

М. А. Юровская, А. В. Карчава

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПИРИДИНОВОГО ЯДРА.

1. РЕАКЦИИ С ОБРАЗОВАНИЕМ СВЯЗИ УГЛЕРОД—УГЛЕРОД

(ОБЗОР)

В обзоре обобщены литературные данные по методам прямого введения углеродных (алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных и гетарильных) заместителей в пиридиновое ядро за последние 15 лет.

Производные пиридинового ряда имеют большое значение в жизнедеятельности живых организмов. Не менее важна их роль в фармации, агрохимии, ветеринарии, технике. Современный органический синтез располагает широким арсеналом методов получения различных производных пиридина. Один из подходов — синтез кольца из ациклических фрагментов — известен давно, однако довольно часто оказывается далеко не универсальным. Другой путь, интенсивно развивающийся в последние годы, заключается в функционализации уже существующего пиридинового ядра. Такой подход кажется особенно привлекательным в связи с разработкой большого числа методов активации ароматической системы пиридина и возможностью дальнейших модификаций введенных групп. Именно этому последнему подходу и посвящена предлагаемая нами серия обзоров.

В первом обзоре предлагаемой серии рассматриваются реакции пиридина и его производных, приводящие к образованию связи углерод—углерод при введении алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных и гетарильных заместителей. Методы введения этих заместителей в пиридиновое ядро во многом схожи, поэтому целесообразно классифицировать их, основываясь на исходных соединениях.

1. ВВЕДЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПИРИДИНОВОЕ ЯДРО ЗАМЕЩЕНИЕМ АТОМА ВОДОРОДА

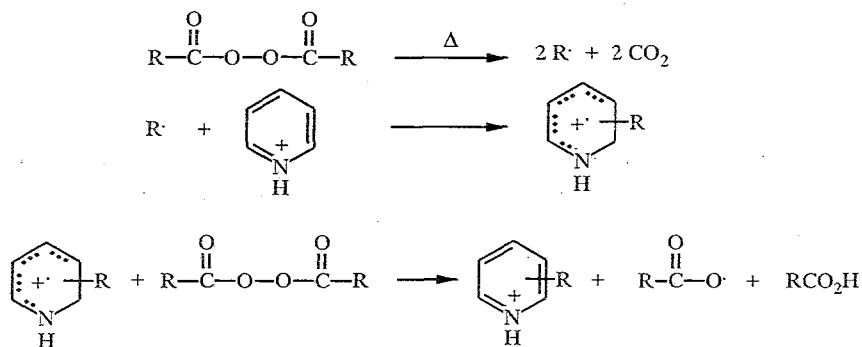
На основе общих теоретических представлений о химических свойствах пиридина можно предложить два пути образования связи углерод—углерод с ядром — ароматическое радикальное и нуклеофильное замещение. В литературе последних лет в большей степени представлены радикальные процессы и есть лишь несколько публикаций, посвященных нуклеофильному замещению.

1.1. Реакции радикального замещения

С помощью радикальных процессов атомы водорода пиридинового ядра можно заменить алкильными, арильными, гетарильными и другими заместителями, однако в большинстве случаев такие реакции нерегиоселективны, что существенно снижает их синтетическую ценность.

Источниками радикалов могут быть самые разнообразные алкильные, арильные или гетарильные соединения, способные генерировать стабильные радикалы химическим, термохимическим или фотохимическим способом. Одним из наиболее распространенных источников радикалов являются органические пероксиды, генерирующие радикалы при термолитизе или

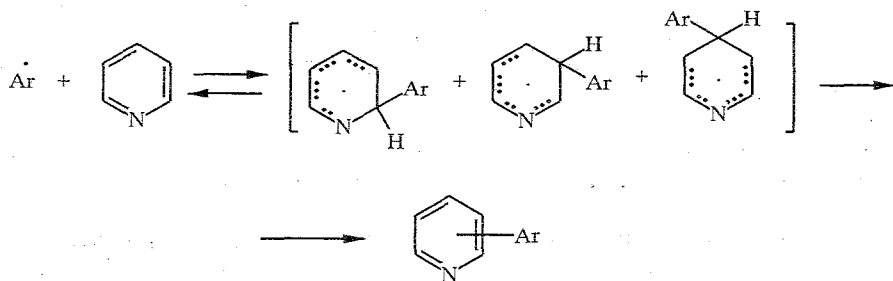
фотолизе. Так, например, термическое разложение пероксида $[\text{Me}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2]_2$ в уксусной кислоте при 70°C приводит к образованию радикала $\text{Me}(\text{CH}_2)_{10}\cdot$, который алкилирует пиридины по положениям 2 и 4 по общей схеме [1]:



Изучение влияния на процесс pH среды показывает, что протонирование пиридина увеличивает скорость присоединения алкильного радикала к ядру, но уменьшает скорость реакции промежуточного радикала с пероксидом.

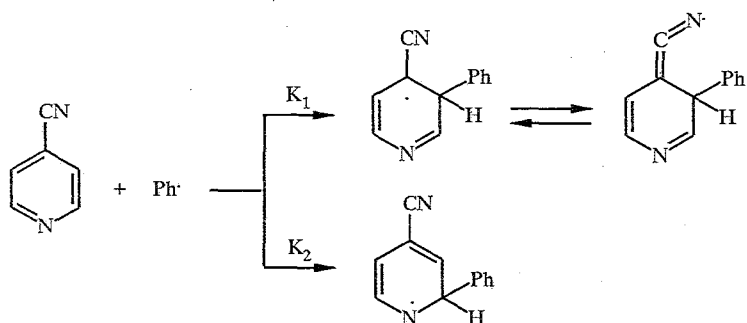
При фотохимическом арилировании пиридина *n*-толилпероксидом образуется смесь α -, β - и γ -изомеров [2].

Для генерирования *n*-толильных радикалов можно использовать также *n*-йодтолуол, ди-*n*-толилсульфон, -сульфоксид и -сульфид [2].

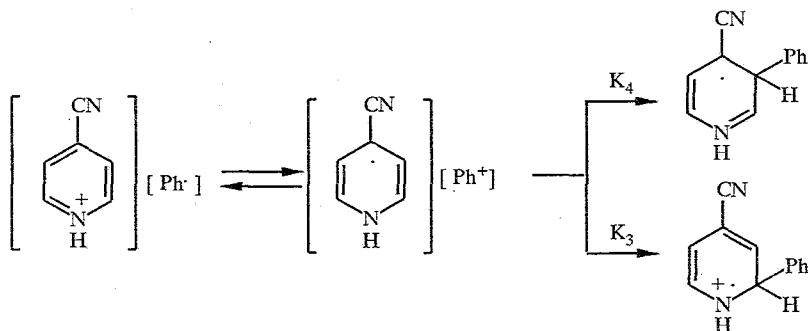


Гомолитическое арилирование 4-метилпиридина радикалами $p\text{-RC}_6\text{H}_4\cdot$ также приводит к образованию изомерных замещенных пиридинов, соотношение которых не чувствительно к изменению полярности радикала в средах с различной кислотностью и основностью [3]. Установлено, что по отношению к основанию, 4-метилпиридину, ароматический радикал ведет себя как электрофил. При арилировании 4-метилпиридиниевого катиона арильный радикал выступает в роли нуклеофила и соотношение изомерных продуктов реакции и ее скорость зависят от природы заместителя R в *para*-положении арильного радикала [3].

Наличие электроноакцепторного заместителя в молекуле пиридина или пиридиниевого иона не оказывает влияния на направление арилирования [4]. Для непротонированных пиридинов реакционная способность и региоселективность определяются стабильностью промежуточного радикального аддукта; полярный эффект играет при этом незначительную роль, поэтому $K_2 < K_1$.

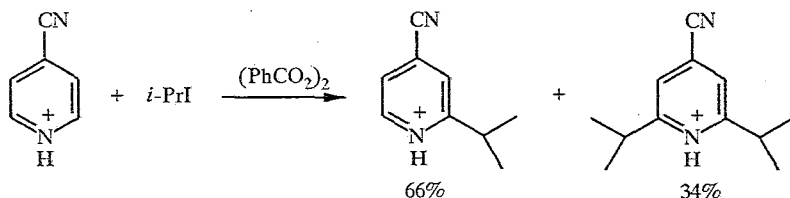


Для протонированных пиридинов, в которых полярность сильно повышена, полярный эффект, благодаря разделению зарядов в переходном состоянии, оказывает существенное влияние на реакционную способность и региоселективность. Положение с низшей электронной плотностью атакуется быстрее, $K_3 > K_4$, фенильный радикал проявляет ярко выраженный нуклеофильный характер.



Скорости образования связей по β -положению практически не меняются ($K_1 \approx K_4$), тогда как скорости образования связей по α - и γ -положениям существенно повышаются при протонировании ($K_3 > K_2$). Полярный характер этого явления также подтверждается фактом увеличения скорости присоединения по α -положению при наличии электроноакцепторных заместителей в γ -положении.

Другим источником свободных радикалов могут служить органические галогениды различной природы. Так, алкилйодиды в сочетании с перекисью бензоила служат удобными источниками нуклеофильных радикалов для гомолитического селективного алкилирования протонированных пиридинов по α -положениям [5]. Реакции идут с высокими выходами в ацетонитриле, уксусной кислоте, бензоле при 60...80 °С в присутствии небольших количеств солей Fe(III) или без них.



Вместо перекиси бензоила гомолитическое алкилирование пиридинов можно инициировать и перекисью водорода в ДМСО в присутствии солей Fe(II) [6]. Сочетание полярных и энталпийных факторов обуславливает высокую селективность процесса. Показано, что отрыв йода от алкилйодид метильным радикалом (генерируемым из ДМСО) является ключевой стадией процесса:



Успех метода определяется тем, что небольшие изменения в энергии связи C—I (связанные со строением радикала R) приводят к существенным изменениям в скорости реакций и состоянии равновесия. Так, для ключевой стадии (1) константы скорости составляют: R = Et (20,1), *i*-Pr (468) и *t*-Bu ($1,7 \cdot 10^4$). Для 4-замещенных пиридинов процесс приводит к 2-моноалкил- и 2,6-диалкилпиридинам (табл. 1).

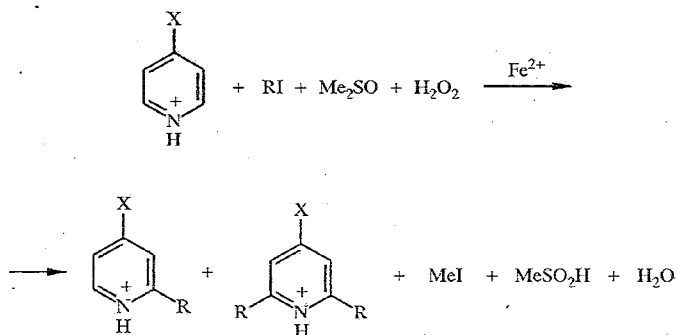
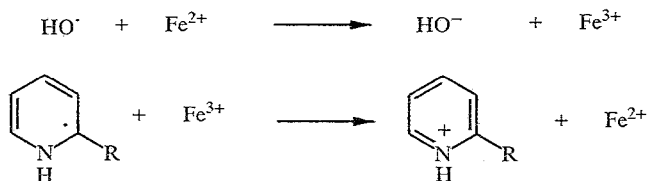


Таблица 1

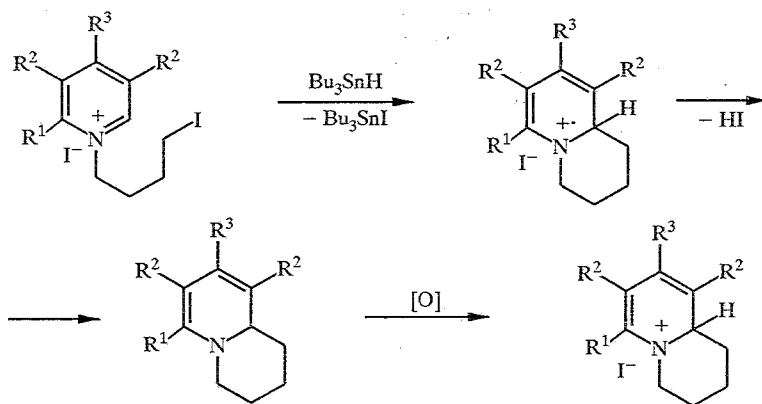
Алкилирование 4-X-замещенных пиридинов

X	R	Содержание алкилпиридинов, %		Конверсия, %	Выход, %
		2-моно-	2,6-ди		
CN	<i>i</i> -Pr	67	33	86	95
CN	<i>c</i> -Hex	62	38	92	93
CN	<i>t</i> -Bu	58	42	96	94
Ac	<i>i</i> -Pr	68	32	85	95
Me	<i>c</i> -Hex	100	—	35	99

Роль соли Fe(II) сводится к окислению образующегося пиридинового радикала по схеме:

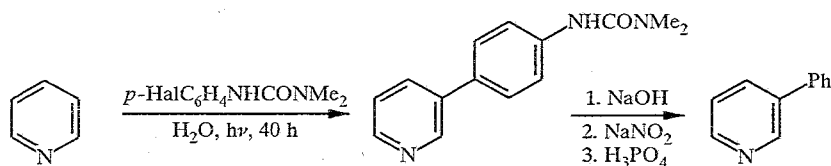


Во внутримолекулярном варианте алкилирования алкилиодидами радикалы генерируют с помощью гидроксида трибутиллола [7]



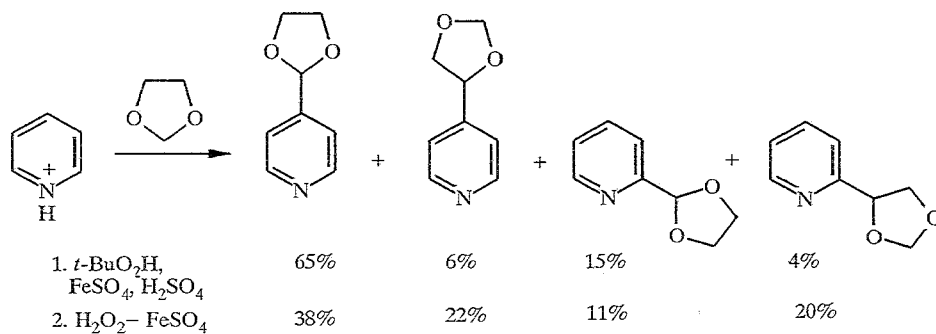
$R^1=R^2=R^3=H$ (60%), $R^2=R^3=H, R^1=Me$ (58%), $R^1=R^2=H, R^3=Me$ (58%),
 $R^1=R^3=H, R^2=Me$ (67%)

Ароматические галогениды также можно использовать для получения свободных радикалов. Например, фотоариллирование пиридина (*para*-галогенфенил)диметилмочевинной с высоким выходом приводит к образованию только β -изомера [8].

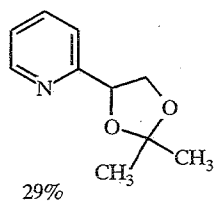
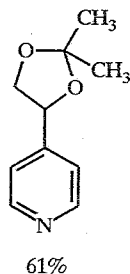


Hal = Cl (92%), Br (83%)

Из продуктов инициируемого системой *t*-BuOOH—FeSO₄ алкилирования протонированного пиридина (серная кислота, pH 5) 1,3-диоксоланом выделены четыре изомерных соединения [9]:

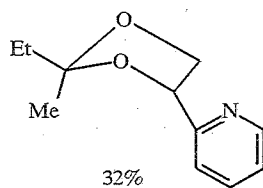
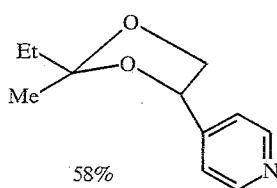


Соотношение изомеров зависит от природы инициатора, в его отсутствие реакция вообще не идет, что подтверждает радикальный характер процесса. Очевидно, что в аналогичных условиях при использовании 2,2-диметил-1,3-диоксолана образуются только два изомера:



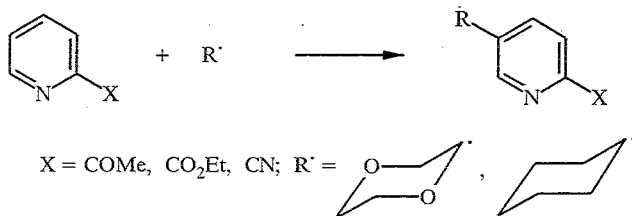
Во всех приведенных случаях реакционная способность положения 4 катиона пиридиния выше, чем положения 2, по отношению к нуклеофильным радикалам.

При реакции с 2-метил-2-этил-1,3-диоксоланом наряду с позиционными изомерами возможно образование смеси стереоизомеров. В изученных условиях (рН 5) основными продуктами алкилирования являются *транс*-2-метил-2-этил-4-(4-пиридил)- и (2-пиридил)-1,3-диоксоланы [9].



Вероятно, *цис*-формы этих соединений претерпевают кислотно-катализируемую изомеризацию в более термодинамически устойчивые *транс*-изомеры.

При наличии электроакцепторных группировок в пиридиновом ядре ориентация радикального алкилирования зависит от положения этого заместителя и различается для непротонированной и протонированной форм субстрата [10]. Так, для 2-замещенного пиридина в большинстве случаев алкилирование идет селективно по положению 5 (*пара*-положение по отношению к акцепторному заместителю):



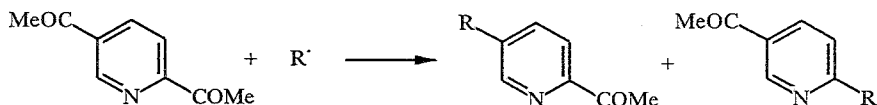
Проведение этой реакции в присутствии серной кислоты в корне меняет ориентацию и основными продуктами алкилирования становятся 4- и 6-изомеры с примесью 4,6-дизамещенного соединения.

Алкилирование 4-замещенных пиридинов проходит менее селективно: основание пиридина образует в основном 3-изомер с примесью 2-алкилпроизводного, а катион — 2-моноалкил- и 2,6-диалкилпиридины [10].

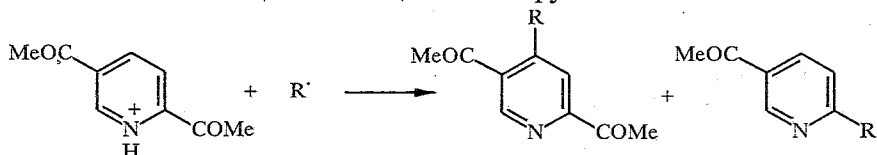
Реакция 2,4-дизамещенного пиридина с диоксанильным радикалом идет исключительно по положению 5:



В случае 2,5-диацетилпиридина образуются два продукта *ипсо*-замещения:

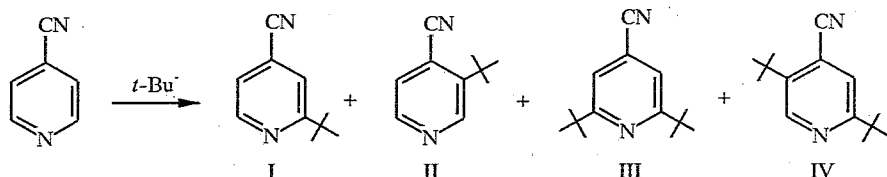


При протонировании этого пиридина атака идет по положению 4 в сочетании с *ипсо*-замещением 2-ацетильной группы:



Как уже говорилось выше [4], в данном случае изменение региоориентации замещения при протонировании объясняется различиями в природе переходного состояния [10].

Кинетические исследования *n*-бутирования и *трет*-бутирования протонированных пиридинов (4-циано-, 4-ацетил-, 4-метил-, 4-метоксипиридина и самого пиридина) позволили более детально оценить влияние различных факторов на региоориентацию гомолитического алкилирования нуклеофильными радикалами [11]. Так, было показано, что для активированных пиридинов (4-CN и 4-Ас) *трет*-бутильный радикал значительно более активен, чем *n*-бутильный, что наглядно демонстрирует преобладающую роль полярных эффектов по сравнению со стерическими и энтальпийными (табл. 2).



Т а б л и ц а 2

трет-Бутирование замещенных пиридинов

[Cu ²⁺] моль/л	[H ₂ SO ₄] моль/л	Содержание соединений, %				Соотношение изомеров	
		I	II	III	IV	I : II	III : IV
<i>трет</i> -Бутирование 4-цианопиридина при T 25 °C							
0	1,50	94,70	1,98	1,99	1,28	47,8	1,50
0	0,025	87,4	3,7	6,0	2,9	23,6	2,1
0,0025	1,50	88,7	7,4	2,47	1,3	12,0	1,9
<i>трет</i> -Бутирование 4-цианопиридина при T 57°C							
0	1,50	92,50	0,99	4,30	2,44	93,0	1,76
0,0025	1,50	79,12	10,20	3,80	6,70	7,7	0,56
<i>трет</i> -Бутирование соединения I при T 25 °C							
0	1,50			93,3	6,7		13,94
0,0025	1,50			52,1	35,9		1,45

Сравнение приведенных данных показывает, что активность α - и β -положений для 4-цианопиридина и соединения I существенно отличается. В 4-цианопиридине активность α -положения во всех случаях выше, чем β , тогда как для 4-циано-2-*трет*-бутилпиридина (I) в присутствии солей Cu^{2+} активность обоих положений сравнима. Причиной этого, вероятно, служат стерические препятствия для протонирования соединения I.

Очень существенным моментом является обратимость *трет*-бутилирования. Влияние обратимости на региоселективность должно увеличиваться с ростом температуры (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Влияние температуры на *трет*-бутилирование 4-цианопиридина

T, °C	Содержание соединений, %		
	I	II	IV
18	94,35	4,39	1,26
90	96,30	1,56	2,14

Действительно, при 18 °C соотношение соединений I : II составляет 18, тогда как при 90 °C оно возрастает до 62. Эти данные неоспоримо свидетельствуют об обратимости присоединения *трет*-бутильного радикала к 4-цианопиридину.

Сравнение относительных и абсолютных скоростей *n*-бутилирования и *трет*-бутилирования различных замещенных пиридинов (табл. 4) показывает, что *трет*-бутильный радикал для активированных пиридинов (4-CN и 4-Ac) более активен, чем *n*-бутильный, что можно объяснить только полярными факторами, а стерические и энтальпийные факторы играют большую роль для *n*-бутилирования.

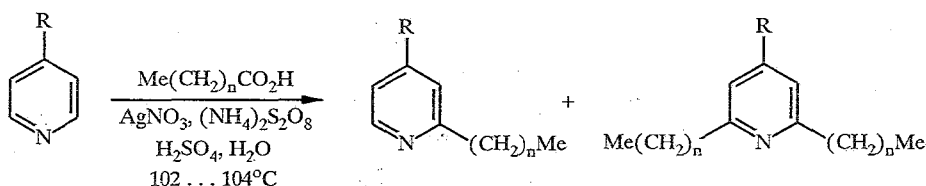
Следует отметить, что *трет*-бутильный радикал всегда более селективен, чем *n*-бутильный, но может быть более или менее активен в зависимости от электронных особенностей ароматического ядра; он более активен, когда полярные эффекты преобладают над стерическими и термодинамическими [11].

Т а б л и ц а 4

Скорости гомолитического бутилирования пиридинов

Соединение	Скорость	
	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
Относительные скорости гомолитического бутилирования		
4-Метоксипиридин	1	1
4-Метилпиридин	3	28
Py	10	194
Абсолютные скорости гомолитического бутилирования при T 57 °C		
4-Цианпиридин	$8,9 \cdot 10^5$	$6,3 \cdot 10^7$
4-Ацетилпиридин	$6,8 \cdot 10^5$	$4,6 \cdot 10^6$
Py	$4,4 \cdot 10^4$	$3,3 \cdot 10^4$
4-Метилпиридин	$1,3 \cdot 10^4$	$4,8 \cdot 10^3$
4-Метоксипиридин	$4,4 \cdot 10^3$	$1,7 \cdot 10^2$

Специфическим методом гомолитического алкилирования протонированного пиридина и его производных с электроноакцепторными заместителями является использование алкил- и арилкарбонновых кислот в присутствии нитрата серебра [12—16]. Радикалы в этом случае генерируются при окислительном декарбокислировании соответствующих кислот.



Алкилирование пиридиниевого катиона в этих условиях (табл. 5) идет примерно в равной степени по положениям 2 и 4 [12].

Таблица 5

Алкилирование протонированного пиридина

Источник радикалов	Продукт реакции	Выход на вступивший в реакцию пиридин, %
MeCOOH	2-Метилпиридин	34
	4-Метилпиридин	28
EtCOOH	2-Этилпиридин	27
	4-Этилпиридин	25
PrCOOH	2-Пропилпиридин	37
	4-Пропилпиридин	28
<i>i</i> -PrCOOH	2- <i>i</i> -Пропилпиридин	25
	4- <i>i</i> -Пропилпиридин	38
BuCOOH	2-Бутилпиридин	31
	4-Бутилпиридин	31

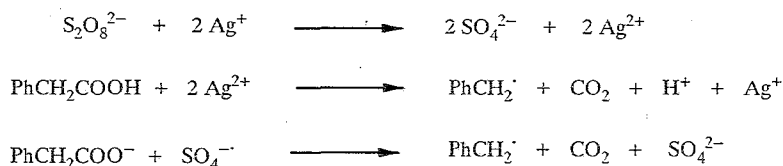
Для 4-цианопиридина в основном образуются 2-алкилпроизводные с примесью 2,6-диалкил-4-цианопиридинов [12] (табл. 6).

