характеризуються широким спектром фармакологічних властивостей. Ці сполуки володіють виразною антибактеріальною, протипухлинною, протизапальною, анальгетичною, противірусною дією. Крім того, деякі з них – потужні антиоксиданти, що інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів. Фрагменти таких нітрогеновмісних гетероциклічних систем також містяться в структурі багатьох алкалоїдів. Перспективний синтетичний потенціал солей 2-галогено-*N*-алкілпіридинію та широкий спектр активності синтезованих на їх основі гетероциклічних похідних переконливо свідчать про доцільність проведення хімічних досліджень, спрямованих на конструювання нових поліфункціональних гетероциклічних ансамблів з метою виявлення нових речовин, корисних для практичного використання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана дисертаційна робота є складовою частиною досліджень кафедри лабораторної діагностики, хімії та біохімії Луганського національного університету імені Тараса Шевченка і виконувалася в рамках наукової теми «Подвійна функціоналізація 2-галогенозаміщених солей Крьонке. Стерео- та регіоселективність (специфічність) цих перетворень» (№ держреєстрації 0116U005510). Індивідуальний внесок автора полягає в розробці методів синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоро(бромо)піридинію (солей *N*-аліл-2-хлоро(бромо)піридинію) та нових конденсованих систем на їх основі.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка нових методів синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію, дослідження хімічних властивостей солей у реакціях із *C*-нуклеофілами – похідними ацетонітрилу. Для досягнення мети необхідно було виконати такі завдання:

- синтезувати солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію взаємодією естерів бромоцтової кислоти (алілброміду) шляхом кватернізації 2-хлоропіридину та оптимізувати умови їх отримання;
- дослідити реакцію нуклеофільного заміщення-елімінування за участю солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та похідних ацетонітрилу; дослідити перетворення отриманих продуктів реакції в умовах внутрішньомолекулярної циклізації Торпа;

- дослідити взаємодію солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з адуктами Міхаеля.

Об'єкт дослідження – солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та конденсовані гетероциклічні системи, отримані на їх основі.

Предмет дослідження – реакція нуклеофільного заміщення-елімінування за участю солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію із *C*-нуклеофілами; внутрішньомолекулярна циклізація Торпа.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), набір фізико-хімічних і спектральних методів доведення будови органічних сполук: ІЧ, ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопія з використанням гомо- і гетероядерних кореляцій ^1H -COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC, мас-спектрометрія та рентгеноструктурне дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. В роботі вперше:

- запропоновано оптимальні умови синтезу солі *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію та синтезовано солі *N*-метоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію;
- досліджено реакцію нуклеофільного заміщення-елімінування з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією Торпа за участю солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та похідних ацетонітрилу, в якій синтезовано нові функціоналізовані гетероциклічні сполуки, а саме, 2-аміноіндолізін-3-карбоксилати, 3-вініліндолізін-2-аміни, 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрил та 2,4-діаміно-3-ціанопіриридо[3,2-*a*]індолізін-10-карбоксилати;
- встановлено, що конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням нових 2-аміноіндолізін-1-карбоксамідів та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу;
- виявлено, що ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в етанолі та присутності Et_3N реагує як *S*-нуклеофіл, тому основними продуктами реакції є *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони;
- запропоновано метод синтезу нової трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізіну, отриманої взаємодією солей 2-галогенопіридинію та димеру малондинітрилу за принципом реакції доміно;
- досліджено взаємодію солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалондинітрилами та з'ясовано, що перебіг реакції може проходити за двома напрямками та залежить від СН-кислотності *N*-алкільного фрагменту солей.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці загальних простих препаративних методів синтезу раніше невідомих сполук ряду функціонально заміщених індолізінів, які є зручними субстратами для синтезу більш складних гетероциклічних систем.

Особистий внесок здобувача полягає у зборі, аналізі та систематизації літературних даних за темою дисертації, проведенні експериментів із синтезу

вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій, інтерпретації фізико-хімічних та значної частини спектральних характеристик синтезованих сполук; узагальнені отриманих результатів, формулюванні висновків; написанні статей, дисертації та автореферату. Обговорення та інтерпретація результатів дослідження проводилися спільно з науковим керівником к.х.н., доц. Г.Є. Хорошиловим.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження представлені на Українській науковій конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (2010, 2011 рр., Донецьк), IV Молодіжній конференції ІОХ РАН (2010 р., Москва), Українській конференції з органічної хімії (2010 р., Ужгород, 2013 р., Чернівці, 2016 р., Полтава), Російській науковій конференції «Успехи синтеза и комплексобразования» (2011, 2012 рр., Москва), XIV Конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України (2012 р., Одеса), V Українській науковій конференції «Домбровські хімічні читання 2012» (2012 р., Ніжин), International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (2012, 2015, 2018 рр., Харків).

Публікації. Результати дисертації опубліковано у 20 наукових працях, у тому числі у 5 статтях в спеціалізованих наукових журналах, 15 тезах доповідей міжнародних та українських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел (156 найменувань), містить 13 таблиць, 88 схем та 10 рисунків. Обсяг дисертації становить 155 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

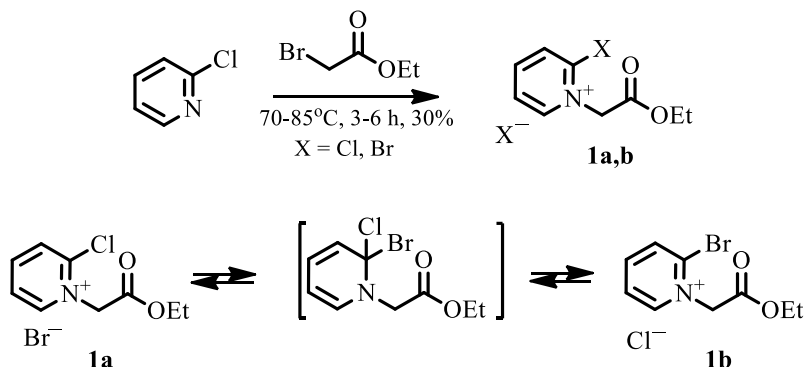
У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено систематизацію відомих на момент виконання дослідження даних щодо методів одержання та хімічного потенціалу солей 2-галогенопіридинію.

В **другому розділі** розглянуто методологію синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію. В роботі запропоновано зручний метод синтезу солей 2-галогенопіридинію **1**, який не передбачає використання розчинника. Так, суміш 2-хлоропіридину та алкілюючого реагента нагрівали протягом 3-6 годин при температурі 70-85 С (схема 1). Наявність в реакційному середовищі бромід аніону приводить до утворення суміші піридинієвих солей з частковим обміном галогенів у циклі та сольовій частині. Спектральними характеристиками зафіксовано проходження реакції обміну, а саме подвоєння практично всіх сигналів та ускладнення мультиплетів піридинієвих протонів за рахунок різного екрануючого ефекту галогенів. За

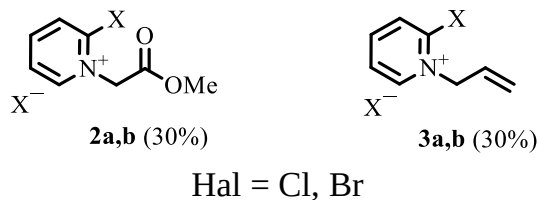
даними ЯМР-спектроскопії співвідношення солей **1a** та **1b** у суміші складає ~60:40. В мас-спектрі солей присутні піки основних молекулярних катіон-радикалів m/z та їх асоціати.