Таблица 6

Алкилирование 4-цианопиридина

Источник радикалов	Алк	Выход, %	
		2-Алкилпиридин	2,6-Диалкилпиридин
MeCOOH	Me	81	6
EtCOOH	Et	74	19
PrCOOH	Pr	48	10
<i>i</i> -PrCOOH	<i>i</i> -Pr	71	24
BuCOOH	Bu	49	2

На примере окислительного декарбоксилирования фенилуксусной кислоты можно представить себе следующую схему генерирования алкильных (аралкильных) радикалов [16]:



Удобным источником свободных алкильных радикалов могут служить алкилмеркургалогениды [17—19]. Например, было показано, что фотолиз *трет*-бутилмеркурхлорида в присутствии пиридиниевых катионов идет с промежуточным образованием катион-радикалов. Пиридиниевый катион-радикал легко теряет протон, образуя замещенный пиридиновый радикал, который окисляется затем алкилртутьгалогенидом. Алкилирование приводит к смеси 2- и 4-*трет*-бутилпиридинов с выходом 94%. Соотношение изомеров колеблется от 0,48 до 1,1 в зависимости от условий реакции [17]. На большой серии алкилмеркургалогенидов было детально исследовано соотношение изомеров [19] (табл. 7).

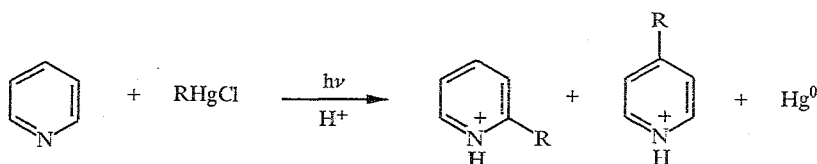


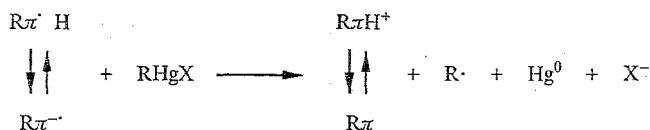
Таблица 7

Радикальное алкилирование пиридина алкилмеркурхлоридами

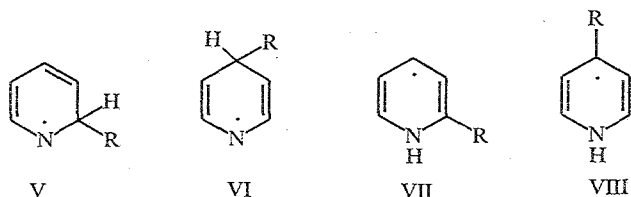
R	Выход смеси изомеров, % (метод определения выхода)	Соотношение 2- и 4-изомеров	R	Выход смеси изомеров, % (метод определения выхода)	Соотношение 2- и 4-изомеров
Et	64 (ПМР)	2,0	<i>i</i> -Pr	72 (ПМР)	1,6
<i>n</i> -Bu	73 (ГЖХ)	2,4	<i>c</i> -Hex	89* (ГЖХ)	3,1
<i>n</i> -Hex	85* (ГЖХ)	1,9	2-Норборнил	69 (выделено)	3,1
Me ₃ CCH ₂ CH ₂	64 (ПМР)	2,5	<i>t</i> -Bu	90 (выделено)	4,1
Me ₃ CCH ₂	54 (ПМР)	1,9		94 (ПМР)	1,4
<i>c</i> -C ₅ H ₉ CH ₂	77 (ПМР)	1,9		98* (ГЖХ)	6,0

* Реакция в присутствии 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октана.

Высокое соотношение 2- и 4-изомеров свидетельствует о том, что в этом случае атака R[•] идет главным образом по непротонированному пиридину, так как известно, что катион пиридиния алкилируется в основном по положению 4 [20]. Однако это полностью не исключает радикальной атаки по катиону пиридиния и комплексу Py...Hg(R)Cl. Поэтому были проведены реакции в присутствии 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октана, чтобы предотвратить электрофильное расщепление катионом пиридиния R₂HgCl. Так как в случае R = Bu добавление азабициклооктана увеличивает выход продуктов алкилирования, практически не меняя соотношения изомеров, то становится очевидным, что алкилирование пиридиниевого катиона не происходит. Для более нуклеофильного *трет*-бутильного радикала соотношение между атакой PyH⁺, Py...Hg(R)Cl и Py более сложное.

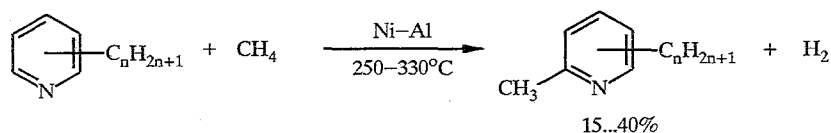


Первоначальная атака радикалом R[•] пиридина ведет к азациклодиенильным радикалам V и VI, которые могут потерять протон, образуя анион-радикалы (Rπ^{•-}) или изомеризоваться (предположительно при взаимодействии с PyH⁺ или Py) в легко окисляющиеся радикалы VII и VIII (Rπ[•]H).



Эта схема подтверждается соотношением 2- и 4-изомеров для различных радикалов R: Bu 1,9; *i*-Pr 3,1; 2-норборнил 4,1; *t*-Bu 6,0, указывающим, что более электронодонорные радикалы дают больший выход 2-изомера [19].

Данные о радикальном алкилировании пиридиновых оснований алканами весьма ограничены. Есть лишь два сообщения [21, 22], посвященные α -метилированию пиридинов на гетерогенном никель-алюминиевом катализаторе.



Применение этана и пропана в этой реакции также приводит к α -метилпиридинам, вероятно, вследствие крекинга углеводородов в условиях реакции [21].

Часто в качестве источников арильных радикалов используют разнообразные арилазосоединения. Применение для этих целей солей арилдиазония приводит, как правило, к невысоким выходам смесей изомерных арилпиридинов, ряд которых можно разделить хроматографически или выделить в виде пикратов [23—27] (табл. 8).

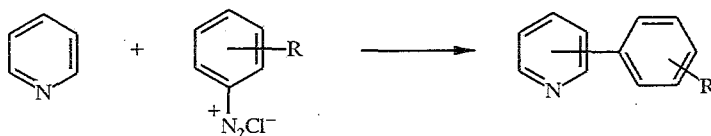
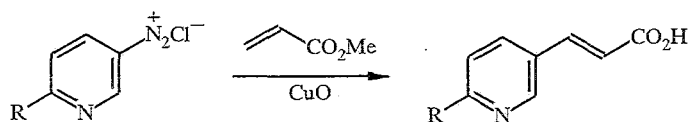


Таблица 8

Арирование пиридина солями диазония

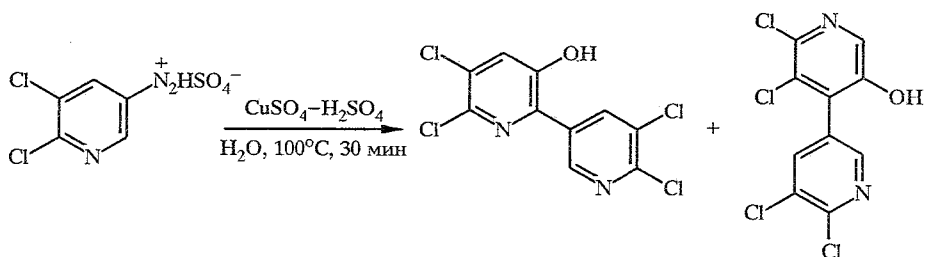
R	Суммарный выход изомерных арилпиридинов, %	Выходы изомеров, %			Литература
		2-	3-	4-	
H	40				[23]
<i>m</i> -F	48	18	10	6	[23]
<i>p</i> -F	38	3	2	1	[23]
<i>m</i> -NO ₂	50	8	5	2	[23]
<i>o</i> -OMe		32	3	20	[23]
<i>p</i> -OMe		29	3	4	[24, 25]
3,4-(OMe) ₂					[26]
4-Пиридил	40	25		15	[27]

Альтернативной возможностью является использование пиридилдиазониевых солей [28, 29]. Так, взаимодействие солей 3-пиридилдиазония с метилакрилатом в присутствии CuO позволяет вводить винильный заместитель в пиридиновое ядро [28]:



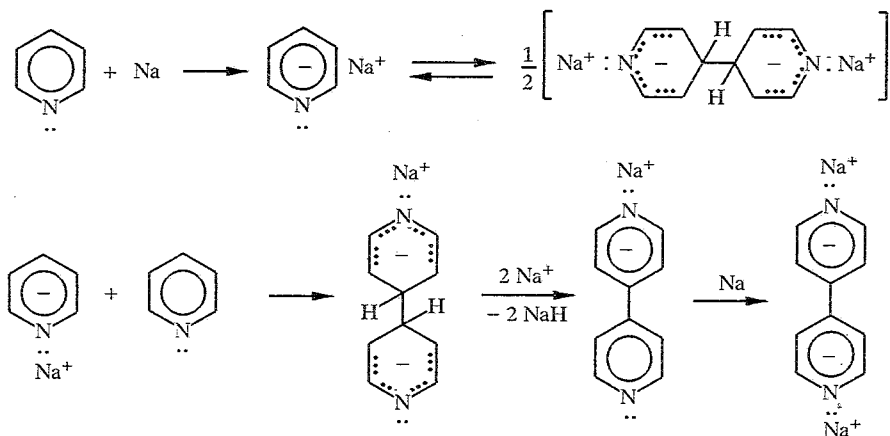
R = Cl (9%), OMe (26%), OEt (31%), OPr (23%), OC₅H₁₁ (22%), OPh (21%), SEt (11%)

Обработка сульфата 5,6-дихлор-3-пиридилдиазония сульфатом меди в серной кислоте дает смесь изомерных бипиридинов с выходом 74% [29].



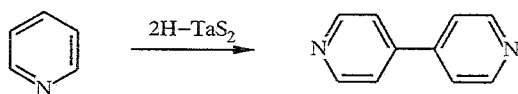
N-Оксидные 4- и 2-пиридилные радикалы также генерируют при диазотировании N-оксидов 4- и 2-аминопиридинов амилнитритом [30]. Эти радикалы легко пиридилируют тиофены, фураны и пирролы в уксусной кислоте, проявляя электрофильный характер.

Кроме использования солей диазона пиридинового ряда существуют и иные возможности генерирования пиридиновых ион-радикалов, например для синтеза бипиридинов [31—35]. Так, при действии на пиридин щелочных металлов образуются 4,4'-бипиридины [31]. Процесс идет через стадию образования анион-радикалов, их димеризацию и, наконец, ароматизацию продуктов сочетания в биарилы:

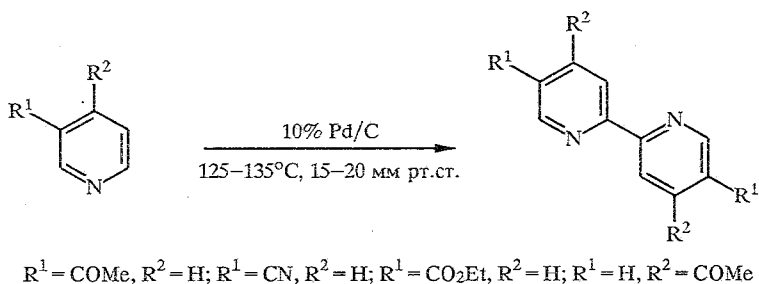


При радиоллизе (γ -облучение ^{60}Co) пиридина и пиколина происходит образование материнских катион-радикалов $\text{Py}^{+\bullet}$ и $\text{Pic}^{+\bullet}$ и электронов. Этот процесс для пиридина приводит к образованию 2,2'-, 2,4'- и 4,4'-бипиридинов, а для 2-пиколина — пиридилпиколилметанов, 4,4'- и 3,3'-бипиколинов и небольшого количества дипиридилэтана [32].

Через катион-радикалы идет и димеризация пиридина под действием системы водород—сульфид тантала [35].



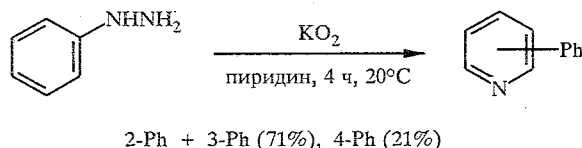
Восстановительное сочетание замещенных пиридинов над Pd/C в вакууме позволяет получать ряд 2,2'-бипиридинов с небольшими выходами [34].



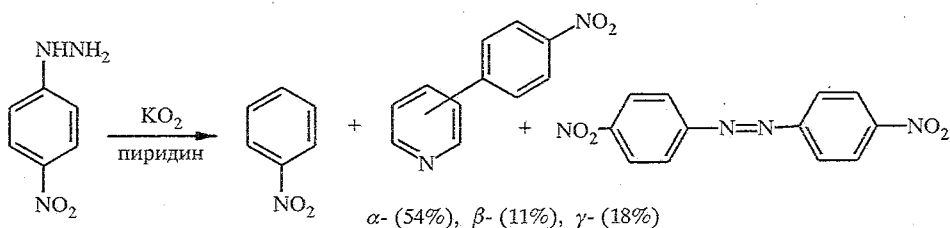
Окислительная димеризация пиридина в 4,4'-бипиридины в запаянной трубке с кислородом воздуха при 300 °С идет с очень незначительными выходами (12...15%) [33].

После небольшого отступления, связанного с участием пиридинильных радикалов в процессах введения углеродных заместителей в пиридиновое ядро, вернемся к рассмотрению возможностей арилирования и алкилирования пиридинов за счет генерирования радикалов из азосоединений.

При взаимодействии замещенных фенилгидразинов с супероксидом калия (KO_2) в пиридине образуются сложные смеси соединений, среди которых обнаружены продукты радикального арилирования и сочетания пиридина [36]. Состав реакционной смеси существенно зависит от строения исходного фенилгидразина. Так, в случае незамещенного фенилгидразина основными продуктами реакции являются изомерные фенилпиридины:



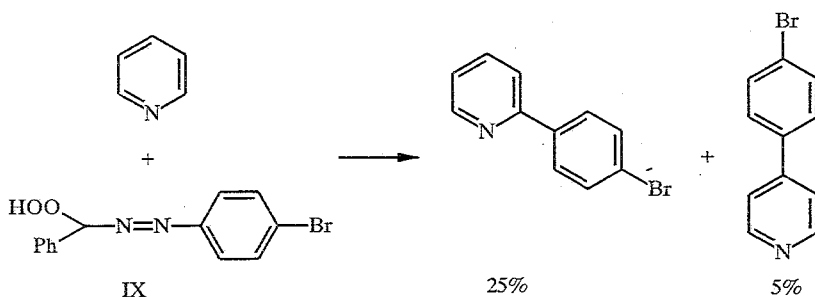
Сложнее идет реакция для *n*-нитрофенилгидразина:



2,4-Динитрофенилгидразин вообще не арилирует пиридин в указанных условиях. В случае 2,5-дихлорфенилгидразина среди множества образующихся веществ обнаружены два изомерных (2,5-дихлорфенил)пиридина (15 и 16%), строение которых установить не удалось.

При реакции пиридина с гидразидом бензойной кислоты и KO_2 с небольшими выходами были выделены 2,2'- (14%), 2,4'- (17%) и 4,4'-бипиридины (1%). Образование этих соединений можно объяснить рекомбинацией 2- и 4-пиридинильных радикалов, возникающих за счет отрыва водорода от пиридина промежуточными радикальными частицами, так как KO_2 непосредственно с пиридином не взаимодействует [36].

В мягких условиях азопероксид IX с небольшим выходом дает при взаимодействии с пиридином 2- и 4-арилпроизводные среди целого ряда других соединений [37].



Фотолиз эфиров алифатических карбоновых кислот и оксима бензофенона приводит к селективному генерированию первичных, вторичных и третичных алифатических радикалов, которые образуют смеси α -, β - и γ -алкилпиридинов с высокими выходами [38] (табл. 9).

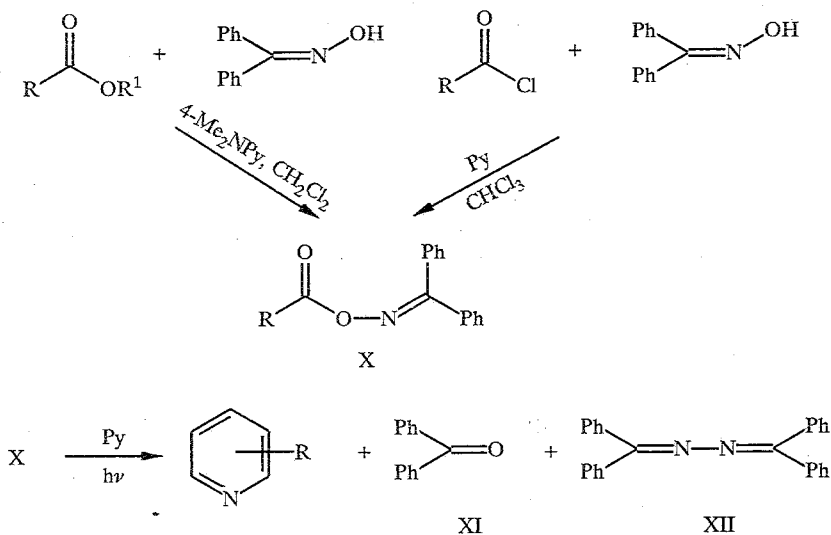
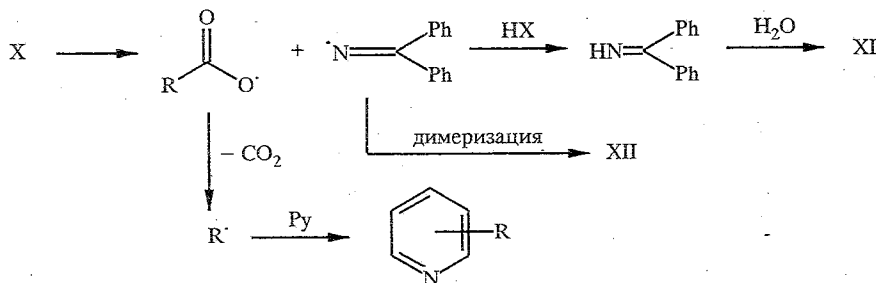


Таблица 9

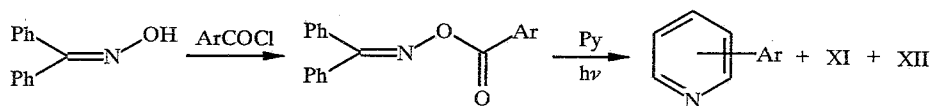
Фотоалкилирование пиридина сложными эфирами

R	Суммарный выход алкилпиридинов, %	Выходы изомеров, %		
		α -	β -	γ -
CH ₃ (CH ₂) ₆	66	35	11	20
CH ₃ CO(CH ₂) ₂	86	40	15	31
Ph(CH ₂) ₂	80	53	11	16
c-C ₅ H ₁₁	94	42	12	40
c-Нex	95	42	15	38
2-Норборнил	92	52	12	28
1-Адамантил	80	38	13	29

Соотношение изомеров отражает реакционную способность основания пиридина по отношению к свободным радикалам, β -положение оказывается наименее активным ($\alpha > \gamma > \beta$). Схему генерирования радикалов и образования продуктов реакции можно представить следующим образом:



Аналогично ведут себя эфиры оксимов и ароматических карбоновых кислот [39] (табл.10).



Т а б л и ц а 10

Арилирование пиридина O-ацилоксидами

Ar	Выходы изомерных арилпиридинов, %		
	α -	β -	γ -
Ph	37	24	19
2-Пиридил	45	25	15
3-Пиридил	44	21	18
4-Пиридил	44	23	20
2-Пиразинил	41	30	15

Изомеры можно разделить кристаллизацией пикратов. Как и в случае образования алкилпиридинов, с наибольшим выходом образуются 2-изомеры, но при арилировании селективность ниже и активность β - и γ -положений оказывается сравнимой.

1.2. Алкилирование пиридинов спиртами

Каталитическое алкилирование пиридинов спиртами представляет собой самостоятельный раздел, поскольку не вписывается в четкие рамки какого-либо одного механизма, и направление процесса в значительной мере определяется природой катализатора.

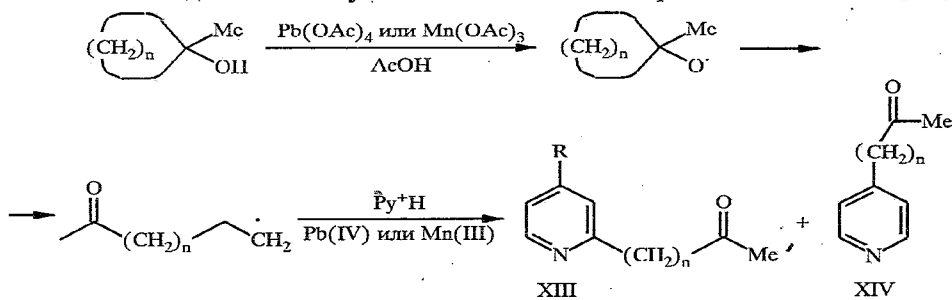
Так, катализируемое нитратом никеля α -метилирование пиридинов метанолом при γ -облучении в мягких условиях ($\sim 20^\circ\text{C}$) идет, по-видимому, через стадию γ -индуцируемой координации метанола и пиридина на Ni^{2+} [40]. Второй шаг процесса — образование аддукта пиридин-метанол и его последующая дегидратация. Соли Co^{2+} ускоряют реакцию α -метилирования пиридина. В тех же условиях γ -пиколин образует в качестве основного продукта реакции 2,4-лутидин с максимальным выходом 8% [40]. Жидкофазное алкилирование пиридина метанолом в присутствии Ni-Ренея идет с более высокими выходами [41].

Ориентация алкилирования пиридинов спиртами с использованием в качестве катализаторов цеолитов зависит от их принадлежности к X- или Y-типу и природы металла [42—44]. Было показано, что Ni-содержащие цеолиты Y-типа обладают высокой каталитической активностью, которая при алкилировании пиридина метанолом достигает максимума при 350°C (78% конверсии пиридина и 77 и 23% селективности образования 2-пиколина и 2,6-лутидина соответственно) [42]. Использование в этом процессе Na^+ , K^+ , Rb^+ и Cs^+ -обменных цеолитов X- и Y-типа характеризуется меньшей селективностью и приводит, наряду с пиколинами и лутидинами, к продуктам алкилирования боковой цепи — 2- и 4-этил- и 2- и 4-винилпиридинам [43]. β -Метилирование наблюдается над H^+ - и Li^+ -обменными цеолитами, тогда как α - и γ -метилирование (с преобладанием первого) характерно для щелочно-земельных цеолитов [44]. Так, при использовании HY-цеолита выходы α -, β - и γ -пиколинов составляют 3, 12 и 3% соответственно, а катализатора типа BaY — 23, 4 и 8%. Аналогичное алкилирование наблюдается и при использовании этанола.

Гомогенное жидкофазное алкилирование изомерных пиколинов метанолом или этанолом достигается добавлением каталитических количеств галогенидов аммония и приводит к продуктам алкилирования боковой цепи

и α -положений ядра. Реакция идет при 320...350 °С в токе азота. С повышением температуры возрастает доля продуктов алкилирования боковой цепи [45].

Использование оксоалкильных радикалов, которые образуются из третичных циклоалканолов под действием $Pb(OAc)_4$ или $Mn(OAc)_3$, позволило создать новый путь синтеза оксоалкилпиридинов (табл. 11) [46]:



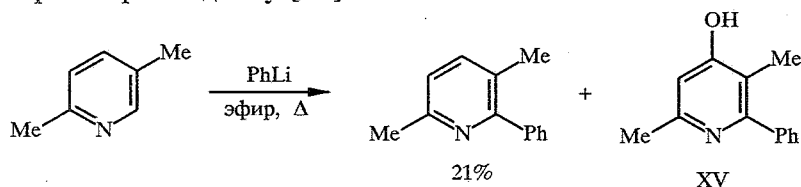
Получение оксоалкилпиридинов

n	R	Катализатор	Соотношение изомеров XIII : XIV	Выход, %
3	H	$Pb(OAc)_4$	2,75 : 1	63
		$Mn(OAc)_3$	3,00 : 1	63
4	H	$Pb(OAc)_4$	2,50 : 1	55
3	Me	$Pb(OAc)_4$		67

1.3. Реакции нуклеофильного замещения водорода в пиридиновом ядре

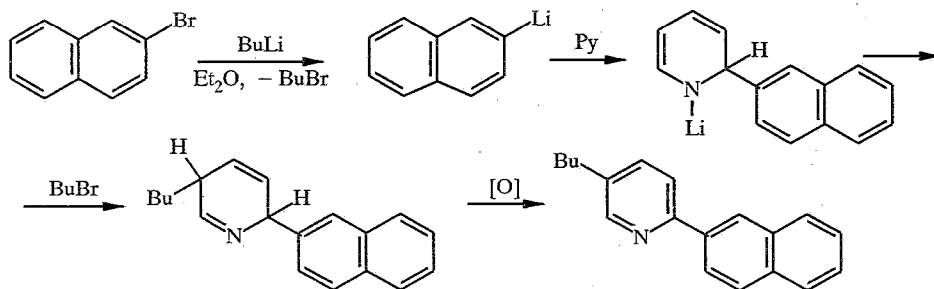
Для введения углеродных заместителей в пиридиновое ядро нуклеофильным замещением атома водорода, как правило, используют сильные S -нуклеофилы. Источниками таких нуклеофилов служат арильные и алкильные металлоорганические соединения.

Так, арилирование 2,5-лутидина фениллитием приводит к соответствующему α -фенилпроизводному [47]:



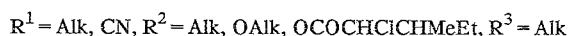
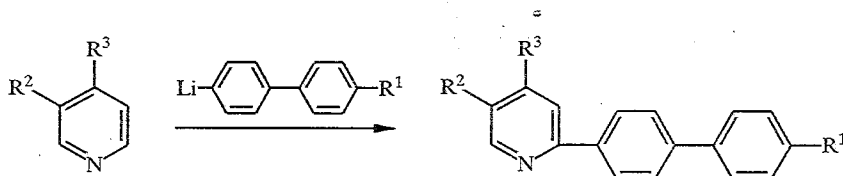
Побочное образование 4-гидропиридина XV, по-видимому, связано с γ -литированием образующегося 3,6-диметил-2-фенилпиридина.

Аналогичный процесс позволяет ввести в положение 2 пиридина 2-нафтильный заместитель [48]:



Как было показано, присоединение металлоорганических соединений к пиридиновому кольцу приводит к образованию N-литиевого производного 1,2-дигидропиридина, последующее отщепление гидроида лития или окисление интермедиата приводит к продукту замещения. 1,2-Дигидропиридиновый интермедиат способен вступать в реакции с электрофилами, что приводит после окисления к 2,5-дизамещенному пиридину. Так, обработка смеси 2-бромнафталина и пиридина в эфире дает 5-бутил-2-(2-нафтил)пиридин.

Для синтеза полиароматических соединений, обладающих жидкокристаллическим свойствами, в α -положение пиридинового ядра вводят замещенные бифенилы, используя литиевые производные последних [49—51]:



При алкилировании пиридина диэтилмагнием было обнаружено специфическое влияние добавления 15-краун-5 на ориентацию нуклеофильного замещения [52, 53]. Так, если без добавления краун-эфира в основном идет 1,2-присоединение магниорганического реагента, то в присутствии 15-краун-5 преобладающим становится образование 1,4-дигидроструктур. И в том, и в другом случае окислительная ароматизация приводит к этилпиридинам (табл. 12).

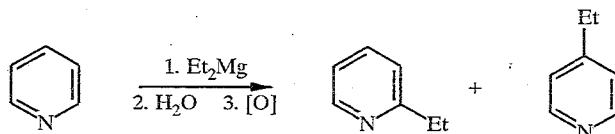


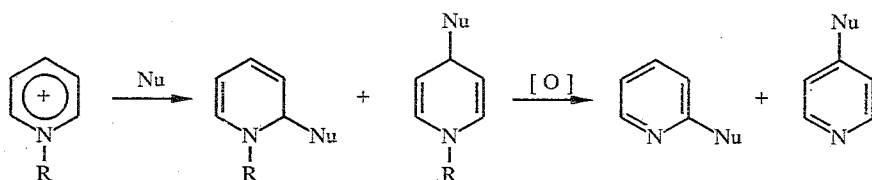
Таблица 12

Алкилирование пиридина диэтилмагнием в присутствии краун-эфиров

Краун-эфир	Время реакции, ч	Выходы изомеров, %	
		2-	4-
12-Краун-4	24	0,54	<0,01
15-Краун-5	24	6	16
15-Краун-5	48	9	26
15-Краун-5	72	13	37
18-Краун-6	24	0,43	<0,01

2. РЕАКЦИИ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Присоединение C-нуклеофилов (металлоорганических реагентов, стабилизированных карбанионов, ароматических нуклеофилов) к N-алкил-, N-арил-, N-ацилпиридиновым солям служит общим эффективным методом введения разнообразных углеродных заместителей в пиридиновое ядро. В общем случае такое присоединение может идти по α - и γ -положениям кольца с образованием 1,2- и 1,4-дигидропиридинов соответственно.



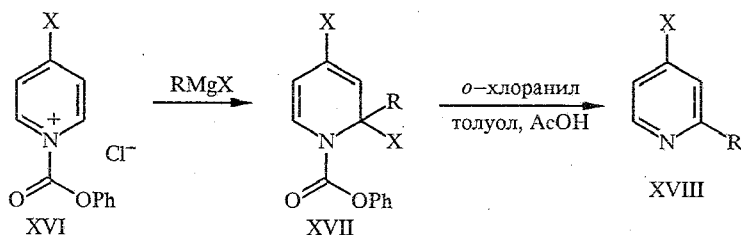
R=Alk, Ar, Ac, OAc, SiAlk₃, O-X

Как правило, дигидропиридины легко ароматизируются под действием различных окислителей, образуя 2- и 4-замещенные пиридины. Региоселективность таких процессов долгие годы была предметом теоретического [54] и практического изучения [55].

С одной стороны, согласно теоретическим утверждениям, присоединение по α - или γ -положению пиридинового кольца существенно зависит от жесткости нуклеофила [56] (жесткие нуклеофилы атакуют преимущественно положение 2, тогда как мягкие — 4). С другой стороны, считается, что присоединение по α - и γ -положениям возможно при кинетическом контроле, и только по γ -положению — при термодинамическом [57, 58]. В последнем случае, если нуклеофил достаточно стабилен, быстрое присоединение и элиминирование ведут к равновесию, при котором термодинамически более стабильный 1,4-дигидроизомер становится преобладающим. Стабильность дигидропиридинов зависит и от характера заместителей у атома азота и в ядре пиридина, а также от типа нуклеофила.

Наиболее широкое применение нашли N-алкоксикарбонильные соли пиридиния.

Для 4-замещенных солей N-феноксикарбонилпиридиния присоединение алкильных и арильных реактивов Гриньяра идет региоспецифично по α -положению [59].



X = Cl, Br; R = Pr (46%), *c*-Hex (36%), Ph (55%), Et (46%), Hex (64%), CH₂=CH (54%), 1-нафтил (53%), *i*-Pr (42%) (Приведен выход 2-замещенных пиридинов XVIII)

К аналогичному эффекту приводит наличие в положении 4 пиридинового ядра триметилстанильного заместителя, который легко элиминирован из продукта присоединения при действии щавелевой кислоты (табл. 13) [60].

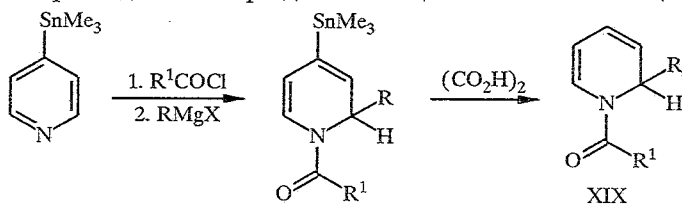


Таблица 13

Взаимодействие 4-триметилстанил-N-ацилпиридиниевых солей с реагентами Гриньяра

R	R ¹	Выход соединения XIX, %	R	R ¹	Выход соединения XIX, %
Pr	PhO	68	<i>c</i> -Hex	CH ₂ Ph	39
Ph	PhO	70	Bu	Et	54
Bu	PhO	50	Et	PhCH ₂ O	44
<i>c</i> -Hex	PhO	57	Pr	EtO	49
<i>c</i> -Hex	EtO	49			

Обращает на себя внимание возможность применения не только N-феноксикарбонильных, но и алкоксикарбонильных и ацилиевых солей пиридиния.

Алкильные и арильные реактивы Гриньяра присоединяются к N-феноксикарбонилпиридиниевым солям, не содержащим заместителей в положениях 2 и 4, давая смесь 1,2- и 1,4-дигидропиридинов, ароматизация которых *o*-хлоранилом или серой приводит к 2- и 4-замещенным пиридинам (табл. 14) [61—63].

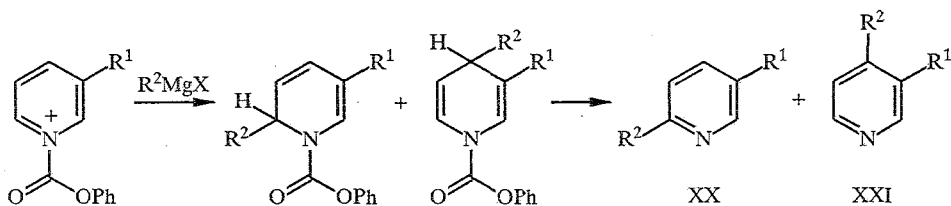


Таблица 14

Взаимодействие N-феноксикарбонилпиридиниевых солей с реагентами Гриньяра

R^1	R^2	Соотношение изомеров XX : XXI	Литература	R^1	R^2	Соотношение изомеров XX : XXI	Литература
CO_2Me	Ph	79 : 21	[61]	Br	Ph	52 : 9	[62]
CO_2-Pr-i	Ph	87 : 13	[61]	Br	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	48 : 5	[62]
CO_2-Bu-t	Ph	83 : 17	[61]	Br	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	48 : 11	[62]
CO_2Me	Me	40 : 60	[61]	Br	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	28 : 20	[62]
CO_2Me	Bu	43 : 57	[61]	Br	1-Нафтил	29 : 24	[62]
CO_2Me	<i>c</i> -Hex	16 : 84	[61]	Br	2-Нафтил	49 : 9	[62]
CO_2Me	Ph	84 : 16	[61]				

Как видно из приведенных данных, во всех случаях образуются смеси 1,2- и 1,4-дигидропиридинов, но соотношение их во многом зависит от стерических факторов, создаваемых как заместителями в пиридиновом ядре, так и характером реактива Гриньяра. Например, пространственно не затрудненные реактивы Гриньяра дают главным образом 6-арил-3-бромпиридин XX ($R^1 = Br$, $R^2 = Ar$) (49...52%) с 9% примеси 4-изомера XXI и менее 4% 2-арил-3-бромпиридина, тогда как применение более объемных реагентов (*o*-толил- и 1-нафтил) повышает содержание 4-изомера [62].

Влияние характера замещения в пиридиновом ядре можно продемонстрировать на примере взаимодействия 1-(феноксикарбонил)-3-триалкилстаннилпиридиниевых солей (табл. 15) [63].

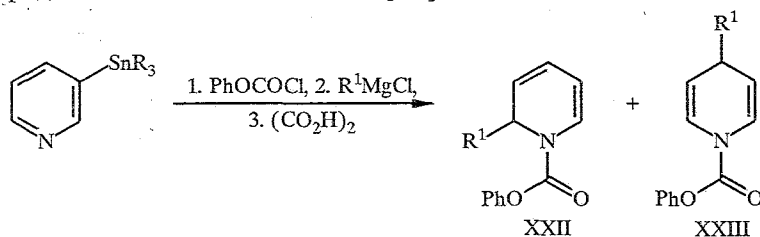
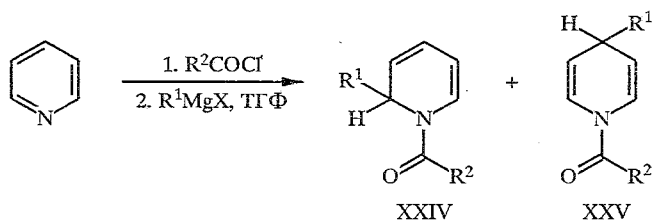


Таблица 15

Взаимодействие N-феноксикарбонил-3-(триалкилстаннил)пиридиниевых солей с реагентами Гриньяра

R	R^1	Соотношение изомеров XXII : XXIII	Общий выход, %	R	R^1	Соотношение изомеров XXII : XXIII	Общий выход, %
Bu	<i>c</i> -Hex	72 : 28	63	Bu	<i>m</i> -EtC ₆ H ₄	77 : 23	77
Bu	<i>i</i> -Pr	61 : 39	67	<i>c</i> -Hex	<i>c</i> -Hex	95 : 5	62
Bu	Ph	99 : 1	80				

В общем случае для 1-ацилпиридиновых солей региоселективность процесса зависит от структуры реактива Гриньяра и природы ацильной группы (табл. 16) [64].

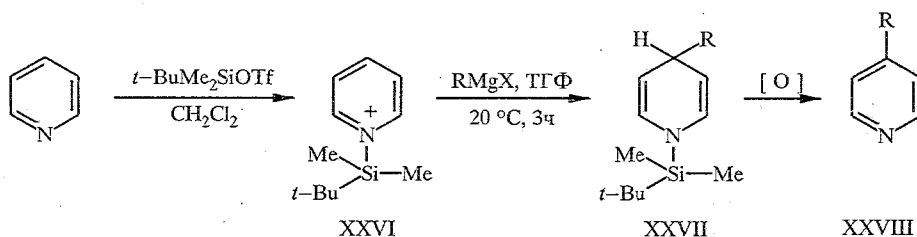


Т а б л и ц а 16

Влияние природы ацильной группы и структуры реагента Гриньяра на региоселективность алкилирования и арилирования

R ¹ MgX	R ²	Соотношение изомеров XXIV : XXV	Об- щий вы- ход, %	R ¹ MgX	R ²	Соотношение изомеров XXIV : XXV	Об- щий вы- ход, %
EtMgBr	Me	70 : 30	76	PhMgCl	Ph	73 : 27	77
EtMgBr	EtO	64 : 36	73	PhMgCl	<i>t</i> -Bu	52 : 48	66
EtMgBr	<i>t</i> -Bu	52 : 48	73	<i>i</i> -PrMgCl	Me	51 : 49	56
PhMgCl	Me	93 : 7	70	<i>i</i> -PrMgCl	EtO	41 : 59	82
PhMgCl	EtO	93 : 1	80	<i>i</i> -PrMgCl	<i>t</i> -Bu	13 : 87	80

Дополнительным подтверждением значительного влияния пространственных факторов на региоселективность процесса служит тот факт, что использование объемных заместителей в солях *N*-*трет*-бутилдиметилсилилпиридина XXVI приводит с почти полной региоселективностью ($\geq 99\%$) к атаке по положению 4. Образующиеся 1,4-дигидропиридины XXVII легко окисляются кислородом воздуха, давая 4-замещенные пиридыны XXVIII с выходами 58...70% [65, 66].



В присутствии каталитических количеств CuI (~5 мол %) присоединение реактивов Гриньяра региоселективно идет по положению 4 [61, 63, 64, 67—69]. Это можно продемонстрировать, например, изменением соотношения образующихся пиридинов XX и XXI ($R^1 = CO_2Me$) (табл. 17).

Т а б л и ц а 17

Влияние добавок CuI на региоориентацию взаимодействия *N*-феноксикарбонилпиридиновых солей с реагентами Гриньяра

R ²	Соотноше- ние изомеров XX : XXI	Общий выход, %	Выход очи- щенного изомера XXI, %	R ²	Соотноше- ние изомеров XX : XXI	Общий выход, %	Выход очи- щенного изомера XXI, %
Me	1 : 99	58	48	<i>c</i> -Hex	4 : 96	49	41
Bu	7 : 93	52	44	Ph	5 : 95	64	60

Аналогичное влияние оказывают добавки CuI при взаимодействии *N*-этоксикарбонилпиридиновых солей с литиевыми производными различных гетероциклов, что позволяет селективно получать 4-тетарилпиридины (табл. 18) [70—74].

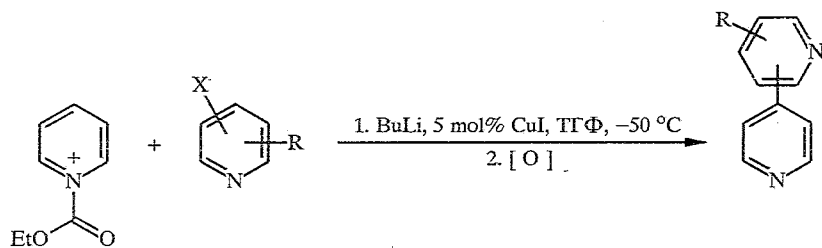


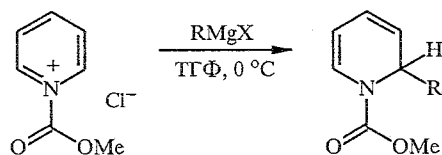
Таблица 18

Влияние добавок CuI на гетерилирование солей 4-этоксикарбонилпиридиния

X	R	Выход, %	Литература	X	R	Выход, %	Литература
3-Br	5-OMe	54	[70]	2-Br	6-OMe	58	[73]
3-Br	5-OCH ₂ Ph	59	[70]	2-Br	6-OCH ₂ Ph	62	[73]
3-Br	H	12	[71]				

Этот метод был применен также для введения в положение 4 остатков пятичленных гетероциклов: 2-фурила (49%), 5-метил-2-фурила (44%), 2-этил-5-фурила (41%), 3-бром-2-фурила (40%), 3-тиенила (51%) [74].

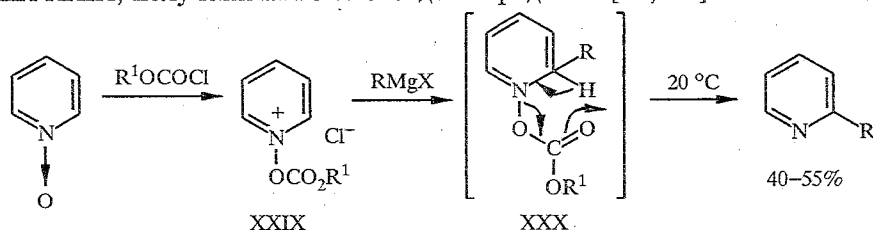
В отличие от алкильных и арильных реактивов Гриньяра, способных давать в зависимости от строения реагентов и условий реакции продукты 1,2- и 1,4-присоединения к N-ацилпиридиниевым солям в различных соотношениях, алкенильные и алкинильные реактивы Гриньяра дают только 1,2-дигидропиридины (региоселективность > 99%) [70].



R = CH₂=CH (81%), (E)-HexCH=CH (71%), BuC≡C (85%), PhC≡C (85%), Me₃SiC≡C (99%)

Как было отмечено [65], мягкие реагенты атакуют преимущественно положение 4, а более жесткие — положение 2 пиридинового кольца. Поэтому закономерно, что более жесткие, чем алкильные, непредельные реактивы Гриньяра селективно образуют 1,2-дигидропиридины [75, 76].

Иные причины обуславливают региоселективность 1,2-присоединения различных реактивов Гриньяра к N-(алкоксикарбонил)оксипиридиниевым солям XXIX, полученным из N-оксидов пиридинов [77, 78].

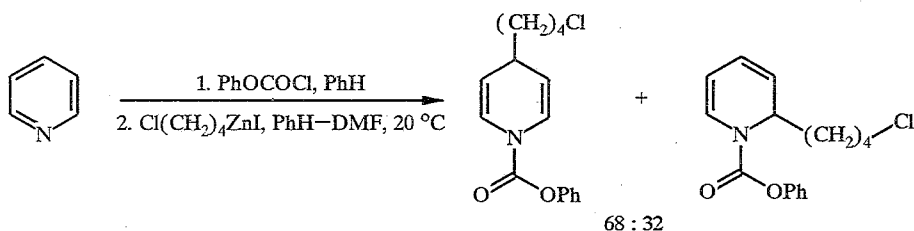


R = Ph, o-MeOC₆H₄, C≡C-SiMe₃, CH₂=CH

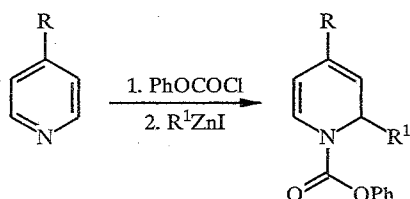
Процесс отличается от реакций, идущих с другими солями пиридиния, тем, что ароматизация промежуточных структур происходит за счет самопроизвольного отщепления моноалкилового эфира угольной кислоты. По-видимому, возможность образования циклического переходного состояния в интермедиате XXX и является причиной высокой селективности (~98%) атаки положения 2, а не 4. В последнем случае образование такого переходного состояния невозможно.

Использование в реакции с замещенными в ядре солями типа XXIX аллилцинкбромидов приводит к образованию 2-аллилпиридинов с выходами 35...60% [78].

Присоединение к N-феноксикарбонилпиридиновым солям алкилцинк-йодидов, как и в случае реактивов Гриньяра, может давать продукты как 1,2-, так и 1,4-присоединения [79].

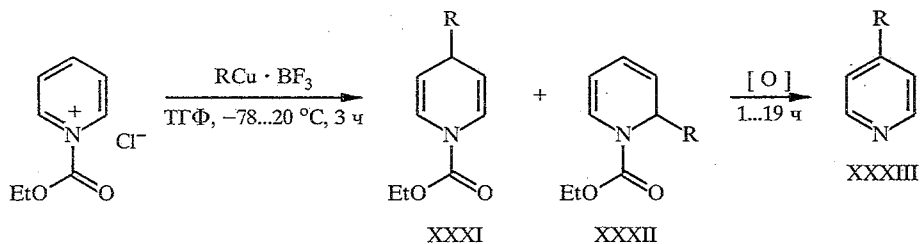


Введение объемных заместителей в положение 4 исходного пиридина позволило региоселективно получать 1,2-дигидропиридины [79].



$R = t\text{-Bu}$, $R^1 = \text{Bu}$ (71%), $\text{Cl}(\text{CH}_2)_4$ (81%), $\text{EtO}_2(\text{CH}_2)_2$ (46%), $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ (35%), $R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Bu}$ (57%), $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$ (66%), $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ (47%)

В отличие от магний- и цинкорганических реагентов борфториды алкил(арил)купратов реагируют с солями 1-этоксикарбонилпиридиния полностью региоселективно (свыше 99%) по положению 4, давая соответствующие 1,4-дигидропроизводные с высокими выходами (81...94%). Последние легко окисляются кислородом с образованием 4-алкил(арил)пиридинов (табл. 19) [66, 80].



Т а б л и ц а 19

Взаимодействие солей 1-этоксикарбонилпиридиния с алкил(арил)купратами

R	Суммарный выход, %	Соотношение изомеров XXXI : XXXII	Выход соединения XXXIII, %	R	Суммарный выход, %	Соотношение изомеров XXXI : XXXII	Выход соединения XXXIII, %
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	89	99,5 : 0,5	68	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_3$	83	99,7 : 0,3	38
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	85	99,7 : 0,3	66	Ph	94	99,0 : 1,0	59
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	81	100 : 0	55				

Региоселективность взаимодействия N-алкоксикарбонилпиридиновых солей с оловоорганическими реагентами, в отличие от приведенных ранее примеров, зависит исключительно от строения последних [81, 82]. Использование аллилтрибутилстаннана приводит с высокой селективностью к 1,2-дигидропиридинам XXXIV (табл. 20) [81].

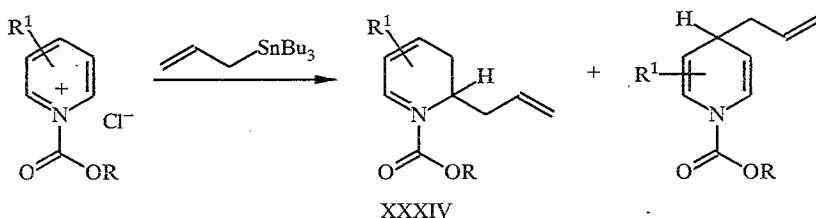


Таблица 20

Взаимодействие N-алкоксикарбонилпиридиниевых солей
с аллилтрибутилстанным

R	R ¹	Выход, %	Регioseлек- тивность, %	R	R ¹	Выход, %	Регioseлек- тивность, %
Me	H	87	93	Me	3-Me	74 (2- : 6- =75 : 25)	93
Et	H	84	95	Me	3-Cl	87	94
CH ₂ CCl ₃	H	84	91	Me	3-Br	87	91
CH ₂ CH=CH	H	64	95	Me	3-OAc	96	86
Me	6-Me	65	99	Me	3-CHO	88 (2- : 6- =76 : 24)	
Me	4-Me	66	89				

Совершенно неожиданным оказался результат исключительного 1,4-присоединения при переходе к триметилбензилолу и его *para*-замещенным (табл. 21) [82].