Схема 1



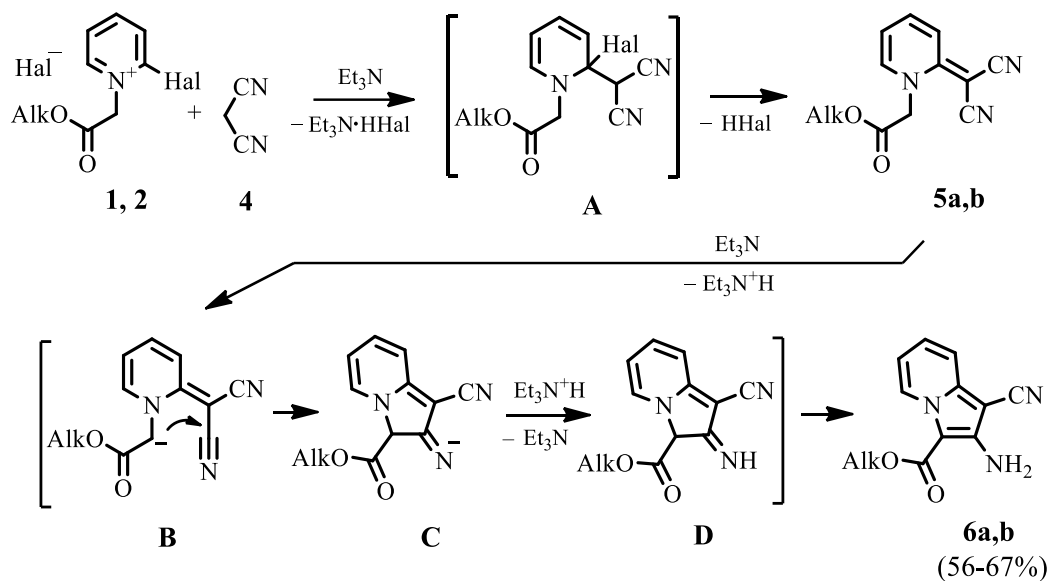
Аналогічно до солей **1a,b** нами вперше синтезовані невідомі раніше солі 2-галогено-*N*-метоксикарбонілметилпіридинію **2a,b** (**2a** та **2b** ~ 52:48) та *N*-аліл-2-галогенопіридинію **3a,b** (**3a** та **3b** ~ 53:47) (схема 2). Експериментально доведено, що наявність суміші не впливає на подальше успішне використання цих солей в якості вихідних реагентів у вивчених нами реакціях.

Схема 2

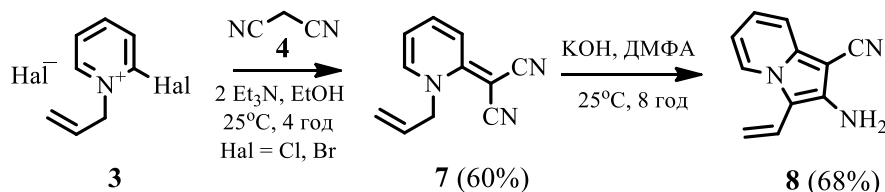


Третій розділ присвячено застосуванню солей 2-галогенопіридинію в реакціях виключно із *C*-нуклеофілами – похідними ацетонітрилу.

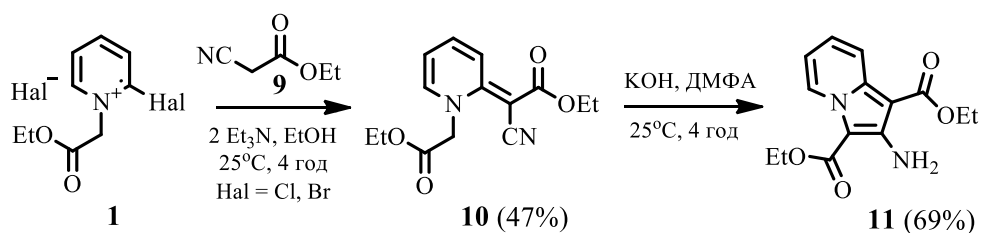
Досліджено взаємодію солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію **1**, **2** з малонодинітрилом **4** в етанолі при кімнатній температурі в присутності двох еквівалентів Et_3N , що приводить до утворення 2-аміно-1-ціаноіндолізін-3-карбоксилатів **6a,b** (схема 3). Реакція, ймовірно, починається з атаки нуклеофільним центром депротонованої молекули малонодинітрилу **4** електрофільного центру піридинієвої солі з утворенням продуктів приєднання **A**. Подальше відщеплення галогенід аніону та досить рухливого CH протону від диціанометильної групи під дією основи приводить до проміжних сполук – піридинів **5a,b**. Останні вдається виділити, якщо одразу після додавання основи до розчину реакційної суміші відфільтрувати новоутворені кристали. Однак, якщо реакційну суміш залишити на більш тривалий час, то відбувається подальша трансформація сполук **5a,b**. Наступне депротонування *N*-алкільного замісника приводить до генерування карбаніонів **B**. Утворений нуклеофільний центр внутрішньомолекулярно атакує електрофільний атом Карбону нітрильної групи з утворенням циклічних систем **C**, які після протонування перетворюються в імінонітрили **D**. Останні стабілізуються у вигляді ароматичних енамінонітрилів **6a,b**.



Паралельно було здійснено вивчення реакції солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію **3** в аналогічних умовах із малондинітрилом. При цьому відбувається лише заміщення атома галогену в піридиновому ядрі з утворенням сполуки **7**. Обробка останньої КОН протягом 8 годин приводить до 2-аміно-3-вініліндолізин-3-карбонітрилу **8** (схема 4).

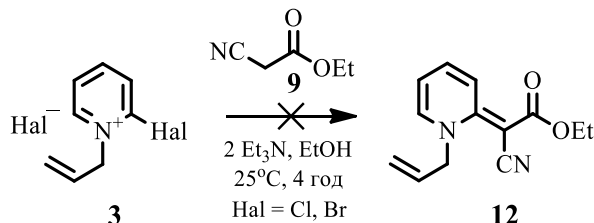


На відміну від малондинітрилу етиловий естер ціанооцтової кислоти **9** являє собою відносно слабку СН-кислоту. Відповідно, в реакції із сіллю **1** утворюється лише продукт заміщення атома галогену – піридин **10**. Внаслідок спряження реалізується частково одинарний зв'язок C=NCN в резонансній структурі піридину **10**, що приводить до формування менш напруженої молекули та сприятливого розташування CN-групи та метиленової групи. Далі під дією сильної основи відбувається внутрішньомолекулярна циклізація за Торпом з утворенням 2-аміноіндолізин-1,3-дикарбоксилату **11** (схема 5).



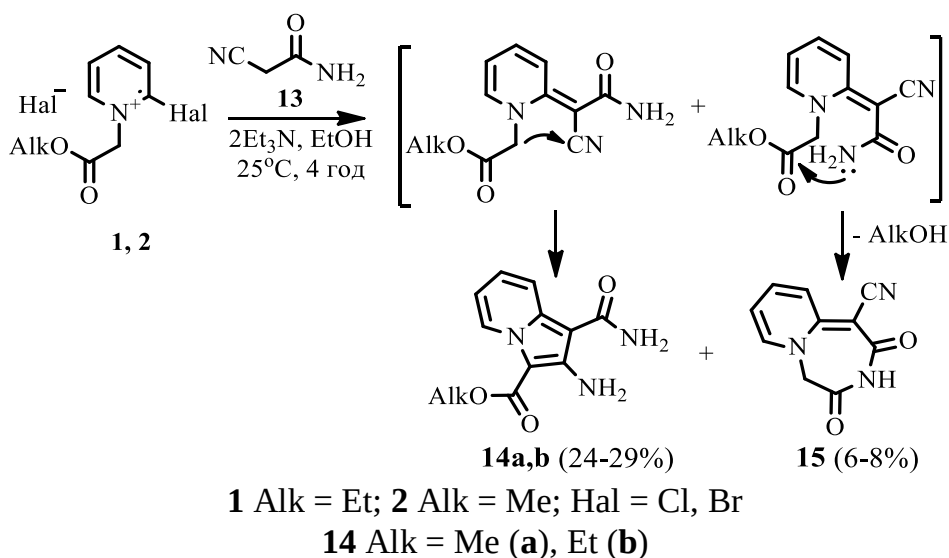
У випадку солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію **3** при взаємодії з етиловим естером ціанооцтової кислоти **9** вірогідно утворюється піридин **12**, який в аналітично чистому вигляді не було виділено внаслідок його лабільності та високої розчинності (схема 6). Крім того, дані хромато-мас-спектрів та ТСХ реакційної суміші свідчать про значне число продуктів реакції.

Схема 6



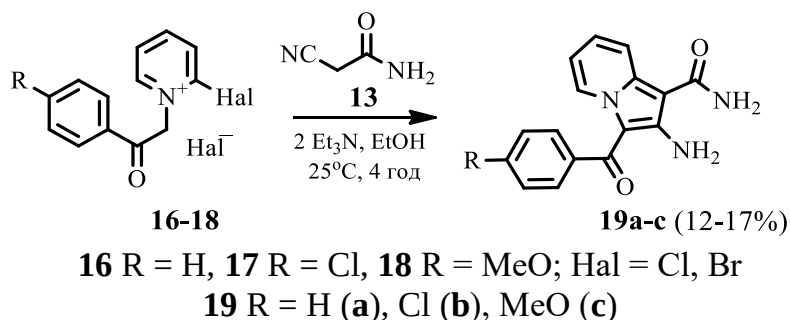
Перехід від етилового естеру ціанооцтової кислоти до його аміду приводить до нових результатів. Так, при взаємодії солей **1, 2** з ціаноацетамідом **13** реалізується два напрямки гетероциклізації, що приводять до суміші 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів **14a,b** та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо-[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу **15** у співвідношенні ~ 3:1 (схема 7). Для ідентифікації діазепіну **15** реакційну суміш сполук **14a,b** та **15** розділяли за допомогою хроматографії на колонці (елюент – суміш ацетон-гексан, 3:5).

Схема 7



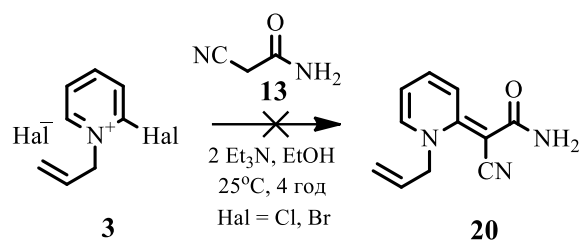
Введення в реакцію із ціаноацетамідом солей Крьонке **16-18** – солей з більшою СН-кислотністю метиленової групи в *N*-алкільному фрагменті – дозволяє отримати виключно індолізینی **19a-c** (схема 8).

Схема 8



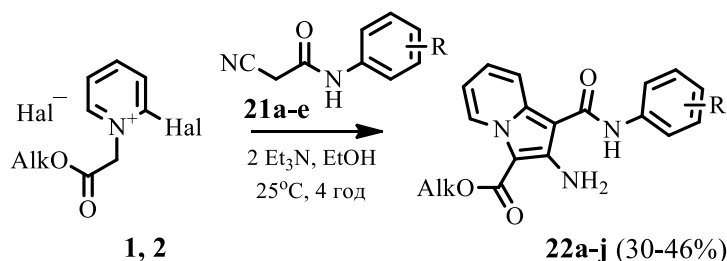
Взаємодія солі **3** та ціаноацетаміду **13** (схема 9) відбувається аналогічно перетворенню **3** → **12** (схема 6). Вірогідно в ході реакції утворюється піридин **20**, який в аналітично чистому вигляді не було виділено внаслідок його лабільності.

Схема 9



На наступному етапі наших досліджень в реакцію з солями 2-галогенопіридинію **1** та **2** було введено 2-ціано-*N*-арилацетаміди **21a-e**. Взаємодія відбувається через ланцюг каскадних перетворень та приводить до 2-аміно-1-карбамоїліндолізін-3-карбоксилатів **22a-j** (схема 10).

Схема 10



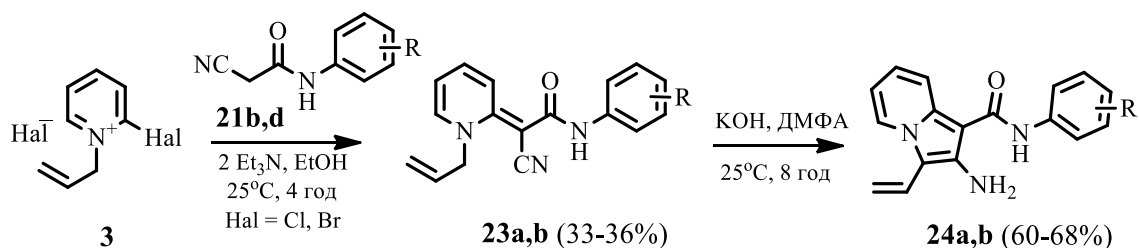
1 Alk = Et; **2** Alk = Me; Hal = Cl, Br

21 R = H (**a**); 2-Me (**b**); 3-Me (**c**); 4-Me (**d**); 2-MeO (**e**);

22 Alk = Me, R = H (**a**); Alk = Me, R = 2-Me (**b**); Alk = Me, R = 3-Me (**c**); Alk = Me, R = 4-Me (**d**); Alk = Me, R = 2-MeO (**e**); Alk = Et, R = H (**f**); Alk = Et, R = 2-Me (**g**); Alk = Et, R = 3-Me (**h**); Alk = Et, R = 4-Me (**i**); Alk = Et, R = 2-MeO (**j**)

У той же час, при взаємодії 2-ціано-*N*-арилацетамідів **21b,d** з сіллю **3** утворюються піридини **23a,b**. Останні вдається виділити з невисокими виходами зі складної реакційної суміші завдяки їх низькій розчинності (схема 11). Основності Et₃N не вистачає для депротонування метиленової групи та утворення конденсованої ароматичної системи. При використанні більш сильної основи (KOH) протягом 8 годин відбувається утворення 2-аміно-3-вініліндолізінів **24a,b**.

Схема 11

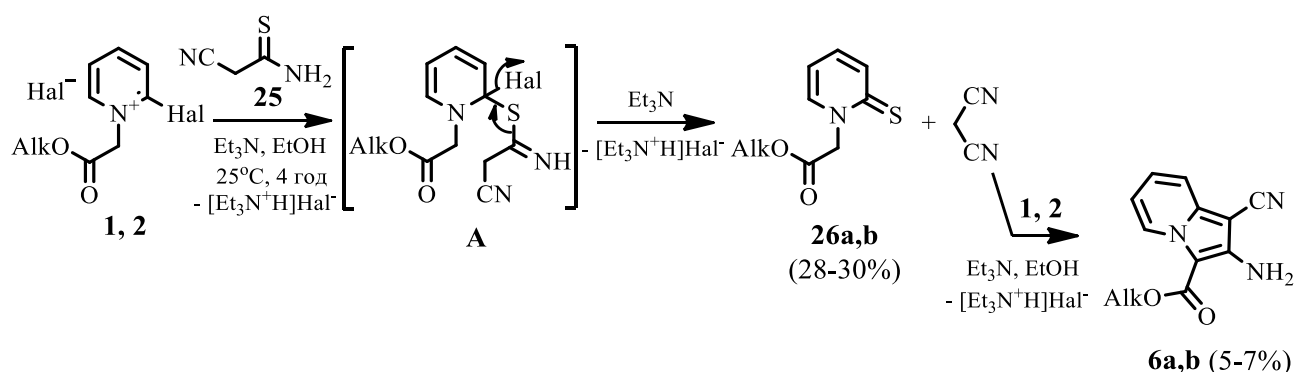


21 R = 2-Me (**b**); 4-Me (**d**)

23, 24 R = 2-Me (**a**); 4-Me (**b**)

Введення в реакцію з солями 2-галогенопіридинію субстратів з декількома нуклеофільними центрами має як науковий, так і практичний інтерес. Особливу увагу в ряду поліфункціональних субстратів приділяють ціанотіоацетаміду. Так, нами вперше введено ціанотіоацетамід **25** в реакцію з солями 2-галогенопіридинію **1**, **2** та солями Крьонке **16-18** в етанолі в присутності триетиламіну. В усіх випадках ціанотіоацетамід виступає як тіолуючий реагент, основними продуктами реакції є піридин-2(1*H*)-тіони **26a,b** та **27a-c** (схеми 12 та 13). У невеликій кількості було зафіксовано утворення індолізинів **6a,b** та **28a-c**, як продуктів взаємодії вихідної солі та малонодинітрилу, утвореного в результаті деструкції проміжної сполуки **A**.