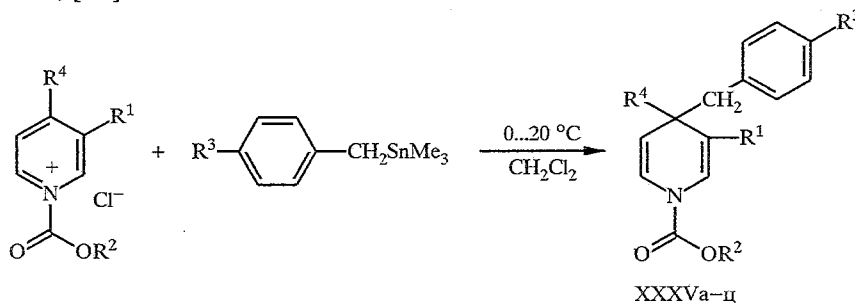


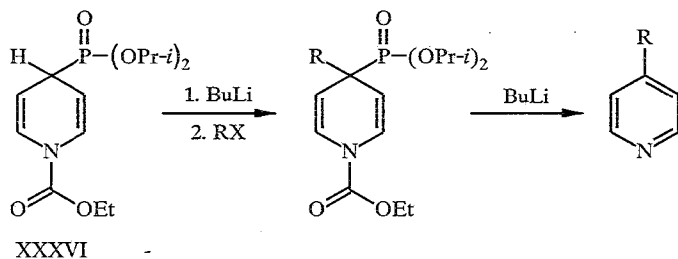
Таблица 21

Присоединение триметилбензилстанныанов к солям пиридиния

Соединение XXXV	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
а	H	Me	H	H	68
б	H	CH ₂ CCl ₃	H	H	100
в	Cl	Me	H	H	77
г	Br	Me	H	H	70
д	CHO	Me	H	H	92
е	CN	Me	H	H	90
ж	OAc	Me	H	H	55
з	OAc	CH ₂ CCl ₃	H	H	63
и	H	Me	Me	H	56
к	CHO	Me	Me	H	90
л	Cl	Me	Me	H	78
м	Br	Me	Me	H	75
н	H	Me	OMe	H	56
о	CHO	Me	OMe	H	91
п	Cl	Me	OMe	H	69
р	Br	Me	OMe	H	83
с	H	Me	H	CN	98
т	H	Me	H	CHO	90
у	H	Me	Me	CN	99
ф	H	Me	Me	CHO	91
х	H	Me	OMe	CN	99

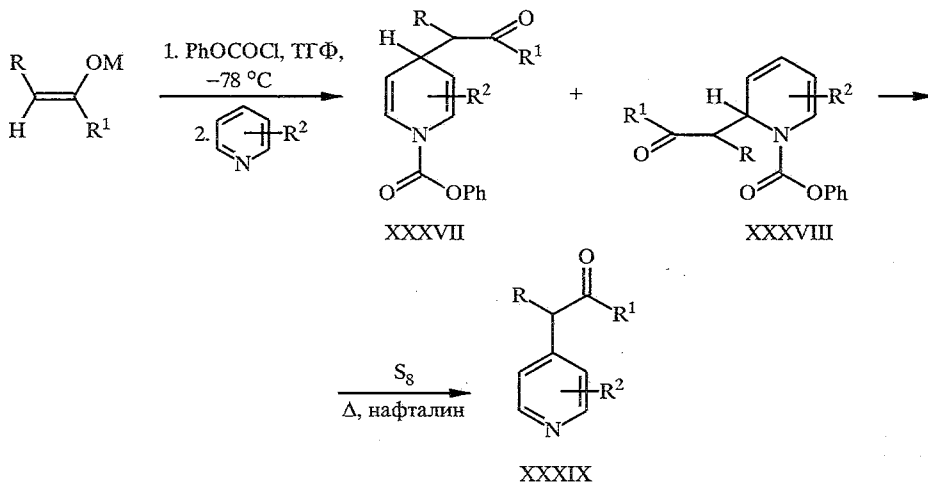
Из приведенных данных следует, что при реакции хлорида *N*-метоксикарбонилпиридиния ($R^2 = \text{Me}$) с триметилбензиловым гладко образуется 4-бензил-*N*-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин с выходом 68%. Использование более электроноакцепторной 2,2,2-трихлорэтилкарбонильной группы повышает выход соединения XXXVб до 100%. При наличии электроноакцепторных заместителей в положении 3 ядра выход также увеличивается (например, соединения XXXVв—е), что указывает на ионный характер процесса, а сохранение в этом положении формильной, нитрильной и ацетоксигрупп — на его высокую хемоселективность. Особенно необычным кажется сохранение высокой региоселективности даже при наличии заместителя в положении 4 исходной соли (соединения XXXс—ц).

Другой способ региоселективного алкилирования в положении 4 заключается в предварительном введении в это положение объемной диизопропилфосфонильной группы с последующей обработкой образующегося диизопропил-1-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-фосфоната (XXXVI) бутиллитием и алкилгалогенидом [83]. Ключевой идеей этой схемы является использование фосфонильной группы как заместителя, эффективно стабилизирующего анион, и хорошей уходящей группы.



$R X = \text{MeI} (74\%), \text{EtBr} (76\%), \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br} (70\%), \text{BuBr} (78\%), \text{PhCH}_2\text{Br} (87\%)$

Кроме металлоорганических соединений в реакциях с солями *N*-ацилпиридиния могут быть использованы и *C*-нуклеофилы иной природы: еноляты [84], эфиры енолов [85, 86], стабилизированные карбанионы [87], ароматические π -нуклеофилы [88] и π -избыточные гетероциклические соединения [89—91]. Так, показано, что если использование литиевых енолятов в реакции с *N*-феноксикарбонилпиридиниевыми солями дает смесь равных количеств 4- и 2-(β -оксоалкил)дигидропиридинов, то переход к титановым енолятам позволяет селективно вводить заместитель в положение 4 (табл. 22) [84].

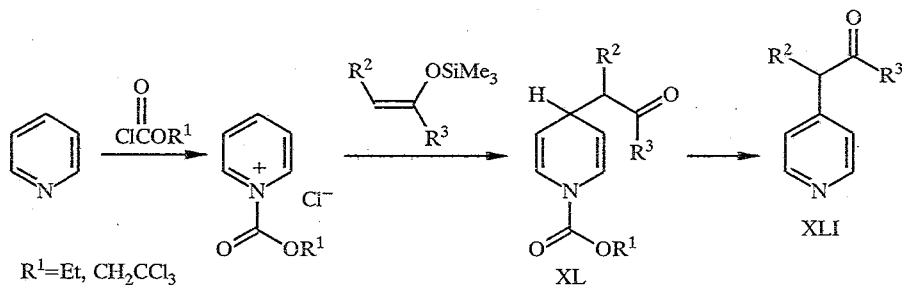


Реакции пиридиниевых солей с енолятами

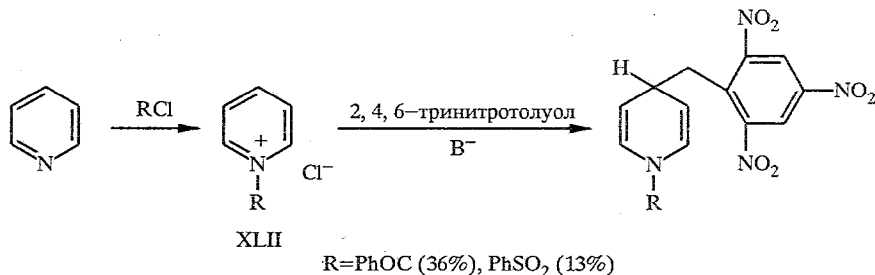
R	R ¹	M	R ²	Выход XXXVII+XXXVIII, %	Соотношение XXXVII:XXXVIII	Выход XXXIX, %
H	Me	Li	H	71	52 : 48	32
H	Me	Ti(OPr- <i>i</i>) ₃	H	81	74 : 26	62
H	Me	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ Li ⁺	H	90	87 : 13	71
Me	Et	Ti(OPr- <i>i</i>) ₃	H	78	93 : 7	65
	-(CH ₂) ₅ -	Ti(OPr- <i>i</i>) ₃	H	91	87 : 13	57
	-(CH ₂) ₅ -	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ Li ⁺	H	93	92 : 8	62
Me	Ph	Ti(OPr- <i>i</i>) ₃	H	74	98 : 2	59
H	Ph	Ti(OPr- <i>i</i>) ₃	H	73	92 : 8	52
Me	OEt	Ti(OPr- <i>i</i>) ₃	H	64	73 : 27	59
Me	OEt	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ Li ⁺	H	71	88 : 12	63
H	Ph	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ Li ⁺	2-Me	52	92 : 8	67
H	Ph	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ Li ⁺	3-Me	86	88 : 12	53

В условиях ароматизации (сера в кипящем нафталине) с хорошими выходами получаются 4-замещенные пиридины XXXIX, а минорные 1,2-дигидропиридины XXXVIII разлагаются.

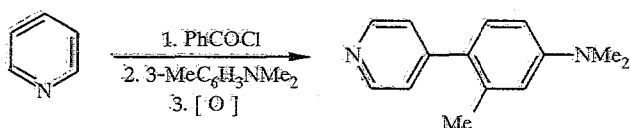
Триметилсилильные эфиры енолов реагируют с N-этоксикарбонилпиридинийхлоридом по положению 4 с высокой региоселективностью; выход 1-этоксикарбонил-4-(2-оксоалкил)-1,4-дигидропиридина XL 42...87%. При использовании 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильных солей выход удается увеличить до 80...100%. Дигидропиридин XL ароматизируется O₂ или нитратом серебра в 4-(2-оксоалкил)пиридины XLI; выходы 30...65% [85]:



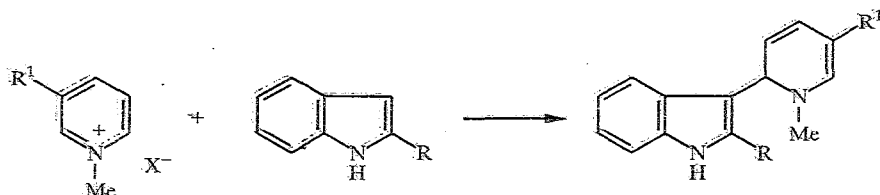
В качестве примера взаимодействия солей N-ацилпиридиния XLII со стабилизированными карбанионами можно привести идущую с небольшим выходом реакцию с 2,4,6-тринитротолуолом в присутствии основания [87]:



Для введения замещенного ароматического ядра в положение 4 молекулы соли пиридиния предлагается использовать донорный 3-диметиламинотолуол в присутствии меди [88].

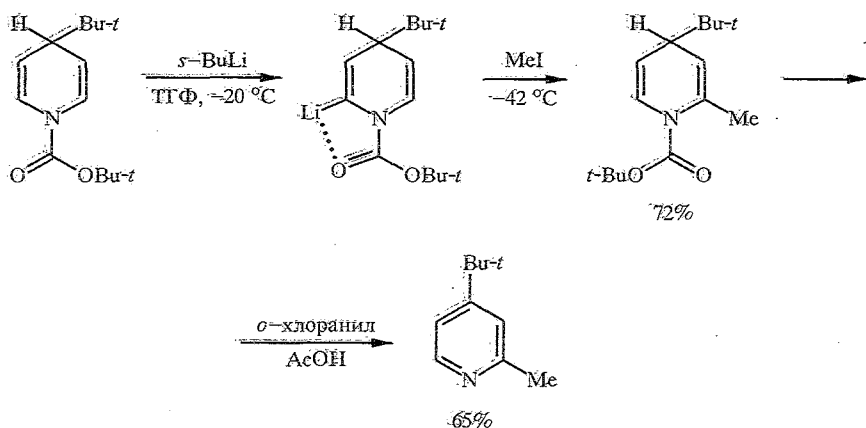


Гетарилирование солей алкилпиридиния успешно осуществляется π -избыточным индолом в основных средах [89—91] (по последним уточненным сведениям, реакция идет по положению 2 пиридиниевой соли [91]).



$R = \text{CH}_2\text{COCH}_3$, $R^1 = \text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (50%), $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CHO}$ (26%), $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{H}$ (95%),
 $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (80%)

Определенный интерес представляет еще один способ введения углеродных заместителей, основанный на селективном α -литировании 4-замещенных 1-алкоксикарбонил-1,4-дигидропиридинов с последующей обработкой электрофилами по схеме [69]:



3. РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНПИРИДИНОВ

Галогенпроизводные пиридинов благодаря их доступности и высокой реакционной способности широко используются в качестве предшественников различных производных пиридинового ряда. К настоящему времени разработан ряд синтетических методов, позволяющих заменять галогенную группу в ядре пиридина на алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные и гетарильные заместители. Выходы целевых соединений при этом близки к количественным, причем техника проведения реакций и выделения конечных соединений обычно чрезвычайно проста.

Связь углерод—галоген, особенно в α - и γ -положениях пиридинового кольца, достаточно лабильна и способна участвовать в реакциях нуклеофильного замещения, обмена галогена на металл, а также гомолитически разрываться при облучении.

Способность связи углерод—галоген к фотолитическому расщеплению используется при фотохимическом синтезе различных 2-арил- и 2-гетарил-пиридинов. Облучение смеси 2-йодпиридина и различных производных бензола приводит к изомерным 2-фенилпиридинам (табл. 23) [92].

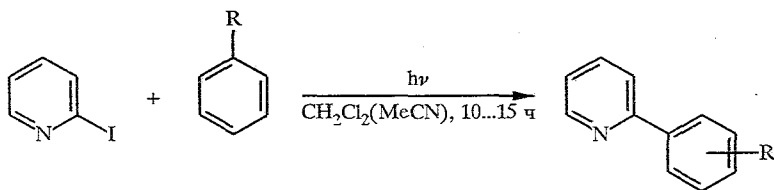
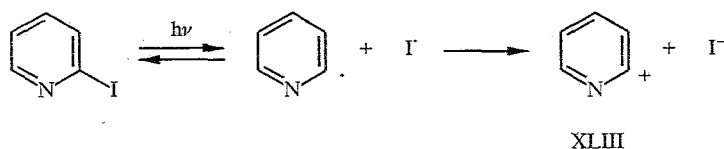


Таблица 23

Фотохимическое взаимодействие 2-йодпиридина с ароматическими соединениями

R	Выход, %	Конверсия, %	Соотношение изомеров		
			<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>
CO ₂ Me	12	30	18	39	43
Cl	26	40	35	27	38
Me	37	30	40	26	34
OMe	67	90	51	13	36
ОН	48	50	81	2	17

Основываясь на соотношении изомеров, авторы заключили, что фотореакция носит электрофильный характер и происходит с участием катиона XLIII, образующегося в результате переноса электрона [92].



В аналогичных условиях при облучении смеси 2-йодпиридина и различных пятичленных ароматических соединений образуются 2-гетарил-замещенные пиридины (табл. 24) [93]:

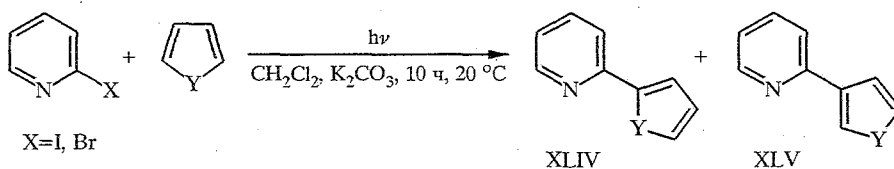
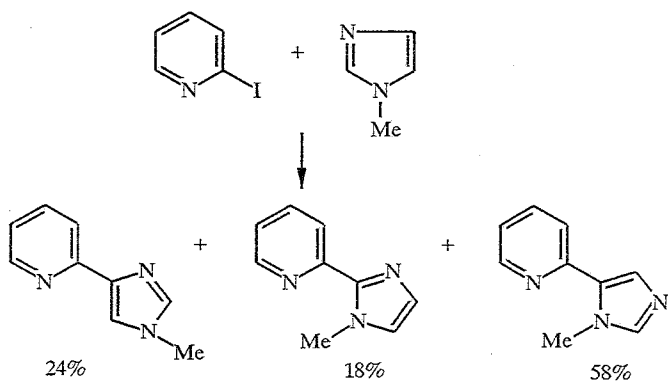


Таблица 24

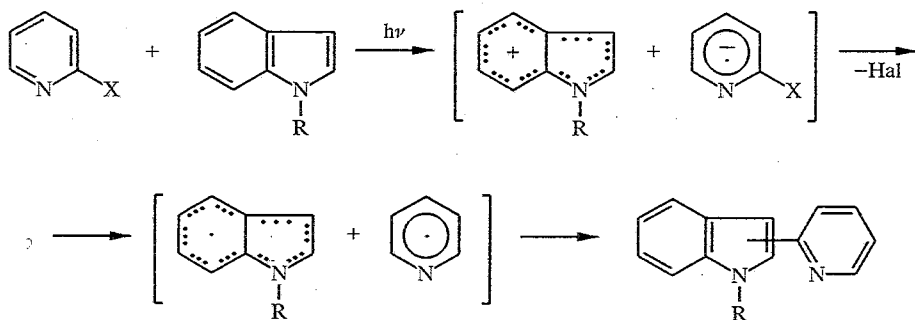
Фотохимическое взаимодействие 2-галогенпиридинов с пятичленными гетероциклами

X	Y	Выход, % (соединение)	Конверсия, %	X	Y	Выход, % (соединение)	Конверсия, %
I	O	42 (XLIV)	70	I	NMe	28 (XLIV)	59
Br	O	32 (XLIV)	55	Br	NMe	29 (XLIV)	45
I	NH	32 (XLIV)	42	I	S	49 (XLIV)	40
Br	NH	41 (XLIV)	27			38 (XLV)	

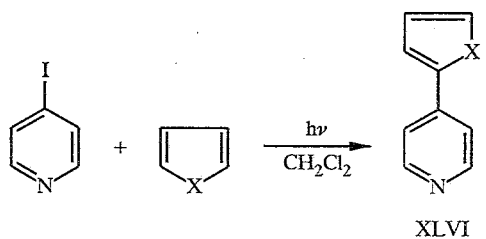
Фотореакция с N-метилимидазолом приводит к образованию трех региоизомеров [93].



Низкая региоселективность наблюдается также при фотохимическом арилировании 2-бромпиридина индолом [94]. Состав изомерной смеси позволяет предположить механизм, связанный с переносом электрона. Зависимость региоселективности от полярности среды незначительна.



Подобные превращения при облучении характерны также для 4-йодпиридина, в результате фотореакции которого с пятичленными гетероциклическими соединениями селективно образуются 4-(2-гетарил)пиридины (табл. 25) [95].



X=O, NH, NMe, S

Т а б л и ц а 25

Фотохимическое взаимодействие 4-йодпиридина с пятичленными гетероциклами

X	Выход соединения XLVI, %	X	Выход соединения XLVI, %
O	34	NMe	69
NH	56	S	29
			(2- : 3- = 87 : 13)

Реакция с шестичленными гетероциклами (пиридином, пирозином) существенно затруднена. Так, фотолиз смеси 4-бромпиридина и пиридина в хлористом метиле сопровождается образованием бипиридинов с выходом ~6%. Более успешно фотолитическое гетарилирование 4-йодпиридином проходит при использовании 4-амино- и 4-диметиламинопиридинов в качестве субстратов (табл. 26) [95].

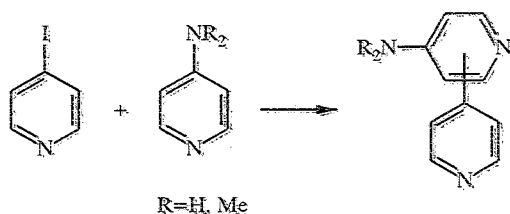


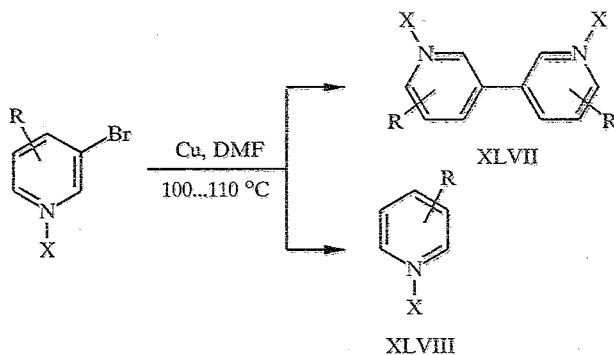
Таблица 26

Фотохимическое взаимодействие 4-йодпиридина с 4-амино- и 4-диметиламинопиридинами

R	Выход, %	Соотношение изомеров		
		2-	4-	6-
H	41	84	16	
Me	45	51	20	29

К замещению по свободнорадикальному механизму при облучении способна и цианогруппа в пиридиновом кольце. Фотолит 2,4-дицианопиридина в присутствии алкена в неполярном растворителе приводит к образованию 2-циано-4-аллилпиридина. В полярном растворителе наблюдается образование нового цикла между положением 5 и атомом углерода группы CN в положении 4 с участием алкена. Такое изменение в направленности химических превращений 2,4-дицианопиридина в присутствии алкена при облучении в зависимости от полярности среды, вероятно, связано с различием в стабилизации интермедиатов в растворителях разной полярности [96].

Наиболее широко известный способ получения различных арил- и гетарилпиридинов, в том числе бипиридинов, основан на реакции Ульмана. Однако обычно в эту реакцию вступают только 2-галогенпиридины, а выходы целых соединений не превышают умеренных. Известны различные модификации реакции Ульмана, позволяющие повысить выход арил(гетарил)пиридинов (этой проблеме посвящено достаточное количество публикаций; см., например, [97]). Успешное проведение реакции Ульмана с 3-бромпиридином требует наличия в пиридиновом кольце электроноакцепторного заместителя (нитро-, цианогруппы, N-оксид, N-протонирование). Этим методом можно получать, например, 2,2'-динитро-, 4,4'-динитро-, 1,1'-диоксо-4,4'-динитро- и 2,2'-диоксо-3,3'-бипиридины [98]. При введении в реакцию 5-нитро-, 6-нитро-, 6-циано-3-бромпиридина и N-оксида-3-бромпиридина с высоким выходом образуется лишь продукт гидродебромирования (табл. 27).



Преращения 3-бромпиридинов в условиях реакции Ульмана

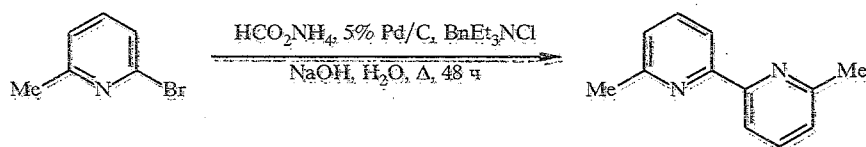
R	X	Выход, %		R	X	Выход, %	
		XLVII	XLVIII			XLVII	XLVIII
2-NO ₂	—	75		6-CN	—		90
4-NO ₂	—	68		2-(C=O)	H	10	
4-NO ₂	O	78		4-(C=O)	H		
5-NO ₂	—		92	H	O		90
6-NO ₂	—		83				

Значительная активность галогенного заместителя в реакции Ульмана наблюдается при наличии нитрогруппы в соседнем положении.

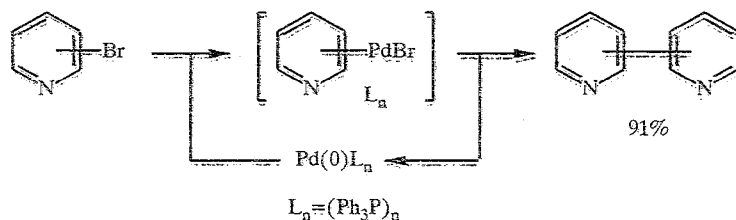
Облучение ультразвуком раствора 2-бромпиридина в ТГФ в присутствии лития приводит к образованию смеси 2,2'- (65%), 2,4'- (5%) и 4,4'-бипиридинов (30%). 3-Бромпиридина в этих условиях лишь гидродебромпирируются [99].

Многочисленные примеры получения бипиридинов в результате каталитического восстановительного гомосочетания галогенпиридинов свидетельствуют о том, что наиболее часто для этих целей используются гомогенные и гетерогенные никелевые и палладиевые катализаторы.

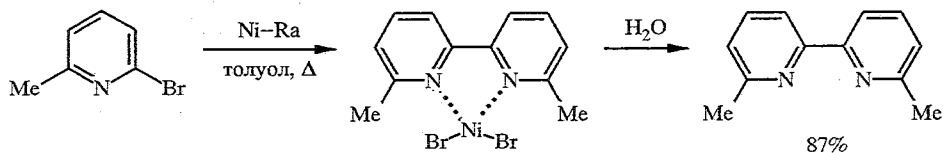
Восстановление 2(4)-бром-6-метилпиридинов формиатом аммония с использованием палладия на угле и бензилтриэтиламмонийхлорида в качестве катализатора межфазного переноса позволяет получать 2,2'- и 4,4'-бипиридины с выходом 50% [100].



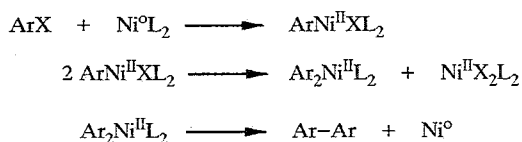
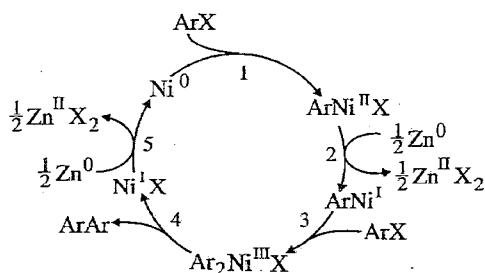
Для получения бипиридилов очень эффективно электролитическое восстановительное сочетание 2- и 4-бром(йод)пиридинов в системе ДМФА—Et₄NOTs—Pd-катод при катализе бис(трифенилфосфин)палладийхлоридом [101].