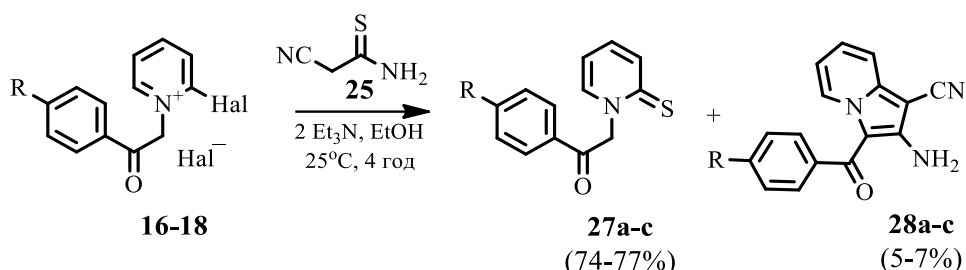
Схема 12



1 Alk = Et; **2** Alk = Me; Hal = Cl, Br

6, **26** R = Me (**a**), Et (**b**)

Схема 13

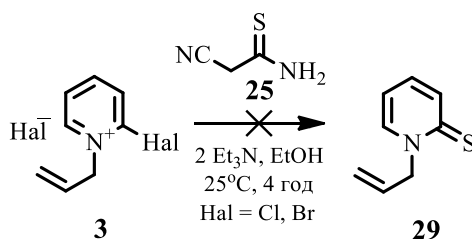


16 R = H, **17** R = Cl, **18** R = MeO; Hal = Cl, Br

27, **28** R = H (**a**), Cl (**b**), MeO (**c**)

У випадку солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію **3** вірогідно утворюється піридин-2(1*H*)-тіон **29**, який в аналітично чистому вигляді не було виділено внаслідок його лабільності (схема 14).

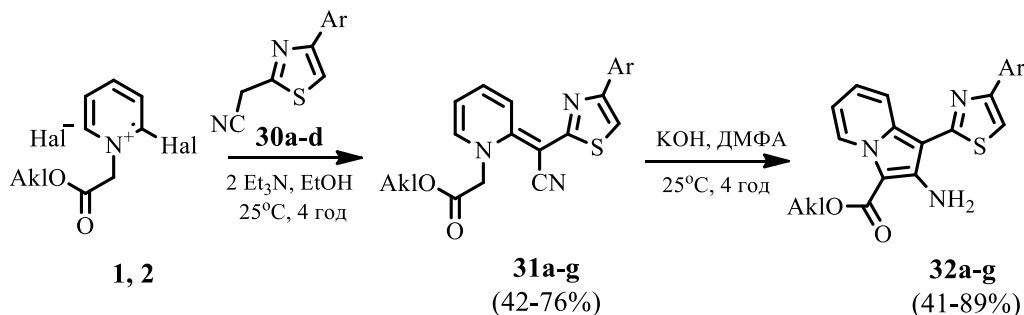
Схема 14



Солі 2-галогенопіридинію **1-3** були вперше введені в реакцію із 2-ціанометилтіазолами **30a-d**. В ході реакції (Et_3N , EtOH) відбувається

утворення виключно продуктів заміщення атома галогену – піридинів **31a-g** та **33a-d**. Подальша внутрішньомолекулярна циклізація за Торпом за рахунок різної активності метиленової групи піридинів **31a-g** та **33a-d** протікає від 4 до 8 годин (схеми 15 та 16).

Схема 15

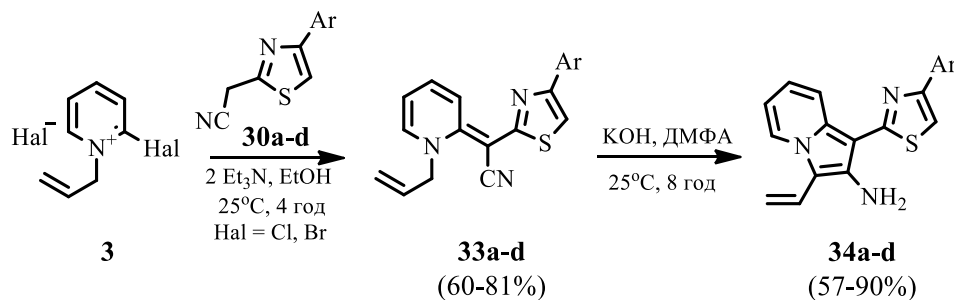


1 R = Et; **2** R = Me; Hal = Cl, Br

30 Ar = Ph (**a**); 4-MeOC₆H₄ (**b**); 4-ClC₆H₄ (**c**); 4-NO₂C₆H₄ (**d**);

31, 32 Alk = Me, Ar = Ph (**a**); Alk = Me, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**b**); Alk = Me, Ar = 4-ClC₆H₄ (**c**); Alk = Et, Ar = Ph (**d**); Alk = Et, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**e**); Alk = Et, Ar = 4-ClC₆H₄ (**f**); Alk = Et, Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**g**)

Схема 16

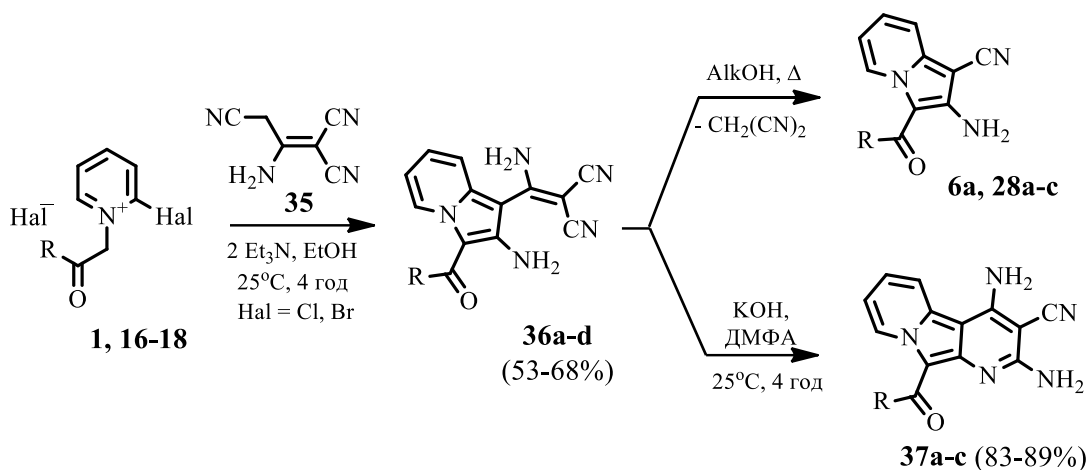


30, 33, 34 Ar = Ph (**a**); 4-MeOC₆H₄ (**b**); 4-ClC₆H₄ (**c**); 4-NO₂C₆H₄ (**d**)

Продовжуючи дослідження синтетичного потенціалу солей 2-галогенопіридинію з більш складними C-нуклеофілами, нами було вивчено взаємодію солі **1** та солей Крьонке **16-18** з поліфункціональним димером малондинітрилу **35**. Так, солі **1, 16-18** в етанолі за присутності триетиламіну при кімнатній температурі через 4 години утворюють індолізینی **36a-d** (схема 17). Сполуки **36a-d** виявилися лабільними та при перекристалізації частково втрачають молекулу малондинітрилу з утворенням синтезованих раніше 2-аміно-1-ціаноіндолізинів **6a** та **28a-c**. При дії KOH на індолізینی **36a-c** доволі легко відбувається циклізація у нову трициклічну піридоіндолізинову систему **37a-c** (схема 17).

Електронодонорний замісник (MeO) солі Крьонке **18** сприяє зменшенню CH -кислотності метиленової групи, тому в цьому випадку реакція завершилася утворенням індолізіну **36d**. Крім того, ми не змогли ізолювати індолізін **36d** в чистому вигляді через його спонтанний розклад навіть в м'яких умовах. Будь-який зразок сполуки, отриманий реакцією димера малондинітрилу із сіллю **18**, містив також значну кількість індолізіну **28c** (схема 17).

Схема 17



1 R = OEt, 16 R = Ph, 17 R = 4-ClC₆H₄, 18 R = 4-MeOC₆H₄;

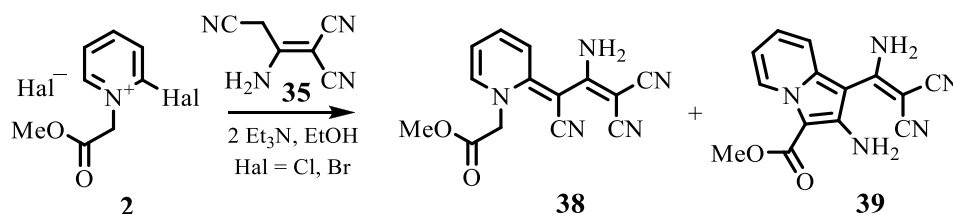
36 R = OEt (a), Ar; Ar = Ph (b), 4-ClC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d)

37 R = OEt (a), Ar; Ar = Ph (b), 4-ClC₆H₄ (c)

6a R = OEt; 28 R = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c)

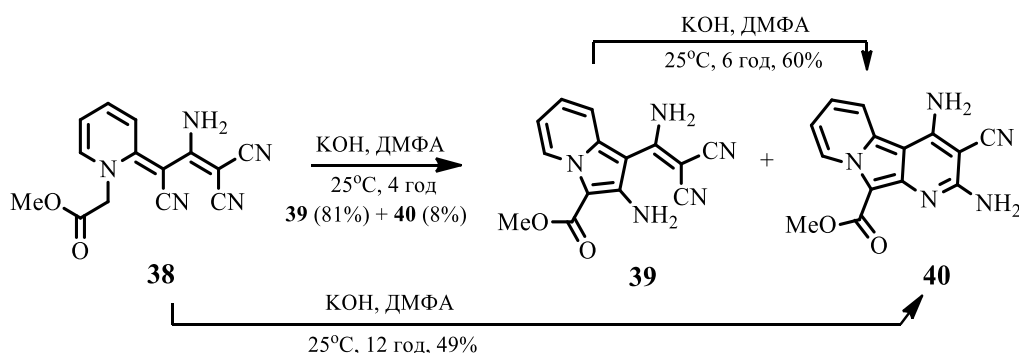
У той же час, сіль **2** в реакції з димером малондинітрилу за тих самих умов поводить себе інакше. Завдяки низькій розчинності вдалося виділити та ідентифікувати ациклічний напівпродукт – піридин **38** у суміші з індолізином **39** (співвідношення продуктів 80:20). При збільшенні тривалості перебігу взаємодії виділено суміш продуктів **38** та **39**, співвідношення яких становило уже 25:75 за 8 годин, а за добу відбувається майже повне перетворення у сполуку **39** (схема 18). Для отримання **38** в аналітично чистому вигляді достатньо перекристалізувати виділену суміш **38+39** з BuOH.

Схема 18



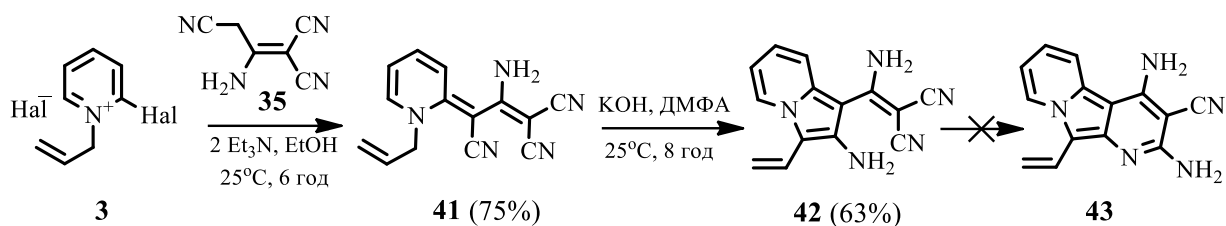
Використання більш сильної основи (KOH) прискорює циклізацію продукту **38** та приводить за 4 години до утворення індолізину **39**. При цьому, також відбувається часткове утворення піридоіндолізину **40** (~ 10%), що фіксувалося даними ЯМР та ТІХ. Останній також отримано безпосередньо з індолізину **39** (схема 19).

Схема 19



При використанні в реакції з димером малонодинітрилу солі **3** проміжну сполуку **41** з хорошим виходом виділено в аналітично чистому вигляді. Яскраве помаранчеве забарвлення 3-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-амінопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонітрилу **41** свідчить про наявність в молекулі досить довгого ланцюга спряжених подвійних зв'язків. Подальша циклізація в індолізін **42** потребує КОН в якості основи та більшого часу проведення реакції. При цьому подальша циклізація з утворенням трициклічної сполуки **43** не спостерігалась (схема 20).

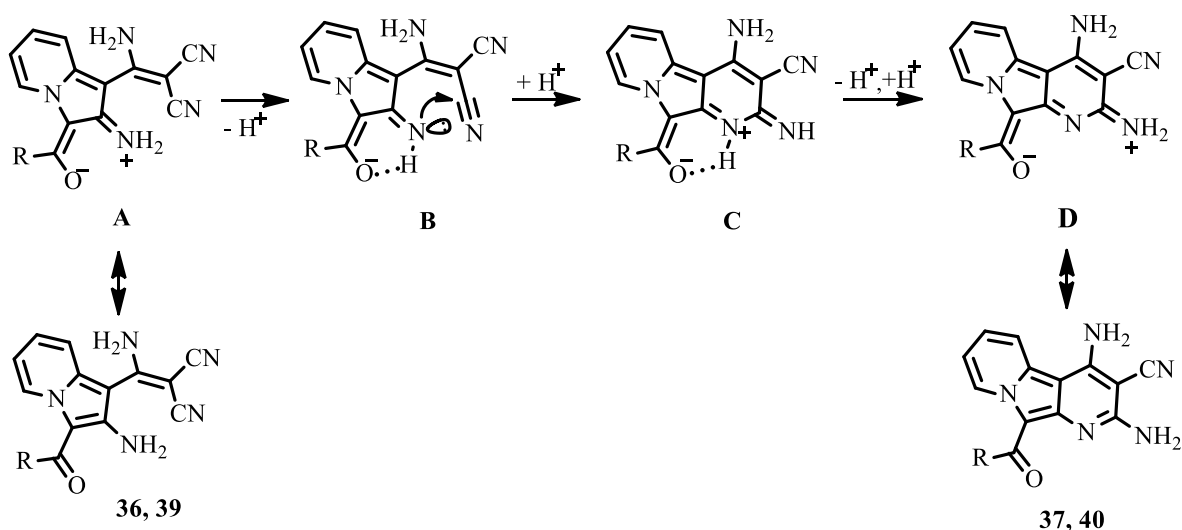
Схема 20



Можливий механізм утворення піридоіндолізинових систем **37** та **40** представлено на схемі 21. Ймовірно, що на першому етапі при дії сильної основи на субстрати **36** та **39** відбувається відщеплення протону від аміногрупи ядра піролу та утворення проміжної сполуки **B** у вигляді резонансностабілізованого аніону. Останній легко піддається внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням після наступного протонування проміжної трициклічної сполуки **C**. Надалі стабілізація структури відбувається за рахунок перенесення протону з піридинового атому Нітрогену на щойно утворену іміногрупу з утворенням сполуки **D**.

Карбонільна група індолізинів **36** та **39** стабілізує проміжні резонансні структури та полегшує перенесення протону, але у перетворенні **42**→**43** (схема 20) існування таких резонансних структур маловірогідно.

Схема 21

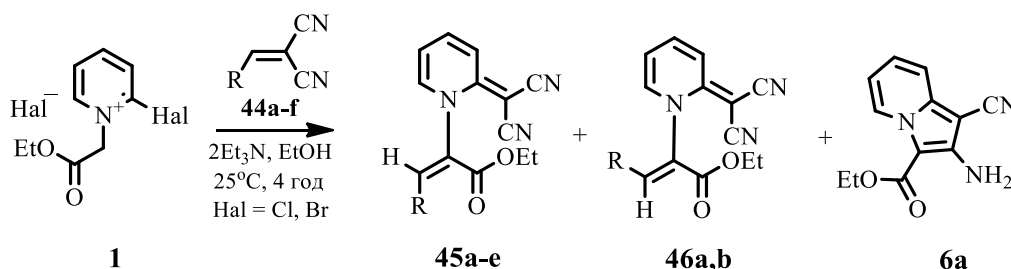


Склад та будову сполук, що описано у цьому розділі, встановлено за допомогою різних фізико-хімічних методів: елементного аналізу, мас-спектрометрії, ІЧ та ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії.

У четвертому розділі наведено результати взаємодії солей 2-галогенопіридинію з арилметилмалонодинітрилами. Досліджено взаємодію солі **1** та олефінів **44a-f** з утворенням 2-диціанометилен-1,2-дигідропіридинів **45a-e** та **46a,b** з виходами (22-37%) (схема 22). Сполуки **45a-e**, виділені із реакційної суміші, віднесені до *E*-ізомерів. У випадку сполуки **44e** (R = тієн-2-іл) виділено тільки *Z*-ізомер **46a**. При використанні олефіну **44b** (R = 2-MeOC₆H₄) виділено суміш *E*- та *Z*-ізомерів **45b** та **46b** у співвідношенні ~ 1:4, відповідно. Існування *E*- і *Z*-ізомерів доведено на основі сигналів олефінового СН та арильного С⁶Н протонів в спектрах ЯМР¹H. У *E*-ізомера **45b** синглетний сигнал олефінового СН-протону проявляється в більш сильному полі при δ 7.74 м.ч. у порівнянні з аналогічним сигналом *Z*-ізомеру **46b** при δ 8.24 м.ч. Протони С⁶Н ароматичного замісника у вигляді дублетів резонують в областях δ 7.92 м.ч. у *E*-ізомера **45b** та δ 6.72 м.ч. *Z*-ізомера **46b**.