Высокие выходы достигаются при использовании в качестве катализатора восстановительного гомосочетания галогенпиридинов никеля Ренея [102].



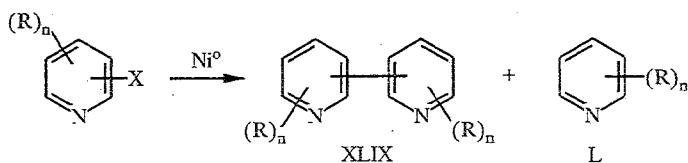
Широкое применение для получения симметричных бипиридинов нашло восстановительное гомосочетание при катализе Ni(0) (табл. 28). Катализатор обычно генерируют *in situ* восстановлением хлорида бис(дифенилфосфино)никеля цинковой пылью или гидридом натрия. Катализатор эффективен как для йод-, бром-, так и хлорпроизводных пиридина. Механизм каталитического процесса может быть представлен схемой [103]:



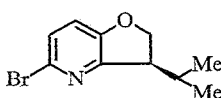
Каталитический цикл включает следующие стадии:

- 1) окислительное присоединение Ni⁰ по связи Ag—X,
- 2) электрохимическое восстановление ArNi^{II} до ArNi^I с участием цинка,
- 3) окислительное присоединение ArNi^I к AgX,
- 4) восстановительное элиминирование образующегося дифенила,
- 5) восстановление Ni^I до Ni⁰.

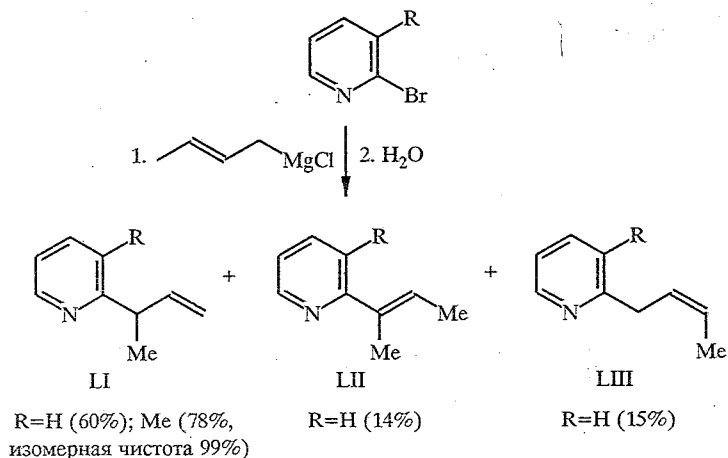
Проведение процесса в присутствии Et₄Ni облегчает восстановительное гомосочетание, что связано, по-видимому, с активацией ионом I⁻ электрохимического восстановления иона Ni²⁺ цинком.



Восстановительное сочетание галогенпиридинов

(R) _n	X	Условия реакции	Выход, %		Литература	
			XLIX	L		
H	2-Br	NiCl ₂ , PPh ₃ , Zn, ДМФА, 50 °С	68		[104]	
3-OMe	2-Br		75		[104]	
6-OMe	2-Br		86		[104]	
H	3-Br		80		[104]	
2-OMe	3-Cl		51		[104]	
5-OMe	3-Cl		88		[104]	
6-OMe	3-Br		56		[104]	
H	4-Cl		82		[104]	
3,4-(OMe) ₂	2-Br		87		[105]	
3-OH	2-Br		55		[106]	
3-OH, 6-Me	2-Br		42		[106]	
H	2-Cl		70		[107]	
			63		[108]	
H	2-Br		NiBr ₂ (Ph ₃ P) ₂ , Zn, Et ₄ Nl, ТГФ	72		[103]
H	2-Cl	60			[103]	
H	3-Br	73			[103]	
3-CO ₂ Me	2-Cl	53			[103]	
5-CO ₂ Me	3-Br	69			[103]	
6-OMe	2-Cl	90			[103]	
H	2-Br	NaH, <i>t</i> -BuONa, Ni(OAc) ₂ , Ph ₃ P, ДМФА, 30...60 °С		65	25	[109]
H	3-Br			78	20	[109]
H	2-Cl			68	30	[109]
H	3-Cl			90	6	[109]
H	4-Cl	86	10	[109]		
6-OMe	2-Cl	79	18	[109]		

Галогенпроизводные пиридина легко вступают в реакции сочетания с литий- и магнийорганическими соединениями. Эти реакции служат удобными методами введения углеродных заместителей в пиридиновое кольцо. Так, взаимодействие 2-бутенилмагниихлорида с 2-бромпиридином и 2-бром-3-пиколином проходит по схеме [110]:



Проведение реакции в отсутствие избытка реактива Гриньяра при 0 °С позволяет избежать изомеризации соединения LI в LIИ и выделить аллилпроизводное LI с изомерной чистотой 99% [110]. Использование в качестве катализаторов сочетания галогенпиридинов с реактивами Гриньяра фосфиновых комплексов никеля в значительной степени улучшает синтетические возможности реакции (табл. 29).

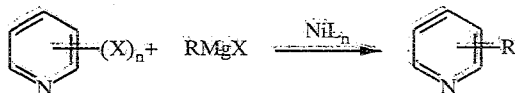


Таблица 29

Кросс-сочетания галогенпиридинов с реагентами Гриньяра

(X) _n	R	L	Выход*, %, LIИ	Литература
3-Br	4-(EtO)C ₆ H ₄	Ph ₃ P	78	[111]
4-Br	2-(THPOCH ₂)C ₆ H ₄	Ph ₃ P	75	[112]
4-Cl	2-(THPOCH ₂)C ₆ H ₄	Ph ₃ P	55	[112]
2-Cl	TCH ^{*2}	dppc ^{*3}	65	[113]
2,6-(Cl) ₂	TCH	dppc	36 (31)	[113]
2-Br	Bu	dppp ^{*4}	47	[114]
2-Br	2-Тиенил	dppp	78	[114]
3-Br	Bu	dppp	47	[114]
2,6-(Cl) ₂	Bu	dppp	63	[114]
2,6-(Cl) ₂	2-Тиенил	dppp	11	[114]
3,5-(Cl) ₂	Bu	dppp	42 (9)	[114]
3,5-(Cl) ₂	2-Тиенил	dppp	11	[114]
2-Br	Me ₃ SiCH ₂	dppp	72	[114]
3-Br	Me ₃ SiCH ₂	dppp	35	[114]
2,6-(Cl) ₂	Me ₃ SiCH ₂	dppp	69 (11)	[114]
2-Br	1-Метил-2-пирролил	dppb ^{*5}	71	[115]

* В собках указан выход продукта моносоветания.

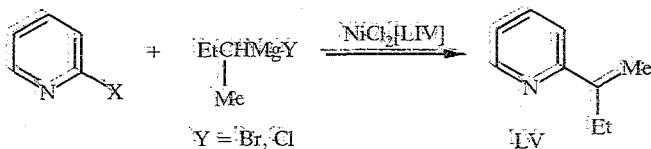
*² TCH — трицикло [4.1.0.0^{2,7}] гепт-1-ил.

*³ dppc — бис (дифенилфосфино) этан.

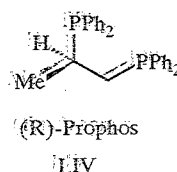
*⁴ dppp — бис (дифенилфосфино) пропан.

*⁵ dppb — бис (дифенилфосфино) бутан.

Кросс-сочетание галогенпиридинов с алкильными реактивами Гриньяра при использовании в качестве лигандов хиральных фосфинов (например, LIV) дает хиральные алкилпиридины [116].



X	Выход LX, %	Оптическая чистота, % (абсолютная конфигурация)
2-Cl	70	1,6 (R)
2-Br	30	3,6 (S)
3-Br	65	16,4 (R)
3-Cl	50	0 (R)
4-Br	80	3,0 (R)
4-Cl	85	14,0 (R)



Аналогичное катализируемое фосфиновыми комплексами никеля кросс-сочетание с реактивами Гриньяра характерно для 4-(алкилтио)пиридинов (табл. 30) [117].

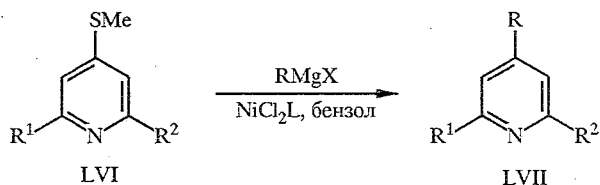
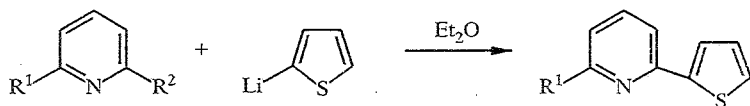


Таблица 30

Кросс-сочетания галогенпиридинов с реагентами Гриньяра

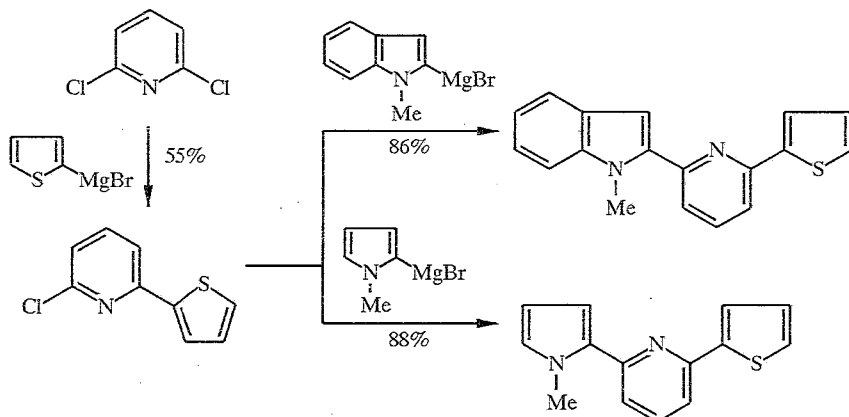
LVI	R	L	Выход LVII, %	LVI	R	L	Выход LVII, %
$R^1 = R^2 = \text{Ph}$	Me	PPh_3	89	$R^1 = R^2 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Me	PPh_3	61
$R^1 = R^2 = \text{Ph}$	Ph	PPh_3	87	$R^1 = R^2 = 2\text{-фурил}$	Me	PPh_3	44
$R^1 = R^2 = \text{Ph}$	Bu	dppp	86	$R^1 = R^2 = 2\text{-тиенил}$	Me	PPh_3	26
$R^1 = R^2 = \text{Ph}$	c-Hex	dppp	86	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = 2\text{-тиенил}$	Me	PPh_3	23

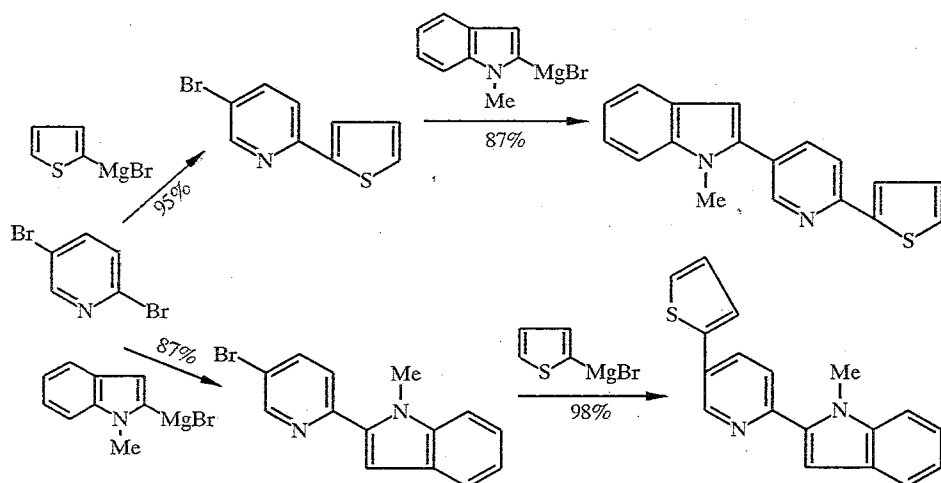
В некоторых случаях для получения гетарилпроизводных пиридина эффективно кросс-сочетание литийорганических производных пятичленных гетероциклов с α -фтор- и хлорпиридинами [118].



$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{F}$ (58%); $R^1 = R^2 = \text{Cl}$ (36%)

В качестве катализаторов кросс-сочетания галогенпиридинов с реактивами Гриньяра можно использовать фосфиновые комплексы палладия. В работе [119] сообщалось о синтезе различных смешанных гетероароматических тримеров, содержащих пиридиновое кольцо.





Использование кросс-сочетания цинкорганических соединений с галогенпроизводными пиридина при катализе комплексами палладия и никеля весьма успешно применяется для образования новой связи углерод—углерод с пиридиновым кольцом (табл. 31). Большинство таких реакций характеризуется выходами, близкими к количественным, что выгодно отличает цинкорганические соединения от магний- и литийорганических.

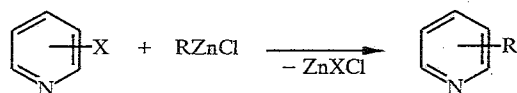


Таблица 31

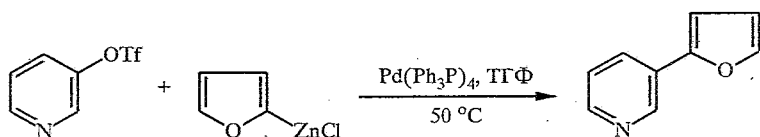
Кросс-сочетания галогенпиридинов с цинкорганическими соединениями

X	R	Катализатор	Выход, %	Литература
2-I	CF ₂ =CF	—	64	[120]
2-Br	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	99	[121]
3-Br	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	0	[121]
2-Br	1-R-Имидазолил-2*	Pd(PPh ₃) ₄	*	[122]
2-Br	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	90	[123]
2-Br	Hex	Pd(PPh ₃) ₄	85	[123]
2-Br	Hex—C≡C	Pd(PPh ₃) ₄	79	[123]
3-Br	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	0	[123]
3-Br	1-Метилпирролил-2	Pd(PPh ₃) ₄	66	[115]
2-Br	R(CH ₂) _n ⁺²	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	30...60	[124]
3-Br		Niacac (Me ₂ CHCH ₂) ₂ AlH	70	[125]

* R = Me (90%), CH₂OEt (93%), SO₂NMe₂(60%).

⁺² n = 2...4, R = Cl, EtCO₂.

Галоген в качестве уходящей группы с успехом может быть заменен на трифлатную группу. Взаимодействие 3-пиридинтрифлата с 2-фурилцинкалхлоридом приводит к 3-(2-фурил)пиридину с выходом 81% [126].



Для получения фурильных и тиенильных производных пиридина используется сочетание ртуторганических соединений с бром- и йодпроизводными пиридина при катализе фосфиновыми комплексами палладия (табл. 32) [127, 128].

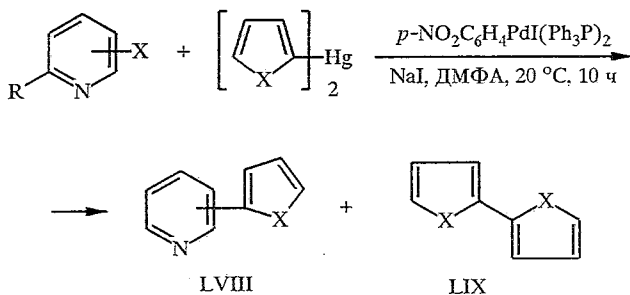
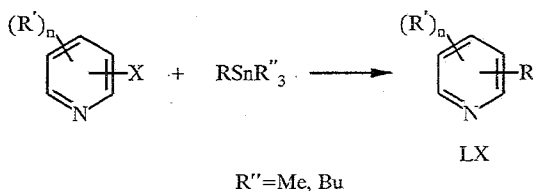


Таблица 32

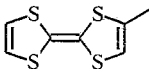
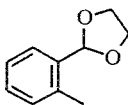
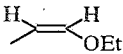
Кросс-сочетание галогенпиридинов с ртуторганическими соединениями

X	R	Y	Выход, %	
			LVIII	LIX
2-I	H	S	92	9
2-I	6-Me	O	87	10
3-Br	6-NO ₂	S	75	15
3-I	H	S	70	—

Следует отметить, что реакции кросс-сочетания ртуторганических соединений обычно сопровождаются образованием продуктов гомосочетания LIX и, кроме того, требуют применения нуклеофильного катализатора (NaI). Указанные недостатки метода могут быть устранены при использовании оловоорганических соединений (табл. 33). Помимо того, кросс-сочетание оловоорганических соединений успешно проходит при катализе бесфосфиновыми комплексами палладия (например, (MeCN)₂PdCl₂, Li₂PdCl₄ и PdCl₂).

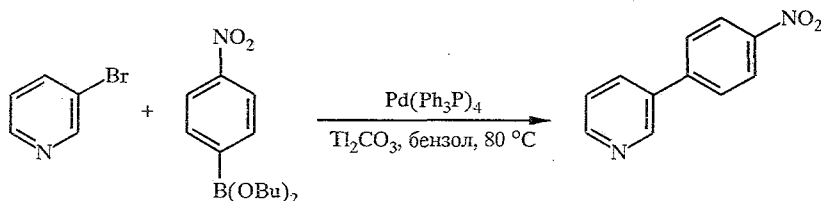


Кросс-сочетание галогенпиридинов с оловоорганическими соединениями

X	(R') _n	R	Катализатор	Выход, %	Литература
3-Br		4-Метилзоксазол-2	Pd(PPh ₃) ₄	100	[129]
2-Br		4,4-Диметилзоксазолил-2	Pd(PPh ₃) ₄	85	[129]
3-Br		4,4-Диметилзоксазолил-2	Pd(PPh ₃) ₄	82	[129]
3-Br		1-Три(изопропил)силилпирролил-3	Pd(PPh ₃) ₄	88	[130]
2-Br			Pd(PPh ₃) ₄	82	[131]
2-Br		3-Формилтиенил-2	Pd(PPh ₃) ₄	60	[132]
2-Br		CH=CH—CH ₂ CH(OEt) ₂	Pd(PPh ₃) ₄	98	[133]
3-I		CH=CH—CH ₂ CH(OEt) ₂	Pd(PPh ₃) ₄	65	[133]
2-Br	3-CO ₂ Et, 4-Me	p-MeOC ₆ H ₄	Pd(PPh ₃) ₄	94	[134]
3-Br			Pd(PPh ₃) ₄	58	[135]
2-Br		2-Пиридил	Pd(PPh ₃) ₄	77	[136]
3-Br		2-Пиридил	Pd(PPh ₃) ₄	63	[136]
2-Br		3-Пиридил	Pd(PPh ₃) ₄	59	[136]
2-Br		3-Метилзоксазол-5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	64	[137]
3-Br		3-Метилзоксазол-5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	60	[137]
2-Br		2-Метилмеркаптопиримидил-5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	72	[138]
3-Br			Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	65	[138]
4-Br			Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	67	[138]
2-Br	3-NO ₂		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	96(E)	[139]
2-Br			Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Et ₄ NCl	62(Z)	[140]
3-Br			Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Et ₄ NCl	72(Z)	[140]
4-Br	2,6-(Me) ₂		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	70(Z)	[140]
3-Br	4-CO ₂ Et		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Et ₄ NCl	66(Z)	[141]
3-Br	2-CO ₂ Et		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Et ₄ NCl	76(Z)	[141]
3-Br	6-NO ₂	CH ₂ =CH—	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	89	[142]

Основной недостаток методов образования новых связей углерод—углерод в ароматических субстратах, основанных на реакциях кросс-сочетания ртути- и оловоорганических соединений, связан с высокой токсичностью последних. Поэтому наиболее привлекательны для модификации галогенпроизводных ароматических соединений органические производные бора и, прежде всего, арил- и гетарилборные кислоты и их эфиры (табл. 34, 35).

Реакции кросс-сочетания арилборных кислот протекают в мягких условиях и с высокими выходами, кроме того, их использование существенно облегчает процедуру выделения. Кросс-сочетание арилборных кислот проводят в присутствии оснований (NaHCO_3 , Na_2CO_3 , амины), поскольку предполагается, что в качестве интермедиата процесса выступает дианион арилборной кислоты. Это предположение выдвинуто авторами работы [143] на том основании, что ни дифенилборная кислота, ни трифенилбор не вступают в реакции кросс-сочетания, а бутиловые эфиры реагируют лишь в присутствии воды, т. е. в условиях, способствующих их гидролизу. Однако в работе [144] сообщалось об успешной попытке введения дибутилового эфира *n*-нитрофенилборной кислоты в реакцию кросс-сочетания с 3-бромпиридином в бензоле при катализе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в присутствии карбоната таллия.



Максимальные выходы продуктов кросс-сочетания достигаются при проведении реакций в водно-органических средах. В этом случае время достижения максимального выхода заметно сокращается (по-видимому, вследствие того, что вода облегчает стадию переметаллирования, которая в случае каталитического кросс-сочетания борорганических соединений может быть лимитирующей). Кроме того, проведение реакций в водно-органических средах позволяет использовать в качестве предшественников катализатора Pd^0 легко доступные соли палладия(II) (например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) без дополнительного применения фосфиновых лигандов [145]. Следует отметить, что реакция более чувствительна к стерическим затруднениям в арилборной кислоте, чем в галогенпроизводном. Реакции *орто*-замещенных арилборных кислот проходят очень медленно и характеризуются низкими выходами. Ди-*орто*-замещенные арилборные кислоты практически не вступают в реакции кросс-сочетания, особенно со стерически затрудненными галогенпиридинами [145].

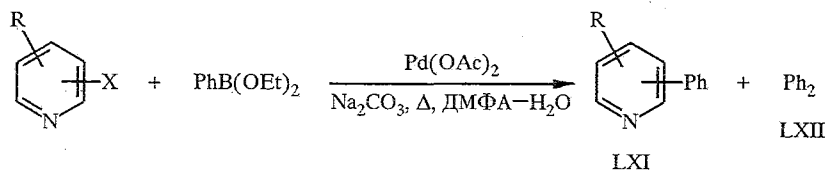
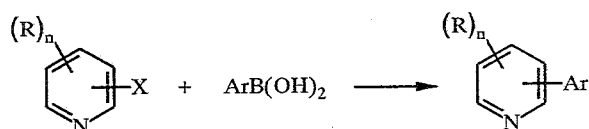


Таблица 34

Кросс-сочетание галогенпиридинов с эфирами арилборных кислот [151]

R	X	Выход, %	
		LXI	LXII
2-NH ₂	5-Br	87	13
2-EtO	5-Br	91	7
2-NO ₂	5-Br	97	3
H	2-I	7	2

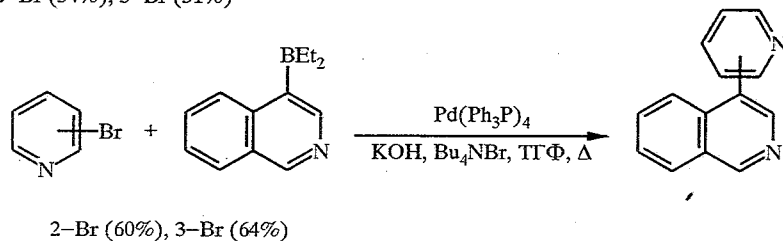
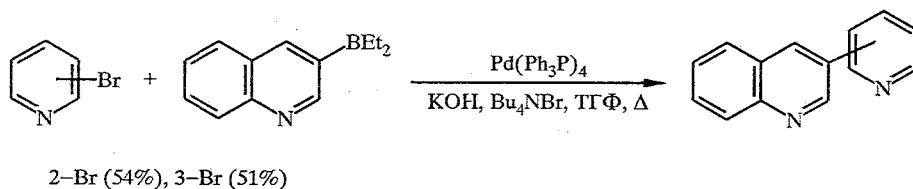


Т а б л и ц а 35

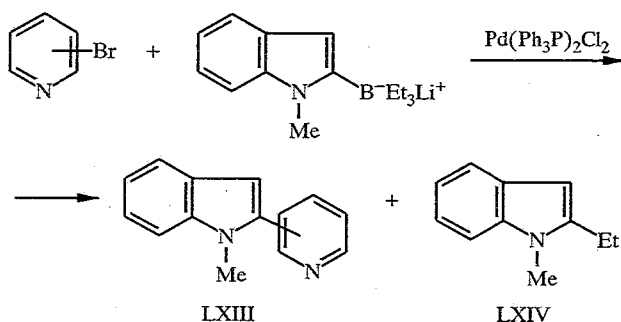
Кросс-сочетание галогенипиридинов с арил- и гетарилборными кислотами

(R) _n	X	Ar	Катализатор	Выход, %	Литература	
5-CO ₂ Me	3-Br	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Pd(PPh ₃) ₄	92	[143]	
		Ph		98	[143]	
		<i>m</i> -MeC ₆ H ₄		98	[143]	
		<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Pd(OAc) ₂ [P(<i>o</i> -Tol) ₃] ₂	81	[143]	
		<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄		61	[143]	
		<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄		70	[143]	
		2,4,6-МезС ₆ Н ₄	Pd(PPh ₃) ₄	0	[143]	
		2-Фурил	Pd(OAc) ₂ [P(<i>o</i> -Tol) ₃] ₂	86	[143]	
		3-Фурил		83	[143]	
			3-Cl	Ph	Pd(dppb)Cl ₂	71
6-Ph	3-Cl	Ph		83	[146]	
2-NO ₂	2-Cl	Ph		73	[146]	
3-OH	2-Cl	Ph		15	[146]	
3-CO ₂ Et, 4-Me	2-Br	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	58	[134]	
3-CO ₂ Et, 4-Me	2-Br	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄		82	[134]	
	2-Br	2-Формил-3-тиенил		78	[132,147]	
	2-Br	4-Формил-3-тиенил		85	[132,147]	
	3-Cl	Ph	Pd(dppb)Cl ₂	71	[148]	
	3-Cl	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	0	[148]	
3-NO ₂	2-Cl	Ph	Pd(dppb)Cl ₂	73	[148]	
	2,5-(Cl) ₂	Ph		83	[148]	
3-NO ₂	2-Cl	4-Пиридил		75	[148]	
3-OH	2-Cl	Ph		15	[148]	
2-OH	5-Cl	Ph		0	[148]	
3-CONH ₂	2-Cl	Ph		0	[148]	
	2-Br	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	53	[149]	
	3-Br	Ph		86	[149]	
	3-I	Ph		84	[149]	
	3-Cl	Ph		0	[149]	
	4-Br	Ph		86	[149]	
	2-OMe	5-Br	Ph		65	[149]
	2-OH	5-Br	Ph		0	[149]
	3-OH	2-Br	Ph		57	[149]
	2-NH ₂ ,3-Me	5-Br	Ph		79	[149]
2-NO ₂	5-Br	Ph		88	[149]	
2-NO ₂ , 3-Me	5-Br	Ph		76	[149]	
	2,6-(Br) ₂	3-Тиенил		51	[150]	
	2,6-(Br) ₂	3-Фурил		50	[150]	
	2,6-(Br) ₂	2-Тиазолл		52	[150]	

Для получения изомерных хинолил- и изохинолилпиридинов была предложена реакция кросс-сочетания диэтил (3-хинолил)- и диэтил (4-изохинолил) боранов с бромопиридинами [152, 153].

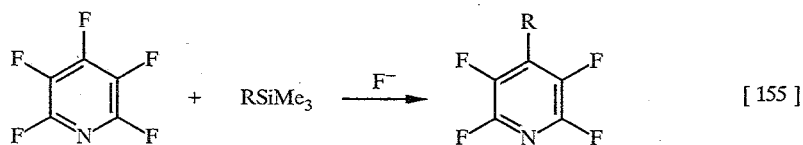
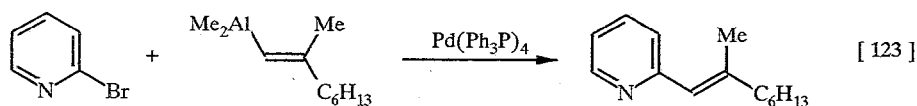


Триэтил(1-метилиндол-2-ил)борат лития вступает в реакцию кросс-сочетания с бромопиридинами в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ [154].

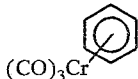


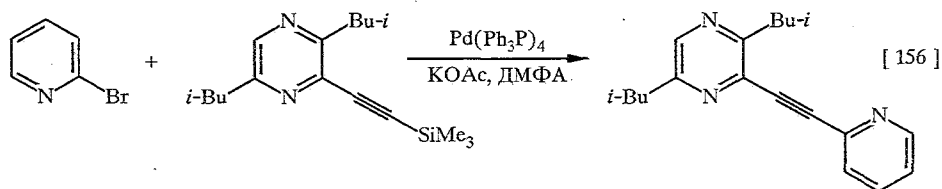
Br	Выход, %	
	LXIII	LXIV
2	60	20
3	70	10

Известны также реакции алюминий- и кремнийорганических соединений (табл. 36) с галогенными производными пиридина, приводящие к образованию новой связи углерод—углерод, однако примеры таких реакций немногочисленны [156].



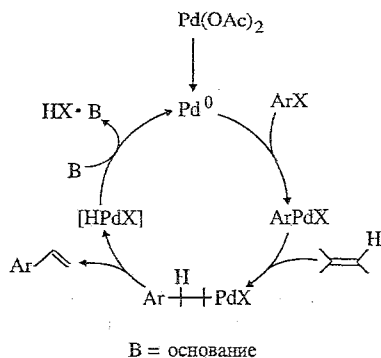
Взаимодействие солей пентафторпиридиния
с кремнийорганическими соединениями

R	Условия реакции	Выход, %
PhC≡C	ДМФА, KF	75
PhCH ₂	ДМСО, CsF	45
	ДМСО, CsF	40

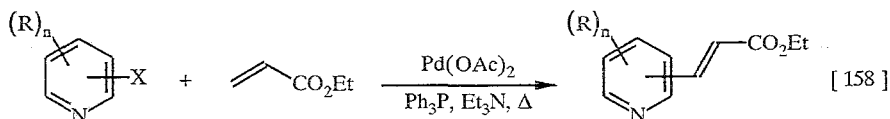


Арилирование олефинов арилгалогенидами (реакция Хека) при катализе Pd⁰ — эффективный метод образования связи углерод—углерод [157]. Реакцию проводят в присутствии основания, в качестве катализаторов используют неорганические соли палладия(II) и палладий на угле. Каталитический цикл реакции Хека включает несколько стадий:

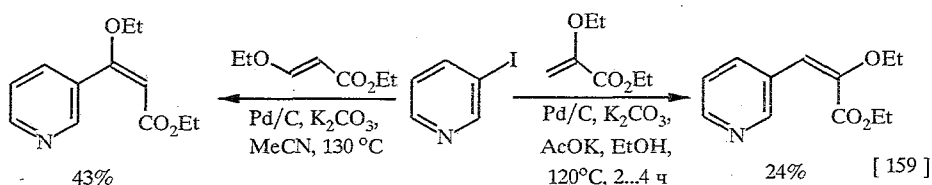
- 1) окислительное присоединение Pd⁰ по связи Ag—X,
- 2) присоединение палладийорганического соединения к олефину,
- 3) элиминирование HPdX,
- 4) регенерирование Pd⁰ при взаимодействии HPdX с основанием.



Хотя реакция Хека — удобный метод прямого введения алкенильного заместителя в ароматическое кольцо, в случае пиридинов она обычно характеризуется умеренными выходами.

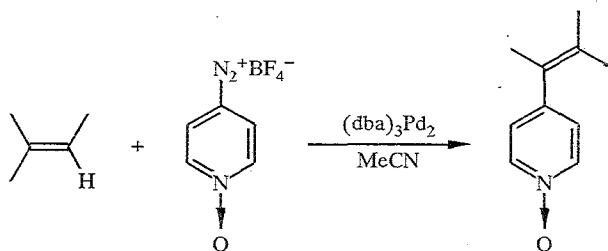


(R) _n	X	Выход, %	(R) _n	X	Выход, %
3-NH ₂	2-Br	67	4-NH ₂ , 2,6-(Me) ₂	3-I	74
3-NH ₂ , 4,6-(Me) ₂	2-Br	70	3-NO ₂ , 2,6-(Me) ₂	4-I	57
4-NH ₂	3-Br	65	2-NH ₂	3-I	78



Значительное облегчение протекания реакции наблюдается при ее проведении в водно-органических средах или даже в воде. Например, стирол арилируется 3-бром-6-метилпиридином в водной среде в присутствии фосфиновых комплексов палладия $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(o\text{-Tol}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ и трибутиламина с образованием фенилпиридилэтилена с выходами 65...75% [160]. Незначительная растворимость исходных соединений в воде не препятствует реакции арирования (по-видимому, процесс протекает на границе раздела фаз).

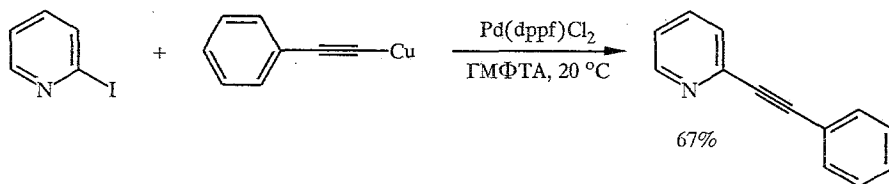
Арирование олефинов возможно не только галогенпроизводными, но и солями пиридилдиазония. Так, борфторид N-оксида 4-пиридилдиазония в присутствии трис(дибензилиденацетон)дипалладия при взаимодействии с олефинами превращается в соответствующие винильные производные [161].



dba—дибензилиденацетон

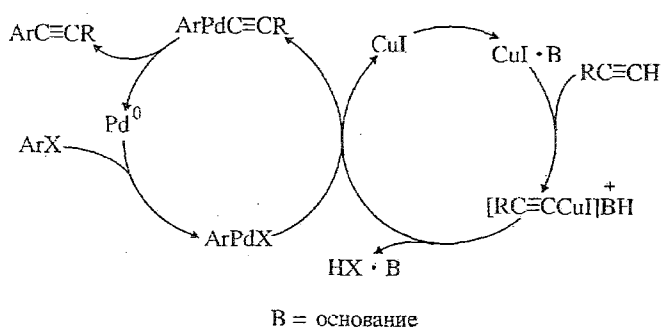
Олефин	Выход, %	Олефин	Выход, %
Циклопентен	76	Инден	18
Стирол	59	Циклогексен	45
Этилакрилат	7		

Авторами работы [162] предложен метод получения фенилпиридилацетиленов, основанный на сочетании фенилацетиленов меди с 2-йодопиридином при катализе $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (dppf—1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен). Использование в качестве катализатора $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ оказалось существенно менее эффективным.



Такой метод получения пиридилзамещенных ацетиленов требует предварительного приготовления медьорганического соединения, что делает его более трудоемким, чем ацетиленовая конденсация, использующая непосредственно терминальный ацетилен. Эффективный метод замещения галогена в ароматическом кольце на ацетиленовую группу — ацетиленовая конденсация, катализируемая системой $\text{Pd}^0\text{—Cu}^I$ -основание. Этот способ применим также для получения различных пиридилацетиленов, процесс идет с высокими выходами. Первоначально метод был разработан для

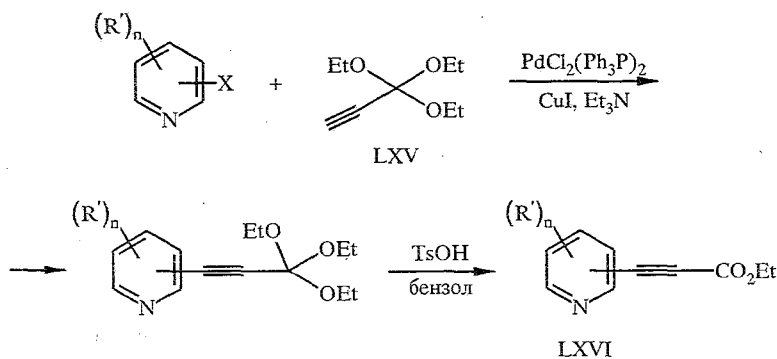
арилйодидов и арилбромидов, однако в последние годы появилось достаточное количество примеров использования арилхлоридов. Это в значительной степени расширяет синтетические возможности метода, особенно для получения различных производных пиридина, поскольку йод- и бромпиридины доступны в гораздо меньшей степени, чем хлорпиридины. Введение β -хлорпиридинов в реакцию ацетиленовой конденсации к успеху не привело, в то время как β -бромпиридин легко вступает в такие превращения [163]. На стадии переметаллирования с палладийорганическим соединением в ацетиленовой конденсации принимает участие интермедиат, получаемый *in situ* в каталитических количествах из терминального ацетилена под действием основания и йодида меди. Возможный механизм реакции включает два сопряженных каталитических цикла:



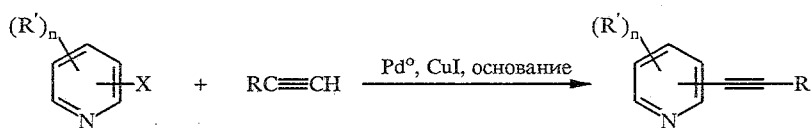
Кинетика и региоселективность ацетиленовой конденсации подробно обсуждаются в работе [164].

Методом конденсации терминальных ацетиленов с пиридилгалогенидами (табл. 37) получен ряд пиридилсодержащих ацетиленов (некоторые из них перспективны в качестве исходных соединений для получения жидких кристаллов).

В работе [170] предложен синтез пиридилпропиолатов, основанный на реакции бром(йод)пиридинов с 3,3,3-триэтоксипропином-1 (LXV).

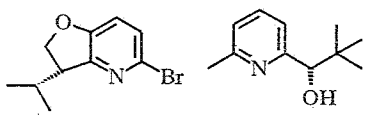


(R') _n	X	Выход, %	(R') _n	X	Выход, %
4,6-(Me) ₂	2-I	73	6-Me,2-Ph	4-I	61
	3-Br	63			

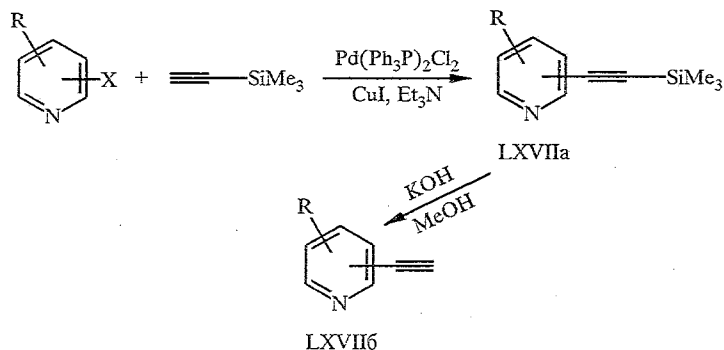


Т а б л и ц а 37

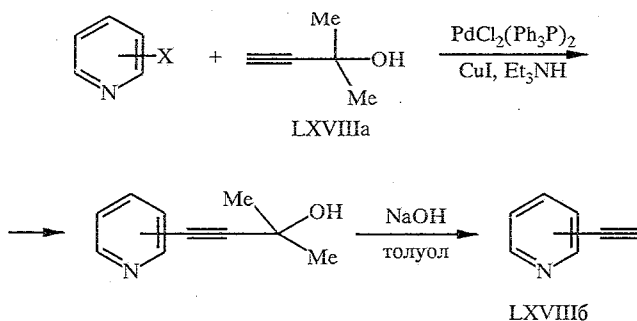
Конденсация галогенпиридинов с терминальными ацетиленами

$(R')_n$	X	R	Катализатор	Выход, %	Литература
	4-Br		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N	60	[165]
2,6-(CO_2R) ₂ R = Me, Et	4-Br	Ph	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ph_3P , CuI	60	[166]
	2-Br		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , Et_3N	60	[167]
	2-Br	CH_2OH	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , Py	89	[168]
	2-Br	$\text{CH}=\text{CHSEt}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuBr , Et_3N	90	[169]
	3-Br	$\text{CH}=\text{CHSEt}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuBr , Et_3N	80	[169]
	2-Cl	Bu	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	61	[163]
	3-I	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , Et_3N	63	[170]
4,6-(Me) ₂	2-I	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	38	[170]
2-Me, 6-Ph	4-I	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	51	[170]
5- NO_2	2-Br	Ph	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	70	[171]
3,6-(Me) ₂ , 5- NO_2	2-Br	CH_2OH	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	80	[171]
	2-Br	C_8H_{17}	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	60	[171]
	2-Br	2-Метилпиридил-5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	80	[171]
5- NO_2	2-Cl	2-Метилпиридил-5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	60	[171]
5- NO_2	2-Br	2-Метилпиридил-5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	80	[171]
5- NO_2	2-Cl	Хинолил-3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	80	[171]
5- NO_2 , 3,6-(Me) ₂	2-Br	2-Метилпиридил-5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	70	[171]
5- NO_2	2-Cl	Пиридил-2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	72	[171]
	3,5-(Br) ₂	2-Метилпиридил-5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ CuI , KOAc	65	[171]
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuBr , Et_3N	75	[108]

Наиболее эффективный метод получения терминальных пиридилацетиленов из соответствующих галогенидов включает реакцию сочетания галогенпроизводных с триметилсилилацетиленом [172, 173] или 2-метилбут-3-ин-2-олом [174, 175] с последующей обработкой продукта сочетания KOH в метаноле или NaOH в толуоле соответственно.

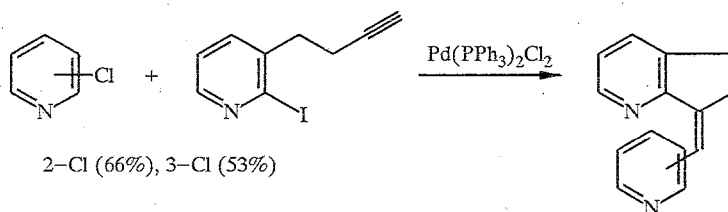


R	X	Выход, %		Литература	R	X	Выход, %		Литература
		LXVIIa	LXVIIIб				LXVIIa	LXVIIIб	
H	2-Cl	80	67	[172]	H	3-Br	80	58	[172]
H	2-Br	100	53	[172]	4-MeO	2,3-(Br) ₂	70	52	[173]



X	Выход, %		Литература
	LXVIIIa	LXVIIIб	
2-Br	80	90	[174]
4-Br	70	90	[175]

Обработка 4-(*o*-йодфенил)-1-бутина хлорпиридинами в присутствии каталитических количеств Pd(PPh₃)₂Cl₂ приводит к образованию пиридилзамещенных (*Z*)-1-инданилиденов [176].

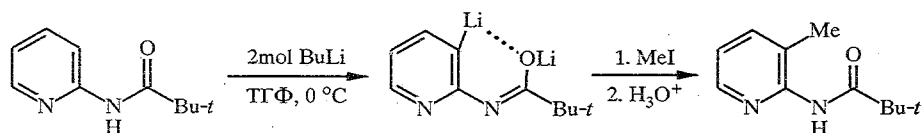


В заключение раздела следует еще раз отметить, что галогенпиридины служат удобными синтетическими предшественниками производных пиридина, содержащих различные углеродные (алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные и гетарильные) заместители. Разработанные в последние годы методы органического синтеза, основанные на использовании комплексов палладия(0) и никеля(0) в качестве катализаторов, открывают обширные возможности функционализации пиридинового ядра.

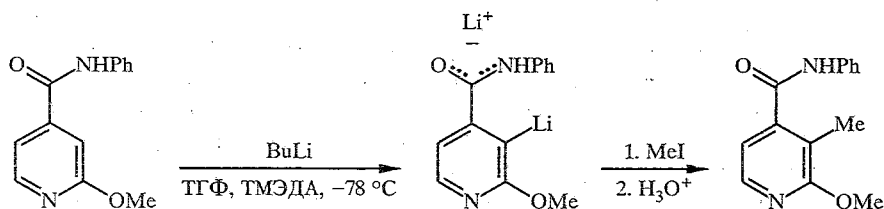
4. РЕАКЦИИ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

В качестве предшественников различных производных пиридинового ряда, содержащих углеродные (алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные и гетарильные) заместители, используются элементоорганические производные пиридина. В этом случае возникает проблема селективного введения элементсодержащей группы в пиридиновое кольцо. В этой главе кратко коснемся проблемы селективности металлирования пиридинов. Подробно прямое металлирование π -дефицитных ароматических соединений (в том числе пиридинов) и основанная на этом стратегия функционализации ароматического ядра рассмотрены в обзоре [177].

Особое место среди элементоорганических производных пиридина, применяемых для получения разнообразных функциональных производных, занимают литийорганические соединения. Они широко используются при образовании не только связи углерод—углерод, но и углерод—элемент. Известные методы получения литийорганических производных пиридина рассмотрены в обзоре [178]. Метод получения литийорганических соединений пиридина, основанный на прямом литировании ароматического ядра и использующий активацию направляющей группой, позволяет добиться высокой селективности при функционализации пиридинового ядра. Селективность прямого металлирования существенно зависит от характера направляющей группы, используемого растворителя и литирующего агента. Прямое металлирование при активации направляющей группой в ряде случаев успешно конкурирует с процессом присоединения литийорганических соединений к π -дефицитному пиридиновому ядру (см. раздел 1, [179, 180]):



Использование в качестве направляющей группы вторичного карбоксимидного заместителя представляет исключительную возможность региоспецифичного *орто*-металлирования и последующего электрофильного замещения в пиридиновом ядре [181, 182]. В работе [183] сообщалось, что наиболее подходящая ориентирующая группа — N-фениламидная (например, литирование 2-метокси-4-(фениламинокарбонил)пиридина XLIX проходит селективно по положению 3).

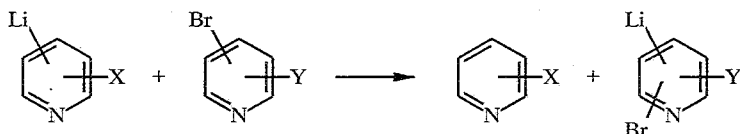


LXIX

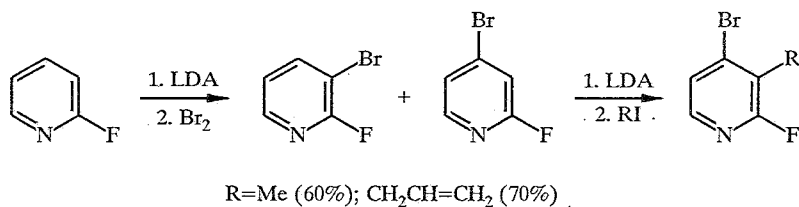
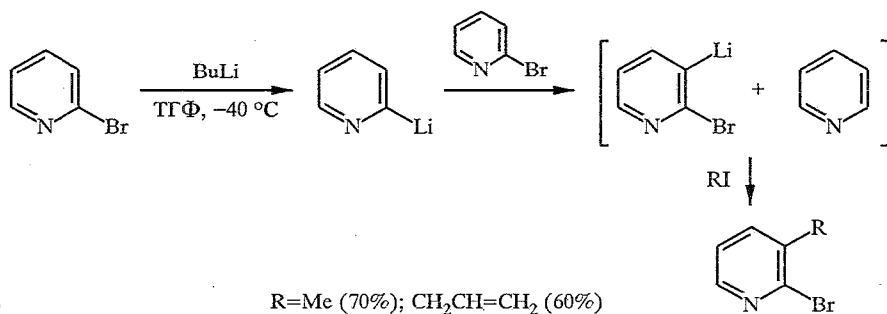
Аналогично при литировании 4-метокси-2-(фениламинокарбонил)пиридина и последующей обработке дилитиевого производного йодистым метилом образуется 4-метокси-3-метил-2-(фениламинокарбонил)пиридин.

Альтернативный способ образования литиевых производных пиридина основан на реакции обмена металл—галоген [178]. Поскольку обмен галоген—литий происходит довольно быстро и в мягких условиях, образование литийорганического производного пиридина обычно не сопровождается значительными побочными процессами. При условии выбора

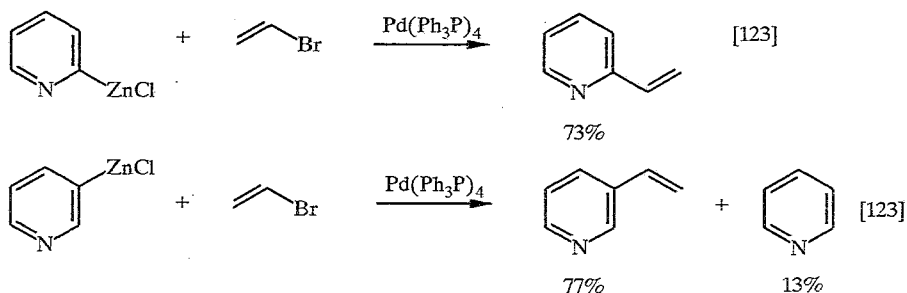
специальных условий эксперимента оказалось возможным получать литиевые производные пиридина, совершенно отличные от образующихся в результате простого обмена галоген—литий. Образование необычных пиридиллитиевых производных наблюдается в результате процессов гомотрансметаллирования ($X = Y$) либо гетеротрансметаллирования ($X \neq Y$) [184, 185].

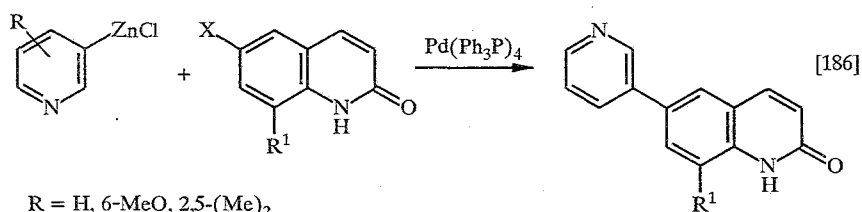


В результате межмолекулярных процессов наблюдается перемещение лития из одного положения в другое, что приводит к изомеризации литиевых производных в более стабильные и/или превращение смеси различных бромированных производных в одно. Ниже приведено несколько примеров использования этих процессов для получения различных производных пиридина [184, 185].