У всіх випадках, крім основних сполук **45a-e** та **46a,b**, в якості домішки присутній індолізін **6a** (~10-13% за даними ЯМР). Для отримання аналітично чистих продуктів від домішки легко позбутися перекристалізацією з EtOH. Спроби розділення суміші ізомерів **45b** та **46b** за допомогою колонкової хроматографії не дали позитивного результату через близькість їх *R_f* в різних системах елюентів.

Схема 22



44 R = Ph (**a**), 2-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-F₂CHOC₆H₄ (**d**), тієн-2-іл (**e**),
N-метилпірол-2-іл (**f**);

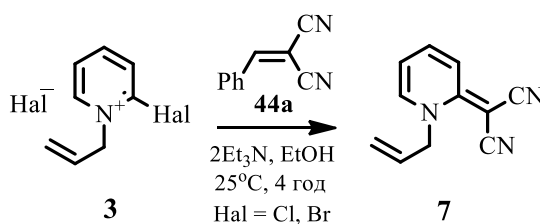
45 R = Ph (**a**), 2-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**), 4-F₂CHOC₆H₄ (**d**), N-метилпірол-2-іл (**e**);

46 R = тієн-2-іл (**a**), 2-MeOC₆H₄ (**b**)

Доведення будови суміші сполук **45b** та **46b** проведено комплексним ЯМР дослідженням із використанням NOESY, COSY, HSQC. Будову (*E*)-етил 2-(2-(диціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл)-3-фенілакрилату **45a** встановлено із використанням РСА.

Разом з тим було здійснено взаємодію солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію в аналогічних умовах з ариліденмалонодинітрилами на прикладі реакції солі **3** та олефіну **44a**. У цьому випадку реакція зупиняється на заміщенні галогену в піридиновому ядрі із утворенням піридину **7** (схема 23).

Схема 23



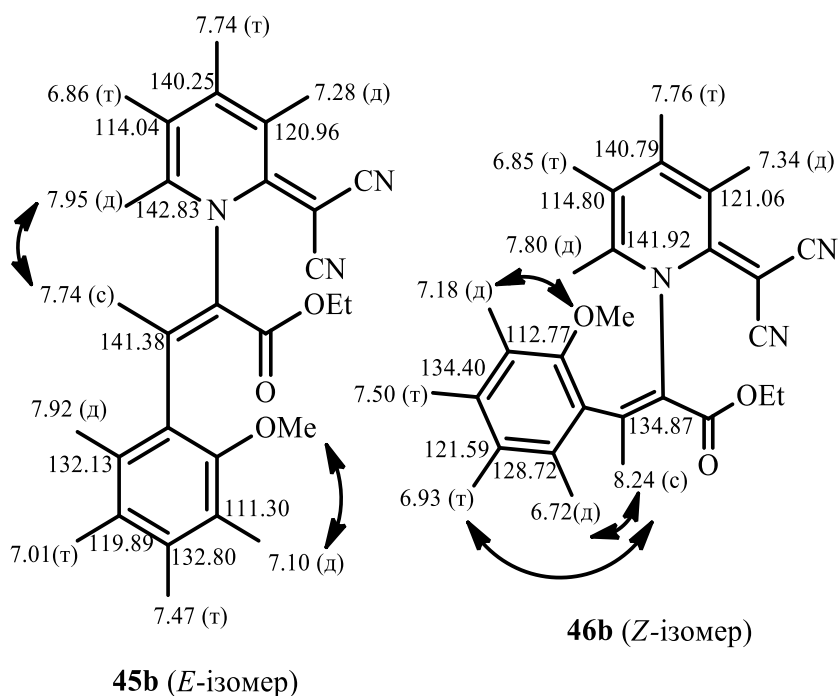


Рис. 1. Основні кореляції і віднесення сигналів з хімічним зсувом (м.ч.) у спектрах ЯМР ^1H і ^{13}C для сполук **45b** та **46b**

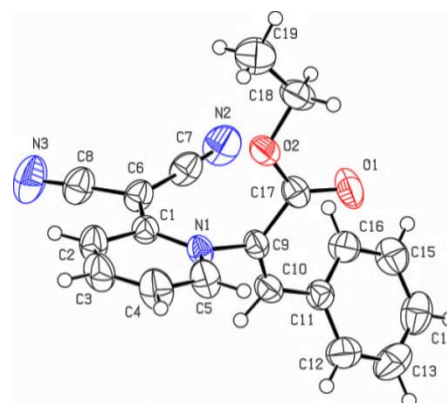


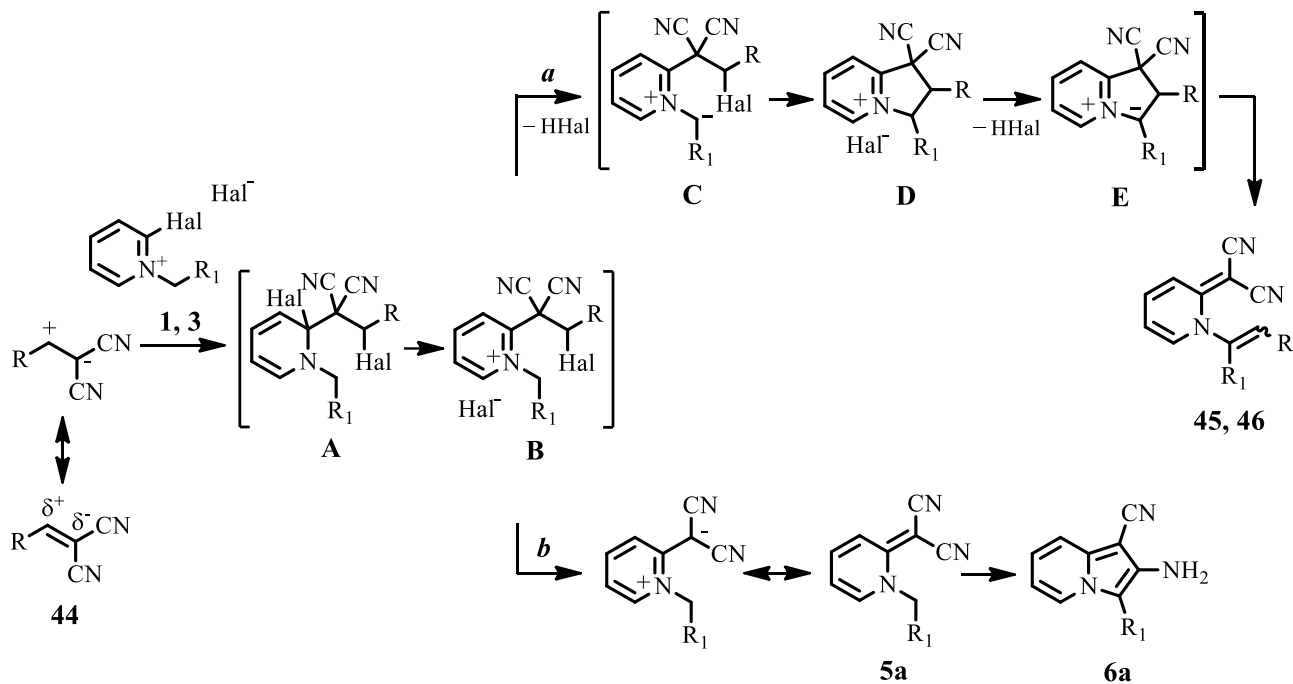
Рис. 2. Загальний вигляд молекули сполуки **45a** за даними РСД

На основі аналізу отриманих результатів ми припускаємо можливість існування наступного механізму перебігу реакції **1**→**45**, **46**, **6a** (схема 24).

Цілком можливо, що на початковому етапі перетворення відбувається атака нуклеофільним центром диціанометиленової групи молекули ариліденмалонодинітрилу **44** по другому положенню (електрофільному центру) піридинієвої солі **1** (або **3**). У той же час, протион солі піридинію атакує β-положення ариліденмалонодинітрилу. Утворений інтермедіат **A** стабілізується відщепленням галогенід аніону та переходить у піридинієву сіль **B**. На наступному етапі в залежності від акцепторності замісників паралельно можуть протікати два напрямки реакції (*a* та *b*).