При обработке литийорганических производных пиридина хлоридом цинка образуются цинкорганические соединения. Взаимодействие последних с различными электрофильными агентами — удобный метод получения разнообразных производных пиридина, содержащих углеродные заместители, характеризующийся высокими выходами целевых соединений и низким содержанием побочных продуктов реакции в них. Реакции пиридилцинкхлоридов с электрофильными реагентами (например, с галогенуглеводородами) требуют каталитического участия комплексов палладия:

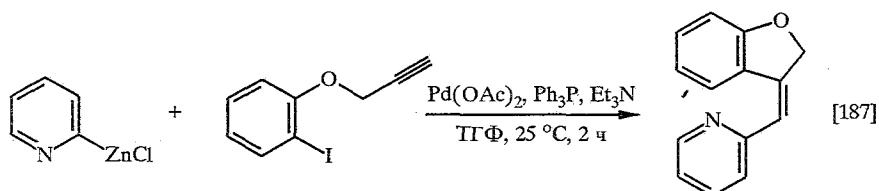




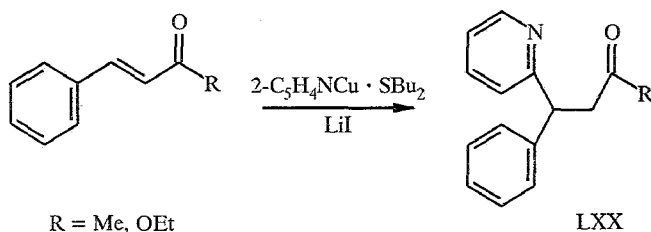
R = H, 6-MeO, 2,5-(Me)₂

X = Br, R¹ = Me, MeO; X = I, R¹ = H, Et, Me₂CH

36...96%



Особого внимания заслуживают медьорганические производные пиридина, получаемые из пиридилития и йодида меди(I). Комплексы 2-пиридилмеди с дибутилсульфидом и трибутилфосфином, ди(2-пиридил)купрат и (2-пиридил) (фенил)купрат лития способны к сопряженному присоединению к α,β -непредельным карбонильным соединениям. Так, описано [188] взаимодействие пиридилмедьорганических соединений с 3-бутен-2-оном и этиловым эфиром 3-фенилпропионовой кислоты (табл. 38). α,β -Ненасыщенные кетоны более реакционноспособны, чем эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот.

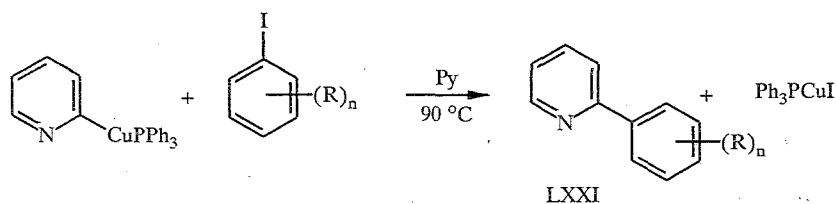


Т а б л и ц а 38

Реакция 2-пиридилмеди с метил- β -фенилвинилкетонам и этилциннаматом

R	Реагенты	Выход LXX, %	R	Реагенты	Выход LXX, %
Me	2-C ₅ H ₄ NCu · SBu ₂ , LiI	49	Me	2-C ₅ H ₄ NCu · PBu ₃ , LiI	73
	(2-C ₅ H ₄ N) ₂ CuLi, LiI	85		2-C ₅ H ₄ NCu	0
	(2-C ₅ H ₄ N) ₂ CuLi	74	OEt	2-C ₅ H ₄ NCu · SBu ₂ LiI	0
	(2-C ₅ H ₄ N)PhCuLi, LiI	81		(2-C ₅ H ₄ N) ₂ CuLi, LiI	82
	(2-C ₅ H ₄ N)PhCuLi	72		(2-C ₅ H ₄ N)PhCuLi, LiI	85

Для получения арилзамещенных пиридинов могут быть использованы комплексы 2- или 3-пиридилмеди с трифенилфосфином. Взаимодействие этих соединений с замещенными йодбензолами приводит к образованию различных фенилпиридинов (табл. 39) [189, 190].



Взаимодействие трифенилфосфиновых комплексов 2- и 3-пиридилмеди с йодбензолами

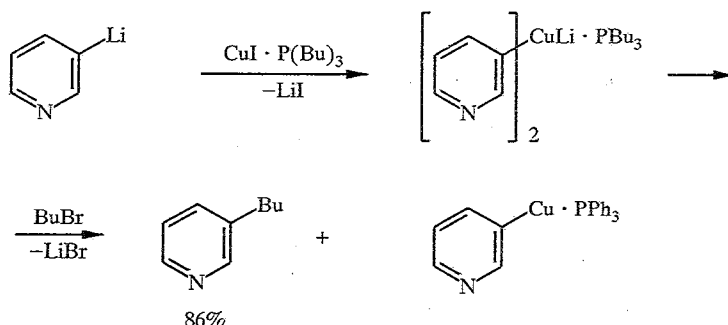
(R) _п	Выход LXXI, %	(R) _п	Выход LXXI, %
H	62	2,3,4-(Me) ₃	58
2-MeO	76	2,4,6-(Me) ₃	57
3,5-(MeO) ₂	72	2-Me	32

Наиболее вероятный механизм реакции связан с образованием комплексов меди(III) через *цис*-присоединение йодобензола к 2-пиридил-медьтрифенилфосфиновому комплексу, приводящее к аддуктам LXXII и LXXIII.

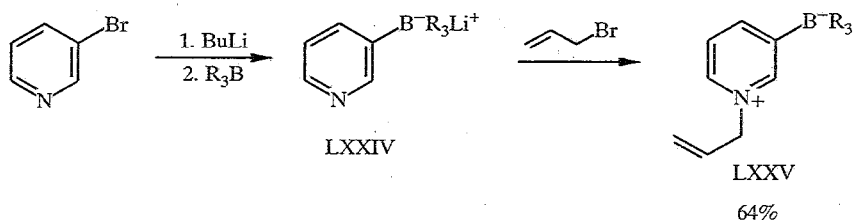


Аддукт LXXII при восстановительном *цис*-элиминировании превращается в фенилпиридин, а аддукт LXXIII — в исходное соединение.

Непосредственное введение углеродного заместителя в положение 3 пиридинового кольца — важная проблема в синтетической химии пиридина, поскольку большинство существующих методов, основанных на использовании как галогенпиридинов, так и его металлоорганических производных, характеризуются умеренными выходами. Однако в последние годы был предложен ряд методов, позволяющих ввести углеродный заместитель в положение 3 пиридинового кольца, с использованием медь- и борорганических производных. Так, комплекс ди(3-пиридил)купрата лития с трибутилфосфином может служить удобным предшественником 3-алкилпиридинов. Например, для получения 3-бутилпиридина была предложена следующая синтетическая схема [191]:

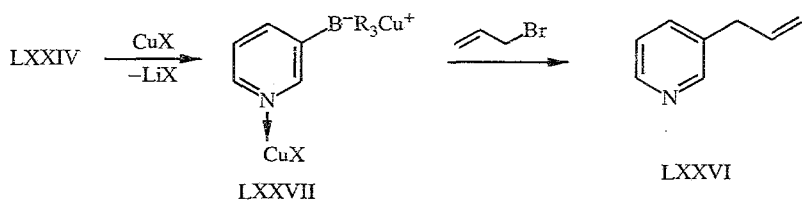


Для введения заместителя в положение 3 используются также триалкил(3-пиридил)бораты.



Триалкил(3-пиридил)борат лития LXXIV при взаимодействии с аллилбромидом превращается в бетаин LXXV [192]. Однако при проведении реакции бората LXXIV с аллилбромидом в присутствии солей меди(I)

образуется исключительно 3-аллилпиридин LXXVI. По-видимому, изменение направления реакции связано с координацией меди по атому азота и образованием бората меди LXXVII.



X = Cl (39%), Br (48%), I (43%), CN (64%)

Этим методом получен ряд 3- и 4-аллилпроизводных пиридина [193, 194].

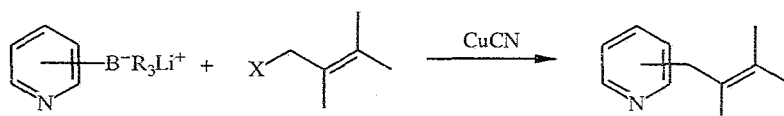
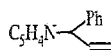


Таблица 40

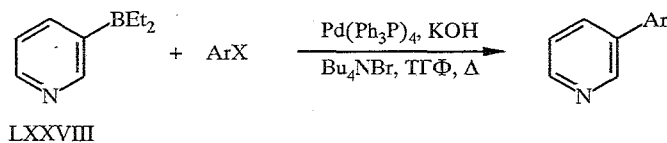
Реакции триалкил (3- и 4-пиридил)боратов лития с аллилгалогенидами

Положение BR_3Li^+	Реагент	Выход LXXVIII, %	Литература
3		72	[193, 194]
		9	[193]
		55	[193, 194]
		44	[193]
		70	[193, 194]
		40(23)*	[193, 194]
4		48	[194]
		52	[194]
		30(20)*	[194]

* В скобках указан выход перегруппированного соединения

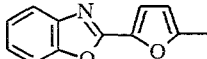


Для получения β -гетарилзамещенных пиридинов успешно используется катализируемая палладием реакция кросс-сочетания диэтил(3-пиридил)борана LXXVIII [195] с галогенопроизводными ароматических гетероциклов в присутствии основания [196] (табл. 41).



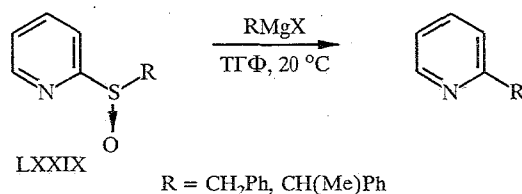
Т а б л и ц а 41

Реакция диэтил(3-пиридил)борана с галогенпроизводными

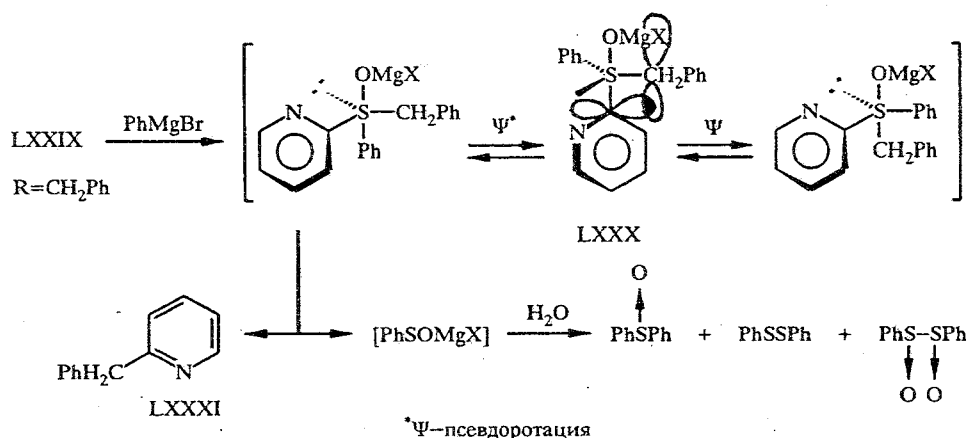
Ar	X	Выход, %	Ar	X	Выход, %
Пиридил-2	Cl	82	Хинолил-3	Br	77
Пиридил-2	Br	85	Изохинолил-1	Cl	70
3-Метилпиридил-2	Br	83	Пиримидил-2	Cl	47
6-Метоксипиридил-2	Br	77	Тиенил-2	Br	75
5-Метоксикарбонил-пиридил-2	Br	63	1-Алкилиндолил-3	Br	39
6-Хлорпиридил-2	Cl	37	1-Тозилиндолил-5	Br	47
Пиридил-3	Br	82		Br	62

5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУЛЬФОКСИДОВ, ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ФОСФИНОКСИДОВ

Действие реактивов Гриньяра на пиридилсульфоксиды представляет собой интересный в теоретическом плане процесс, результатом которого является введение углеродного заместителя в пиридиновое ядро [197—199].



При нуклеофильной атаке реактива Гриньяра по атому трехкоординационной серы сульфоксида LXXIX было предсказано промежуточное образование интермедиата LXXX. Если в этом сульфурановом интермедиате связывающие орбитали поляризуемой базальной и электроотрицательной апикальной связей эффективно перекрываются, то образуется связь, подверженная апикально-апикальному или апикально-базальному обмену лигандов, который должен приводить к сочетанию базального и апикального лигандов [197]. Поскольку сочетание происходит внутримолекулярно, оба лиганда должны сохранять в процессе сочетания первоначальную конфигурацию:



Из схемы видно, что реакции сульфоксида LXXIX ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$) с фенилмагнибромидом и сульфоксида LXXIX ($\text{R} = \text{Ph}$) с бензилмагнибромидом приводят к получению 2-бензилпиридина, т. е. при наличии бензильной группы в исходном сульфоксиде либо в реактиве Гриньяра образуются только бензилпиридины LXXXI (табл. 42).

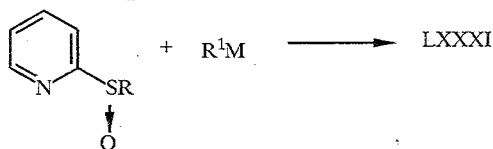


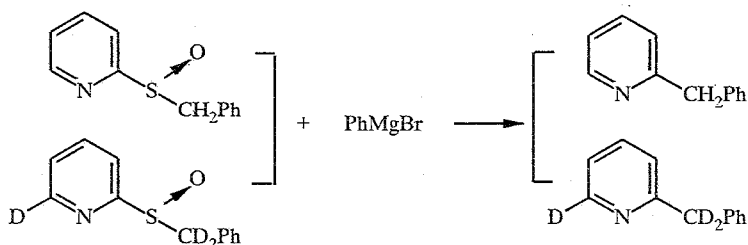
Таблица 42

Реакции 2-пиридилсульфоксидов с металлоорганическими соединениями

R	R^1M	Выход 2-бензилпиридина LXXXI, %	R	R^1M	Выход 2-бензилпиридина LXXXI, %
CH_2Ph	PhMgBr	98	Me	PhCH_2MgCl	79
CH_2Ph	MeMgBr	83	Ph	PhCH_2MgCl	71
CH_2Ph	BuLi	46			

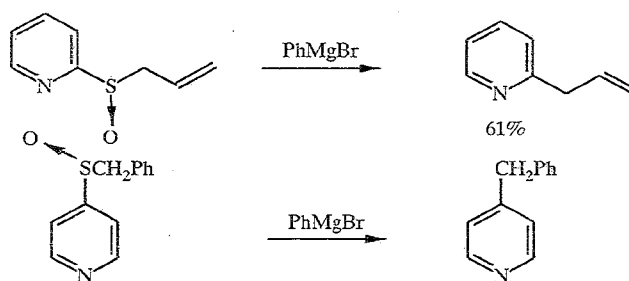
Для сочетания необходимо, чтобы бензильная и 2-пиридилльная группы находились под углом 90° к атому серы в начальном σ -сульфурановом интермедиате LXXX.

Специальными экспериментами была доказана внутримолекулярность процесса:



Сохранение конфигурации подтверждено опытами с оптически активным сульфоксидом LXXIX ($\text{R} = \text{MeCHPh}$) [197].

Реакция может быть распространена и на другие пиридилсульфоксиды [197]:



Разработанный метод успешно применен для синтеза бипиридинов (табл. 43) [198, 199] по следующей схеме:

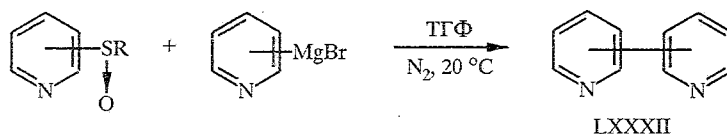


Таблица 43

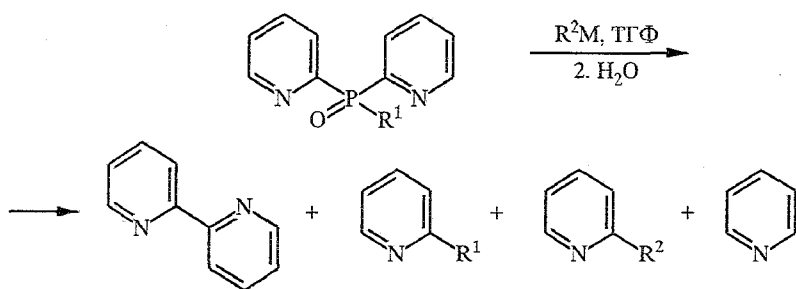
Синтез бипиридинов

Реактив Гриньяра	Сульфоксид	Бипиридин LXXXII	Выход, %
2-C ₅ H ₄ NMgBr	2-C ₅ H ₄ NSOPh	2,2'-бипиридин	75
2-C ₅ H ₄ NMgBr	2-(6-Cl)C ₅ H ₄ NSOMe	6-Cl-бипиридин	43
2-C ₅ H ₄ NMgBr	3-C ₅ H ₄ NSOMe	2,2'-бипиридин	23
		2,3'-бипиридин	37
2-C ₅ H ₄ NMgBr	4-C ₅ H ₄ NSOPh	2,4'-бипиридин	58
2-C ₅ H ₄ NMgBr	2-C ₉ H ₆ NSOEt	2-(2-пиридил)хиолин	62
3-C ₅ H ₄ NMgBr	2-C ₅ H ₄ NSOPh	2,3'-бипиридин	63
3-C ₅ H ₄ NMgBr	3-C ₅ H ₄ NSOPh	Не реагирует	
3-C ₅ H ₄ NMgBr	4-C ₅ H ₄ NSOPh	3,4'-бипиридин	25
		4,4'-бипиридин	14
3-C ₅ H ₄ NMgBr	2-C ₉ H ₆ NSOEt	2-(3-пиридил)хиолин	67
4-C ₅ H ₄ NMgBr	2-C ₅ H ₄ NSOPh	2,4'-бипиридин	63
4-C ₅ H ₄ NMgBr	4-C ₅ H ₄ NSOTol- <i>p</i>	3,4'-бипиридин	13
		4,4'-бипиридин	25
4-C ₅ H ₄ NMgBr	4-C ₅ H ₄ NSOTol- <i>p</i>	4,4'-бипиридин	50
4-C ₅ H ₄ NMgBr	2-C ₉ H ₆ NSOEt	2-(4-пиридил)хиолин	56

В данном случае в промежуточном сульфурани типа LXXX эффективно сочетаются два азотистых гетероцикла, а фенильная группа не принимает участия в реакции.

Сравнение реакционной способности реактивов Гриньяра показывает, что 3-изомеры должны быть более стабильны, поэтому реакция между 2-C₅H₄NMgBr и 3-C₅H₄NMgBr дает сульфурани, который за счет псевдообращения приводит к продукту 2,3-сочетания, или 2-C₅H₄NSOPh и 3-C₅H₄NMgBr — за счет равновесия (2-C₅H₄NSOPh должен быть более реакционноспособным, чем 3-изомер по отношению к 2-C₅H₄NMgBr) и, следовательно, дает симметричный 2,2'-бипиридин.

Аналогичное сочетание лигандов происходит и у атома фосфора в фосфиноксидах и фосфониевых солях, содержащих по крайней мере две пиридилные группы. Так, было описано образование 2,2'-бипиридина при обработке бис(6-замещенных)-2-пиридилфосфиноксидов этилатом натрия [200], а также при реакции таких фосфиноксидов с реактивами Гриньяра (табл. 44) [201].



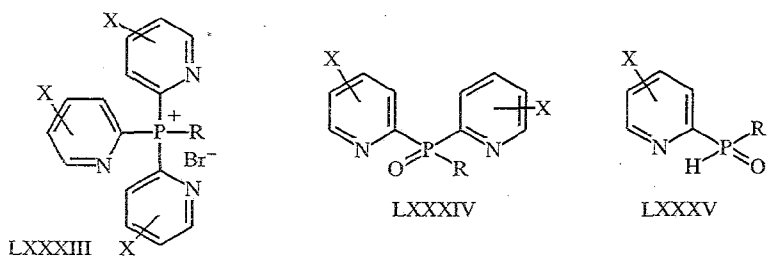
Т а б л и ц а 44

Реакции фосфиноксидов с литий- и магнийорганическими соединениями

R ¹	R ² M	Выход, %			
		2,2'-пиридин	2-R ² -пиридин	2-R ¹ -пиридин	пиридин
2-Пиридил	MeMgI	4	—	—	15
2-Пиридил	PhMgBr	60	0,2	—	15
2-Пиридил	PhMgI	65	0,2	—	29
2-Пиридил	2-PyLi	82		—	—
2-Пиридил	2-Thi-Li	65	—	—	25
2-Пиридил	PhCH ₂ MgCl	23	9	—	8
2-Пиридил	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	37	5	—	7
2-Пиридил	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	31	6	—	8
PhCH ₂	MeMgI	41	—	2	6
PhCH ₂	PhMgBr	30	0,2	—	36

Авторы работы [201] утверждают, что как сочетание, так и обмен лигандов происходит внутри пентакоординированного фосфорного интермедиата.

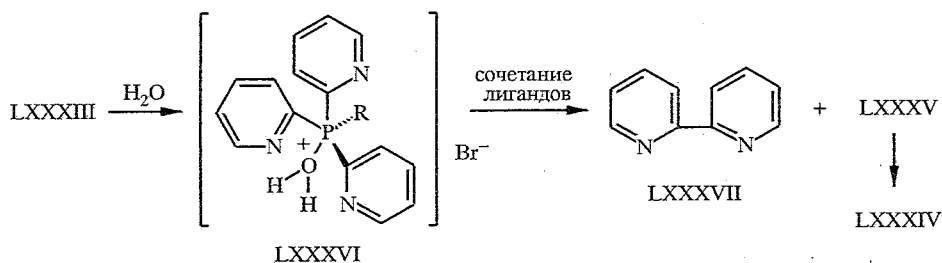
В дальнейшем процесс был распространен на фосфониевые соли и фосфоксиды, но при действии на них нуклеофилов в нейтральных или даже кислых средах [202]. Так, например, бромид бензилтри(2-пиридил)фосфония (LXXXIII, R = CH₂Ph) подвергается быстрому щелочному гидролизу при комнатной температуре, давая бензилди(2-пиридил)фосфиноксид (LXXXIV, R = CH₂Ph) и пиридин с хорошим выходом. Однако при растворении соли LXXXIII в воде (20 °C) происходит сочетание лигандов, т. е. образование 2,2'-бипиридила и бензил(2-пиридил)фосфиноксида LXXXV, кроме оксида LXXXIV и пиридина. Реакция ускоряется разбавленной соляной кислотой, приводя преимущественно к продуктам сочетания лигандов (табл. 45).



Реакции фосфониевой соли LXXXIII
с водой и метанолом в различных условиях

X	Условия реакции	Выход, %		X	Условия реакции	Выход, %	
		2,2'-бипиридин	пиридин			2,2'-бипиридин	пиридин
H	H ₂ O, 60 °C, 2,5 ч	47	64	4-Me	H ₂ O, 60 °C, 2,5 ч	42	31
	H ₂ O/HCl, 20 °C, 30 мин	64	17		H ₂ O/HCl, 20 °C, 30 мин	73	68
	H ₂ O/HCl, кипячение, 10 ч	73	80	6-Me	H ₂ O, 60 °C, 2,5 ч	39	64
	MeOH, 20 °C, 72 ч	26	20		H ₂ O/HCl, 20 °C, 30 мин	73	20
				H ₂ O/HCl, ки- пячение, 10 ч	87	68	

Пентакоординационный интермедиат LXXXVI образуется при нуклеофильной атаке водой атома фосфора. В этом интермедиате экваториальная 2-пиридилная группа должна сочетаться с аксиальной 2-пиридилной группой, чтобы получился бипиридил.

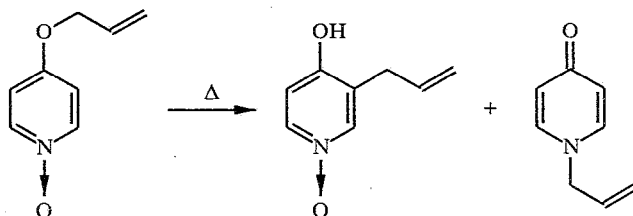


В данной реакции не наблюдалось сочетания 2-пиридилной и бензильной групп для соли LXXXIII ($R = \text{CH}_2\text{Ph}$), так как в водных средах эта группа не может занять аксиальное положение.

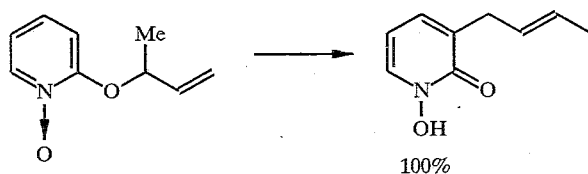
Обращает на себя внимание сходство механизмов внутримолекулярного сочетания лигандов в изостерных серу- и фосфорсодержащих молекулах.