Напрямок *a* реалізується завдяки існуванню у піридинієвій солі **B** у *N*-алкільному заміснику досить рухливого СН протону, при відщепленні якого генерується ілід **C**. Останній при подальшому елімінуванні галогенід-аніону перетворюється у циклічну проміжну сіль **D**. Наступне депротонування приводить до бетаїну **E**, а перерозподіл електронів в останньому – до формування основних кінцевих продуктів – акрилатів **45**, **46**.

Паралельно реалізується інше перетворення проміжної солі **B** – шлях (*b*). Завдяки наявності сильної електроноакцепторної групи, можливий гетеролітичний розрив зв'язку C-C ариліденового фрагменту з утворенням бетаїну, який в умовах реакції циклізується в індолізін **6a**.



ВИСНОВКИ

В результаті проведення досліджень досягнуто основну мету дисертаційної роботи – розроблена проста препаративна методика синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та вперше досліджено їх поведінку в реакціях із *C*-нулеофілами – похідними ацетонітрилу та арилметиленмалонодинітрилами.

1. Розроблено зручний препаративний метод синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію.
2. Встановлено, що солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення атома галогену в піридинієвому ядрі, що робить їх зручними субстратами для синтезу різноманітних функціоналізованих 2-аміноіндолізинів.
3. Показано, що конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів та нової гетероциклічної системи – 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу.
4. Виявлено, що ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в етанолі та присутності Et_3N реагує як *S*-нуклеофіл, тому основними продуктами реакції є *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони.
5. Показано, що каскадна гетероциклізація солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та солей Крьонке з димером малонодинітрилу приводить до утворення нової поліфункціональної трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину.

6. З'ясовано, що реакції солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалонодинітрилами протікають в конкуруючих напрямках з утворенням етил-2-[2-(диціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилатів та 2-аміно-1-ціаноіндолізін-3-карбоксилату У випадку солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію продуктом реакції є *N*-аліл-2-диціанометилен-1,2-дигідропіридин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Simple stepwise route to 1-substituted 2-amino-3-ethoxycarbonylindolizines / G.E. Khoroshilov, N.M. Tverdokhleb, V.S. Brovarets, E.V. Babaev // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 4353–4357. *Основний внесок здобувача: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
2. Бифункционализация смеси галогенидов *N*-этоксикарбонилметил-2-хлор-(бром)пиридиния арилметиленмалононитрилами в основной среде / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов, Р.И. Зубатюк, О.В. Шишкин // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – №5. – С. 772–777. *Основний внесок здобувача: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
3. Поэтапный синтез 2-амино-3-винилиндолизинов с использованием смеси галогенидов *N*-аллил-2-галогенпиридиния и СН-кислот – производных ацетонитрила / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – №8. – С. 1226–1231. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
4. Cascade synthesis of pyrido[3,2-*a*]indolizines by reaction of Kröhnke–Mukaiyama salts with malononitrile dimer / N.M. Tverdokhleb, G.E. Khoroshilov, V.V. Dotsenko // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 6593–6595. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
5. Амид и тиоамид цианоуксусной кислоты в реакциях типа *Ad_NE* с солями 2-галогенпиридиния / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – №1. – С. 56–59. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
6. Постадийный синтез 2-амино-1-тиазолил-3-этоксикарбонилиндолизинов на основе соответствующей соли 2-хлорпиридиния / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов, К.А. Котов // Збірка тез доповідей IV Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні

- проблеми сьогодення». – Донецьк. – 2010. – С. 140. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
7. Поведінка броміду *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію з похідними нітрилу малонової кислоти / Н.М. Твердохліб, Г.Є. Хорошилов, В.С. Броварець // Збірник тез доповідей XXII Української конференції з органічної хімії. – Ужгород. – 2010. – С. 252. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 8. Некоторые синтетические возможности бромиды *N*-этоксикарбонилметил-2-хлорпиридиния / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов, А.Н. Торопов // Сборник тезисов докладов IV молодежной конференции ИОХ РАН. – Москва. – 2010 г. – С. 174-175. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 9. Двойная функционализация *N*-этоксикарбонилметил-2-хлорпиридиния несимметричными олефинами / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов, М.С. Курскова // Збірник тез доповідей V Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення». – Донецьк. – 2011. – С. 92. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 10. Каскадный синтез 2,4-диамино-3-циано-10-этоксикарбонилпиридо[3,2-а]индолизина. Изучение биологической активности продуктов реакции / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов, А.В. Онопченко // Збірник тез доповідей V Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення». – Донецьк. – 2011. – С. 96. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез солей N-этоксикарбонилметил-2-хлорпиридиния та 2,4-диамино-3-циано-10-этоксикарбонилпиридо-[3,2-а]индолизина, підготовлено повідомлення.*
 11. Каскадная гетероциклизация с участием солей Кренке и димера малонодинитрила: синтез 2,4-диамино-3-циано-10-EWG-пиридо[3,2-а]индолизинов / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов // Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексобразования». – Москва. – 2011. – С. 206. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 12. Соли 2-хлорпиридиния в синтезе конденсированных полигетероциклов с мостиковым атомом азота / Н.М. Твердохлеб, А.Н. Торопов // Сборник тезисов докладов XIV Конференции молодых ученых и студентов-химиков южного региона Украины». – Одесса. – 2012. – С. 67. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 13. Синтез и реакционная способность бромиды *N*-аллил-2-хлорпиридиния / Н.М. Твердохлеб, Ю.А. Циганская // Сборник тезисов докладов XIV Конференции молодых ученых и студентов-химиков южного региона Украины». – Одесса. – 2012. – С. 71. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 14. Гетероциклизация солей 2-хлорпиридиния и димера малонодинитрила по типу [3+2] / Н.М. Твердохлеб, Г.Е. Хорошилов // Сборник тезисов докладов

- Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2012. – С. 277. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
15. Synthesis and reactivity of 3-alkoxycarbonyl-2-amino-1-tolylcarbamoyl-indolizines / N.M. Tverdokhleb, G.E. Khoroshilov // Book of Abstracts 6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. – Kharkov. – 2012. – P. 63. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 16. Поведение цианотиоацетамида и производных ацетонитрила с солями 2-хлорпиридиния / Н.М. Твердохлѐб, Г.Е. Хорошилов // Збірник тез доповідей V Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські хімічні читання 2012». – Ніжин. – 2012. – С. 58. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 17. Поведінка ціанотіоацетаміду в реакціях з солями 2-хлоропіридинію / Н.М. Твердохлѐб, Г.Є. Хорошилов, О.О. Меженська // Збірка тез доповідей XXIII Української конференції з органічної хімії. – Чернівці. – 2013. – С. 175. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 18. Spectral effects N-substitution pyridines and indolizine systems / N.M. Tverdokhleb, G.E. Khoroshilov // Book of Abstracts 7th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. – Kharkov. – 2015. – P. 2. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 19. Невалентні внутрішньомолекулярні взаємодії 2-аміно-1-ціаноіндолізнів / Г.Є. Хорошилов, Н.М. Твердохлѐб, І.О. Таран // Збірка тез доповідей XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 172. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
 20. 2-Cyanoacetamide in reactions with 2-halopyridinium salts / G. E. Khoroshilov, N.M. Tverdokhleb, A.N. Strebkova, M.S. Kaliuzhna // Book of Abstracts 8th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles in memoriam of Prof. Valeriy Orlov. – Kharkov. – 2018. – P. 92. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

АНОТАЦІЯ

Твердохліб Н. М. Синтез та реакційна здатність солей N-алкоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України, Дніпро, 2019.

Дисертацію присвячено розробці методів синтезу солей N-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та дослідженню взаємодії отриманих солей із C-нуклеофілами – похідними ацетонітрилу та адуктами Міхаеля в реакції нуклеофільного заміщення-елімінування.

Запропоновано оптимальні умови синтезу солі *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію без розчинника та вперше синтезовано солі *N*-метоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію.

Встановлено, що солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення атома галогену в піридинієвому ядрі, що робить їх зручними субстратами для синтезу різноманітних функціоналізованих 2-аміноіндолізинів.

Встановлено, що конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням нових 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу. Ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в етанолі та присутності Et₃N реагує як *S*-нуклеофіл, тому основними продуктами реакції є *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони.

Запропоновано метод синтезу нової трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину, отриманої взаємодією солей 2-галогенопіридинію та димеру малондинітрилу за принципом реакції доміно. Солі з низькою кислотністю – *N*-аліл-2-галогенопіридинію та *N*-метоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію реагують з димером малондинітрилу та утворенням продуктів заміщення атома галогену в піридиновому кільці – піридинів, які циклізуються у індолізینی. При збільшенні кислотності субстратів (солей Крьонке) проміжні піридини не виділяються, а через ланцюг каскадних перетворень з реакційної суміші відокремлено проміжні індолізینی. У всіх випадках (за винятком алільних солей) при використанні КОН отримано нові поліфункціональні трициклічні сполуки.

З'ясовано, що перебіг реакції солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалондинітрилами може проходити за двома напрямками та залежить від СН-кислотності *N*-алкільного фрагменту солей. *N*-Етоксикарбонілметил-2-галогенопіридиній галогенід з арилметиленмалондинітрилами дає суміш етил-2-[2-(диціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилатів та 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилату. У випадку солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію продуктом реакції є *N*-аліл-2-диціанометилен-1,2-дигідропіридин.

Ключові слова: солі 2-галогенопіридинію, СН-кислоти, 2-аміноіндолізینی, 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрил, 2,4-діамінопіридо[3,2-*a*]індолізин-3-карбонітрили, арилметиленмалондинітрили, 2-(2-(диціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл)акрилати.

АННОТАЦІЯ

Твердохлеб Н. М. Синтез и реакционная способность солей *N*-алкоксикарбонилметил-2-хлорпиридиния. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет» МОН Украины, Днепро, 2019.

Диссертация посвящена разработке оптимальных методов синтеза солей *N*-алкоксикарбонилметил(аллил)-2-галогенпиридиния и исследованию полученных солей с *C*-нуклеофилами – производными ацетонитрила и аддуктами Михаэля в реакции нуклеофильного замещения-элиминирования.

Предложен простой метод синтеза солей *N*-алкоксикарбонилметил-2-галогенпиридиния и *N*-аллил-2-галогенпиридиния, который не предусматривает использования растворителя. Показано образование смеси пиридиниевых солей с частичным обменом галогенов в цикле и солевой части. Экспериментально доказано, что наличие смеси не влияет на дальнейшее использование солей в качестве исходных реагентов в изученных нами реакциях.

Выявлена зависимость строения реагентов на направление хода реакции и характер образованных продуктов. А именно, уменьшение *CN*-кислотности метиленовой группы замещенного ацетонитрила, так и алкильного заместителя пиридиниевой соли приводит к снижению выходов продуктов реакции. Наличие дополнительных функциональных групп в замещенном ацетонитриле приводит к образованию дополнительных продуктов. Установлено, что конденсация солей *N*-алкоксикарбонилметил-2-галогенпиридиния с цианоацетамидом протекает в конкурирующих направлениях с образованием 2-аминоиндолизин-1-карбоксамида и 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-*d*][1,4]-дiazепин-1-карбонитрила. Выявлено, что цианотиоацетамид с солями *N*-алкоксикарбонилметил-2-галогенпиридиния реагирует как *S*-нуклеофил, потому основными продуктами реакции являются *N*-замещенные пиридин-2(1*H*)-тионы. При аналогичном взаимодействии с цианотиоацетамидом более сильная *CN*-кислотность солей Кренке не изменяет общий ход реакции и способствует повышению выходов соответствующих пиридин-2(1*H*)-тионов.

Предложен метод синтеза новой трициклической структуры – пиридо[3,2-*a*]индолизина заключающийся во взаимодействии солей 2-галогенпиридиния и димера малондинитрила по принципу реакции домино. Соли *N*-аллил-2-галогенпиридиния и *N*-метоксикарбонилметил-2-галогенпиридиния реагируют с образованием продуктов замещения атома галогена в пиридиновом кольце – пиридинов, которые циклизуются в индолизины. При увеличении кислотности субстратов (солей Кренке) промежуточные пиридины не выделяются, а через цепь каскадных превращений выделены индолизины. Во всех случаях (за исключением аллильных солей) при использовании КОН получены новые полифункциональные трициклические структуры.

Взаимодействие арилметиленималондинитрилов с солями 2-галогенпиридиния проходит по двум направлениям и зависит от *CN*-кислотности *N*-алкильного фрагменту солей. *N*-Этоксикарбонилметил-2-галогенпиридиний галогенид с арилметиленималондинитрилами дает этил-2-[2-(дицианометилен)-пиридин-1(2*H*)-ил]-3-акрилаты и небольшую примесь 2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилата. В случае же соли *N*-аллил-2-галогенпиридиния продуктом реакции является *N*-аллил-2-дицианометилен-1,2-дигидропиридин.

Ключевые слова: соли 2-галогенпиридиния, *CN*-кислоты, арилметиленималондинитрилы, 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-1-

карбонитрил, 2,4-диаминопиридо[3,2-*a*]индолизин-3-карбонитрилы, 2-аминоиндолизины, 2-(2-(дицианометилен)пиридин-1(2*H*)-ил)акрилаты.

ABSTRACT

Tverdokhleb N. M. Synthesis and reactivity 2-chloro-1-(2-alkoxy-2-oxoethyl)pyridinium salts. – Manuscript.

The dissertation presented for a Candidate's Degree in Chemistry in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – Ukrainian State Chemical Technology University, Ministry of education and science of Ukraine, Dnipro, 2019.

The dissertation is devoted to study of nucleophilic substitution of chlorine (bromine) atom in 2-halopyridinium salts with active methylenes, namely, acetonitrile derivatives, and further heterocyclization of products. The general principles of the reactions were found; the influence of substituent's nature on the yields of target products and general directions of studies reactions were established.

The optimal conditions for the synthesis of 2-halo-*N*-ethoxycarbonylmethylpyridinium halides without solvent and the first synthesis of 2-halo-*N*-methoxycarbonylmethyl- and 2-halo-*N*-allylpyridinium halides were proposed.

A mixture of pyridine-2-thiones and 2-amino-1-cyanoindolizines was obtained by condensation of *N*-[(alkoxycarbonyl)methyl]- or *N*-[(aroyl)methyl]-2-halopyridinium halides in the presence of 2 equivalents of triethylamine. Furthermore, reacting cyanoacetamide with *N*-[(alkoxycarbonyl)methyl]-2-halopyridinium salts afforded a mixture of 2-amino-1-carbamoylindolizine-3-carboxylates and a novel heterocyclic system, 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carbonitrile.

An efficient protocol for the synthesis of highly functionalized 2-aminoindolizines and pyrido[3,2-*a*]indolizines has been achieved via the reaction of *N*-RC(O)CH₂-2-halopyridinium halides with 2-amino-1,1,3-tricyanopropene. The reaction of *N*-allyl-2-halopyridinium halides with 2-amino-1,1,3-tricyanopropene in the presence of Et₃N gives 3-[1-allylpyridin-2(1*H*)-ylidene]-2-aminoprop-1-ene-1,1,3-tricarbonitrile, which could be cyclized to give [2-amino-(2-amino-3-vinylindolizin-1-yl)methylene]malononitrile upon treatment with KOH-DMF.

The two-component condensation of 2-halo-*N*-ethoxycarbonylmethylpyridinium halides and aryl- or hetarylmethylidenemalononitriles gave ethyl 2-[2-(dicyanomethylidene)pyridin-1(2*H*)-yl]-3-arylacrylates. In all cases, 2-amino-1-cyano-3-ethoxycarbonylindolizine was formed as a by-product in addition to the major products ethyl 2-[2-(dicyanomethylidene)pyridin-1(2*H*)-yl]-3-arylacrylates. 2-Halo-*N*-allylpyridinium salts react with 2-benzylidenemalononitrile in the presence of two equivalents of triethylamine to give product of nucleophilic substitution, namely, 2-(1-allylpyridin-2(1*H*)-ylidene)malononitrile.

Keywords: 2-bromo(chloro)pyridinium salts, CH-acid, activated alkenes, 2-aminoindolizine, 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carbonitrile, 2,4-diamino-3-cyanopyrido[3,2-*a*]indolizine-10-carboxylate, ethyl 2-(2-(dicyanomethylene)-pyridin-1(2*H*)-yl)acrylates.