6. ПОЛУЧЕНИЕ АЛЛИЛПИРИДИНОВ ИЗ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ

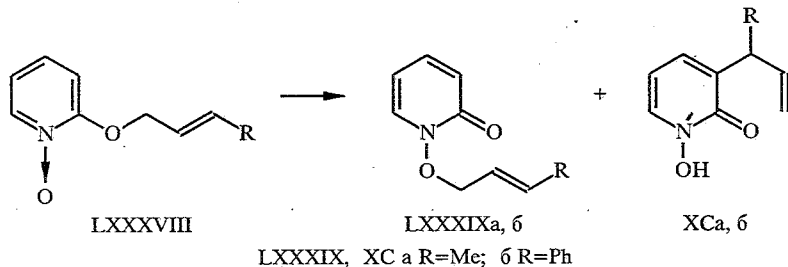
Сигматропные перегруппировки N-оксидов 4- и 2-аллилоксипиридинов позволяют вводить аллильный заместитель в положение 3 пиридинового ядра [203, 204]. Так, нагревание в вакууме N-оксида 4-аллилоксипиридина приводит к N-оксиду 4-окси-3-аллилпиридина в смеси с N-аллилпиридоном-4.



При термической перегруппировке (100 °C) N-оксида 2-(2-бутен-3-ил-окси)пиридина в тетрахлорэтилене, ДМФА или воде региоселективно и с высоким выходом образуется продукт 3,3-сигматропного сдвига — 1-гидрокси-3-(бутен-2-ил)пиридон-2 [204].



Перегрупировка изомерного N-оксида 2-[(2E)-3-бутен-2-илокси]пиридина в противоположность этому дает продукты 1,4- и 3,3-сигматропных перегрупировок LXXXIX и XC соответственно; аналогично ведет себя и его фенильный аналог (табл. 46).

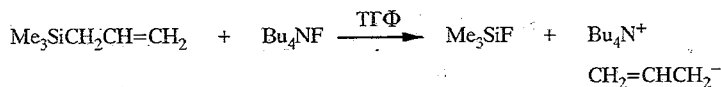


Т а б л и ц а 46

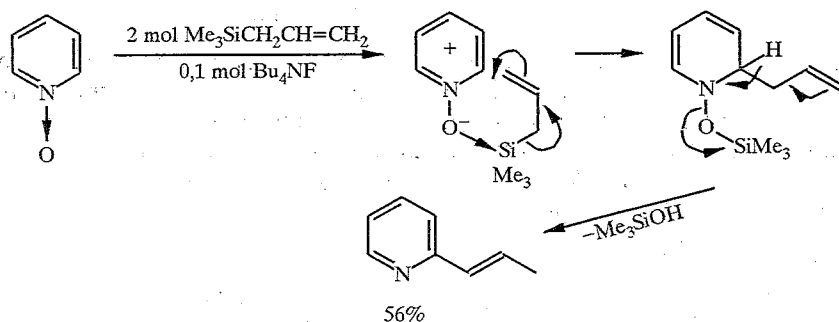
Перегрупировка 2[(2E)-3R-аллилокси]пиридинов

Растворитель	Состав реакционной смеси, %			
	R = Me		R = Ph	
	LXXXIXa	XC	LXXXIXб	XC
Тетрахлорэтилен	29	0	98	2
Диглим	51	32	91	9
ДМФА	34	19	82	18
H ₂ O	24	76	—	—
Без растворителя	—	—	100	0

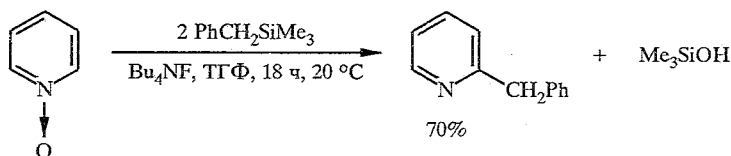
N-Оксид пиридина легко алкилируется при действии аллил- или бензилтриметилсилана и иона фтора [205]. Так как аллилтриметилсилан образует при обработке Bu₄NF жесткий триметилсилилфторид и тетрабутил-аммонийную соль с мягким аллильным анионом,



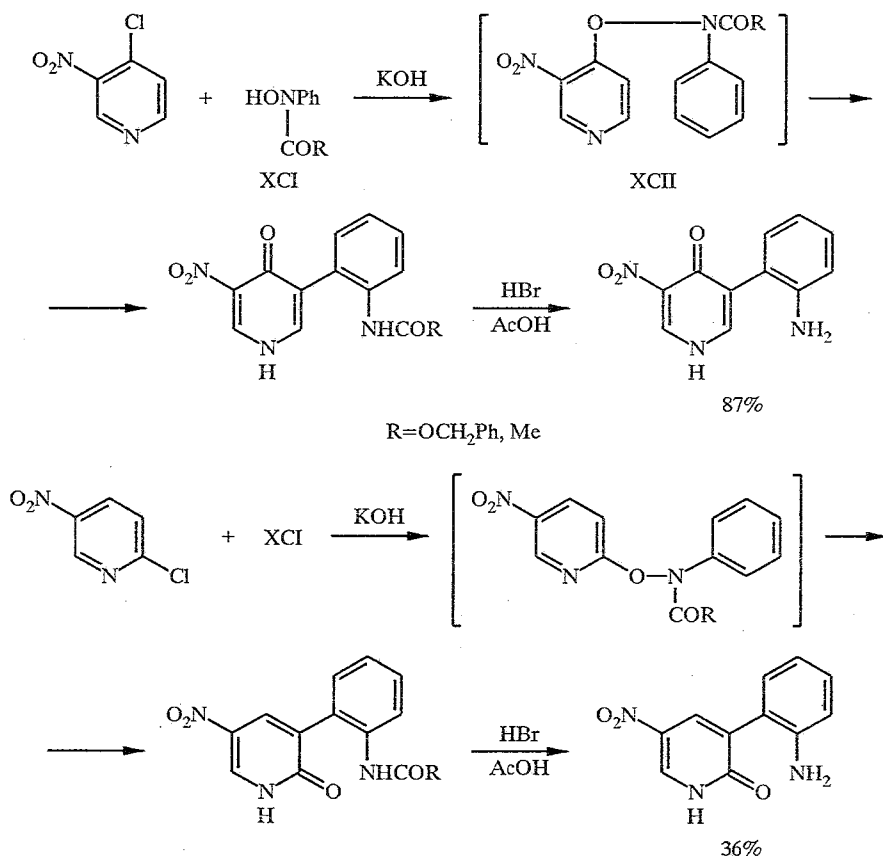
то авторы вводили в реакцию с N-оксидом пиридина два эквивалента аллилтриметилсилана в присутствии 0,1 эквивалента Bu₄NF.



Аналогично происходит бензилирование.

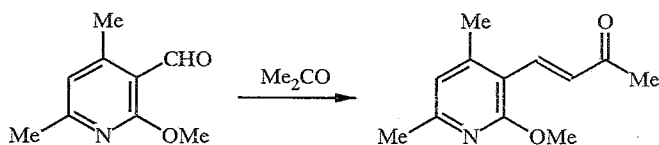


Необычный перегруппировочный процесс иного плана, также использующий кислородные производные пиридина, позволяет арилировать β -положение ядра [206]. Так, реакции 4-хлор-3-нитро- и 2-хлор-5-нитропиридинов с бензил-N-гидрокси-N-фенилкарбаматом (XCI) приводят к введению в пиридин 2-аминофенильной группы. По-видимому, процесс идет через перегруппировку образующегося интермедиата типа XCII, аналогичную бензидиновой:

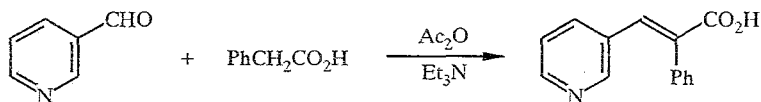


7. СИНТЕЗЫ АЛКЕНИЛ- И АЛКИНИЛПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

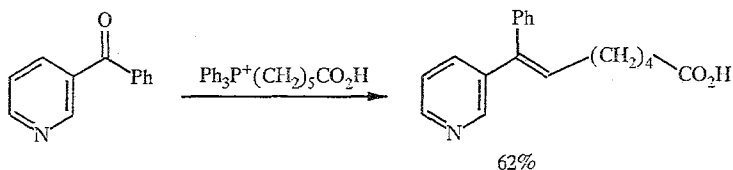
Наряду с прямым введением непредельных заместителей в пиридиновое кольцо возможен и другой подход к получению винил- и этинилпиридинов, в основе которого лежит использование имеющихся в пиридиновом ядре карбонильных заместителей. Так, например, по типу обычной кротоновой конденсации получают α,β -непредельный кетон из 4,6-диметил-2-метокси-3-пиридинальдегида и ацетона [207].



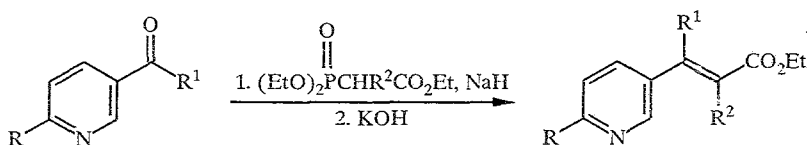
Аналогичная конденсация идет и с фенилуксусной кислотой в уксусном ангидриде в присутствии триэтиламина [208].



Традиционным является и применение реакции Виттига. При взаимодействии 3-бензоилпиридина с $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{HBr}^-$ образуется смесь *E*- и *Z*-неспредельных пиридинов (1 : 1), которая легко изомеризуется в водной HBr , давая чистый *E*-изомер [209].

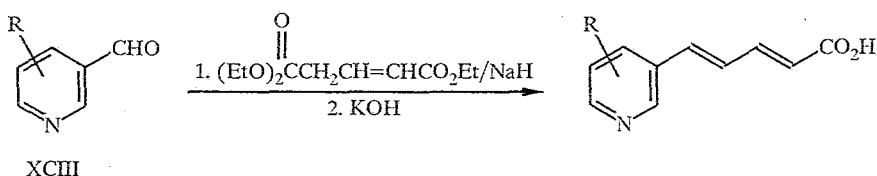


Использование 3-ацетилпиридина и пиридин-3-альдегида в этом процессе привело к получению серии 3-пиридилакриловых кислот [208].

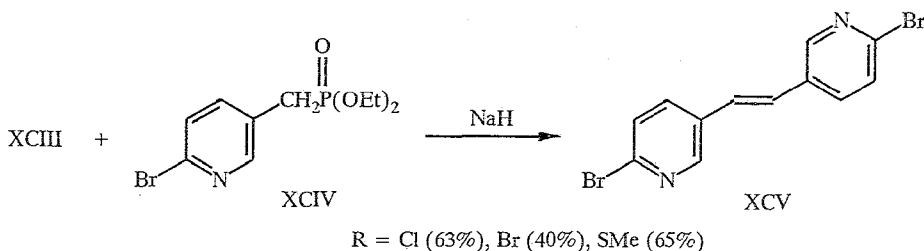


$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (23%), $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (74%), $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (23%), $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Pr}$ (33%), $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (31%), $\text{R} = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (21%)

Аналогично по реакции Виттига в молекулу пиридина вводят дисен [208]:

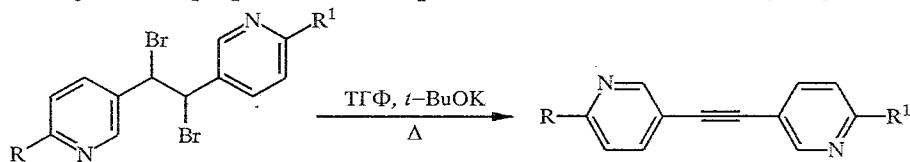


Взаимодействие пиридинкарбальдегида XCIII с пиридинфосфорильными эфирами XCIV по реакции Вадсворта—Эммонса [210] в диоксане в присутствии гидрида натрия приводит к получению дипиридилэтиленов XCV [211].



Модифицированная реакция Хорнера—Эммонса [212] позволяет превратить 4-пиридинкарбальдегид в 4-пиридилфенилацетилен по следующей схеме [213]:

Пиридилэтилены по обычной схеме бромирование—дегидробромирование могут быть превращены в дипиридилацетилены (табл. 47) [211].

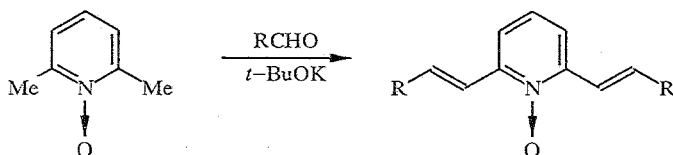


Т а б л и ц а 47

Дегидробромирование дибромдипиридилэтанов

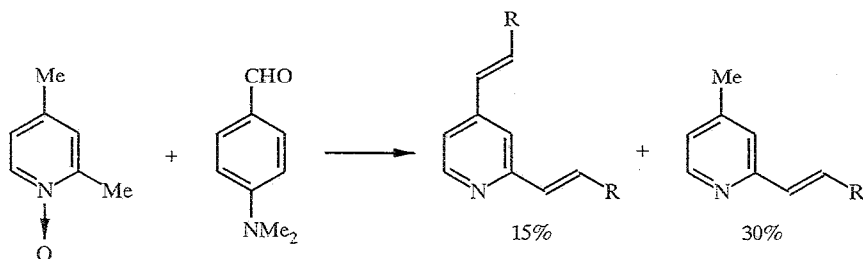
R	R ¹	Выход, %	
		дибромид	дипиридилацетилен
Br	Br	60	40
Br	Cl	63	53
OMe	OMe	60	70
Me	Me	80	50

Альтернативной возможностью применения конденсационных процессов для модификации заместителей в пиридиновом ядре является использование пиридинов в качестве не карбонильной, а метиленовой компоненты. Подобные конденсации СН-кислотных алкильных заместителей активированных пиридинов хорошо известны, поэтому мы приведем здесь лишь один из примеров, связанный с конденсацией N-оксидов лутидинов с ароматическими гетероциклическими альдегидами в присутствии *трет*-бутилата калия [215]. Для N-оксида 2,6-лутидина получены продукты конденсации по обоим метильным группам.



R = 4-MeOC₆H₄ (23%), 4-Me₂NC₆H₄ (89%), 2-тиенил (19%), 3-тиенил (26%)

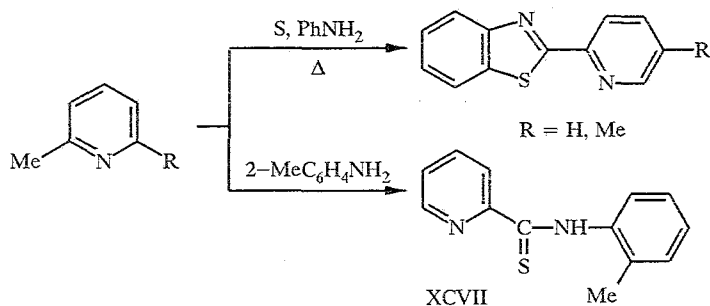
При реакции с 3,4-диметилендиоксибензальдегидом выделяют продукты как моно- (17%), так и дзамещения (17%). Конденсация N-оксида 2,4-лутидина с *n*-диметиламинобензальдегидом приводит к смеси продуктов конденсации по обоим метильным группам даже при использовании одного эквивалента альдегида.



К аналогичным смесям приводит использование пиридин- и тиофенальдегидов в уксусном ангидриде в присутствии ацетата калия и катализе йодом.

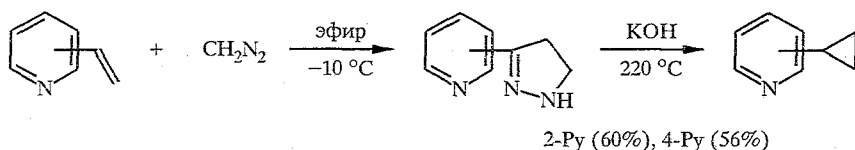
8. СИНТЕЗЫ ГЕТАРИЛПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ АЛКИЛ-, АЛКЕНИЛ- И АЛКИНИЛПРОИЗВОДНЫХ

Как было показано, гетарильный заместитель может быть введен непосредственно в пиридиновое ядро с помощью разнообразных реакций кросс-сочетания. Другой подход к синтезу гетарилпиридинов — построение гетероциклического ядра на основе имеющихся в пиридине заместителей. Так, окислительная конденсация α -метилпиридинов в присутствии серы и анилина позволила синтезировать 2-(2-бензотиазолил)пиридины [216].

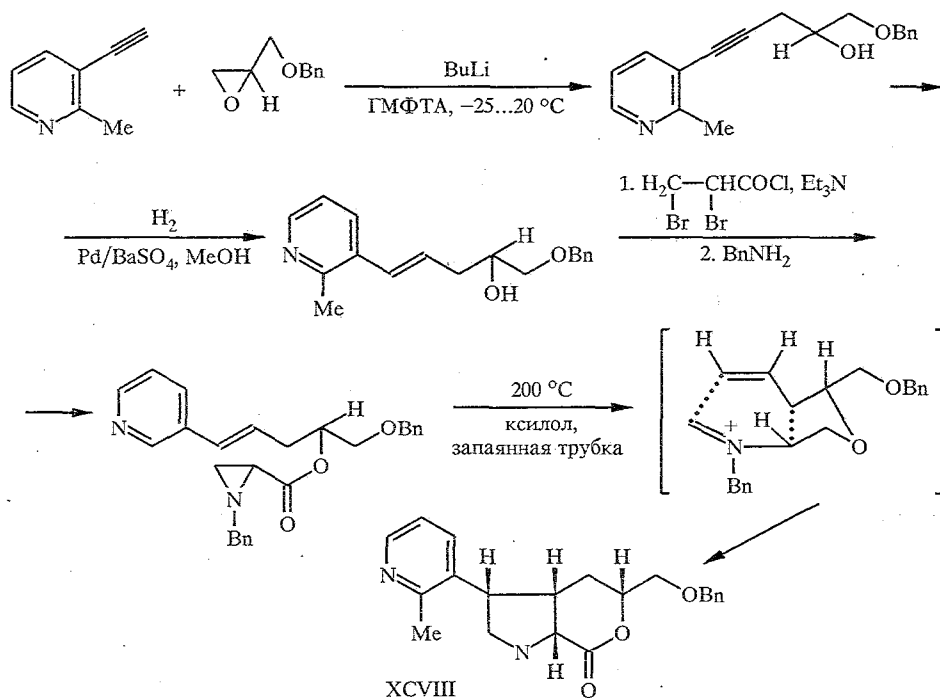


При использовании *o*-толуидина удалось выделить тиаомиды XCVII, которые, по-видимому, служат интермедиатами этого процесса.

Циклоприсоединение диазометана к 2- и 4-винилпиридинам — путь получения 3-пирозолинилпиридинов, которые затем могут быть превращены в 2- и 4-циклопропилпиридины [217].

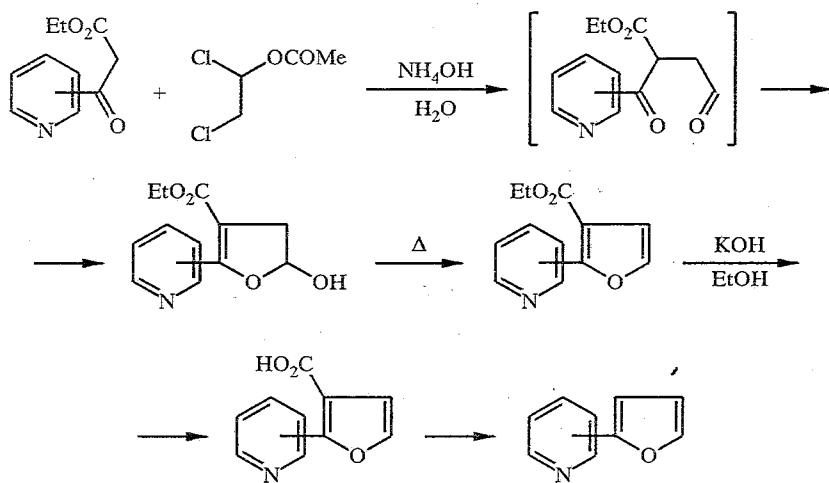


Пиридинсодержащий нейротоксин — акролилиновая кислота В — был синтезирован энантиоселективным путем с использованием на ключевой стадии 2-метил-3-этинилпиридина по следующей схеме [218]:



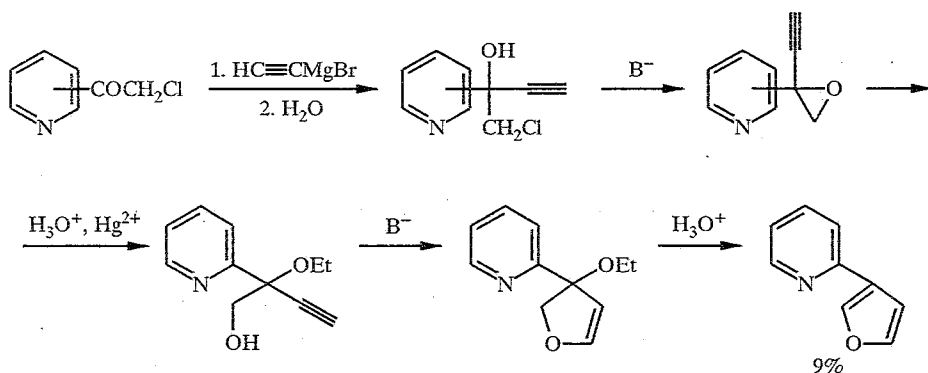
Соединение XCVIII получено, по данным спектров ПМР, в виде одного *цис*-изомера.

Известный метод синтеза фуранов по Фейсту—Бенари на основе пиридинсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений приводит к получению изомерных 2-фурилпиридинов с высокими выходами [219].

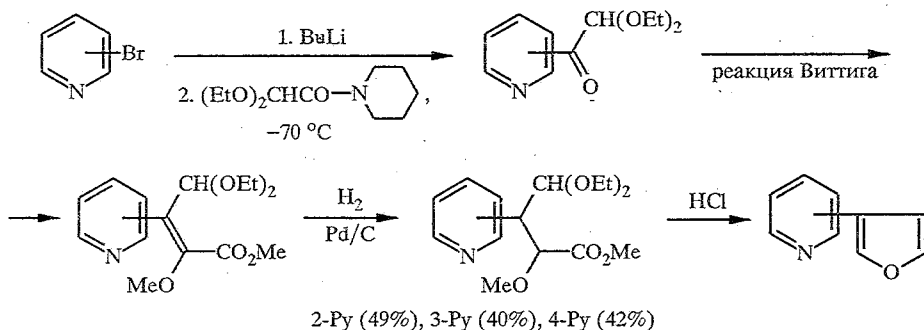


2-Py (80%), 3-Py (86%), 4-Py (88%)

Попытки синтеза 3-фурилпиридинов на основе хлорацетилпиридинов привели к низким выходам целевых соединений:



Это побудило авторов предложить более результативный синтетический маршрут:



2-Py (49%), 3-Py (40%), 4-Py (42%)

Таким образом, рассмотренный в обзоре литературный материал наглядно демонстрирует все разнообразие существующих методов функционализации пиридинового ядра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sebedio J. L., Sorba J., Fossey J., Lefort D. // Tetrahedron. — 1981. — Vol. 37. — P. 2829.
2. Nakabayashi T., Horii T., Kawamura S., Abe Y. // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1981. — Vol. 54. — P. 2535.
3. Arnaud R., Court J., Boneer J. M., Fossey J. // Nuovo Chim. — 1980. — Vol. 4. — P. 299; C. A. — 1980. — Vol. 93. — 238473.
4. Minisci F., Vismara E., Fontana F., Morini G., Serravalle M., Giordano C. // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 4411.
5. Castaldi G., Minisci F., Tortelli V., Vismara E. // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 3897.
6. Minisci F., Vismara E., Fontana F. // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54. — P. 5224.
7. Murphy J. A., Sherburn M. S. // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 1625.
8. Tanaka F. S., Wien R. G., Hoffer B. L. // Synth. Commun. — 1983. — Vol. 13. — P. 951.
9. Зорин В. В., Зелеченко С. С., Злотский С. С., Рахманкулов Д. Л. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 193.
10. Tiecco M. // NATO ASI Ser., Ser. C. — 1986. — Vol. 189. — P. 435.
11. Citterio A., Minisci F., Franchi V. // J. Org. Chem. — 1980. — Vol. 45. — P. 4752.
12. Wang Cheng-Hsia, Hwang Fang-Yu, Hrong Jhi-Ming // Heterocycles. — 1979. — Vol. 12. — P. 1191.
13. Wang Cheng-Hsia, Hrong Jhi-Ming, Hwang Fang-Yu, // Bull. Inst. Chem. Acad. Sin. — 1979. — Vol. 26. — P. 67; C. A. — 1980. — Vol. 92. — 94192.
14. Jacobsen N., Sharma S. C., Torssell K. // Acta. Chem. Scand., Ser. B. — 1979. — Vol. B33. — P. 499.
15. Lui B., Gu L. // Huarhong Schifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban. — 1989. — Vol. 23. — P. 51.; C. A. — 1990. — Vol. 112. — 158013.
16. Minisci F., Vismara E., Morini G., Fontana F., Levi S., Serravalle M., Giordano C. // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 476.
17. Russell G. A., Rajaratnam R., Wang L., Bing Zhi Shi, Byong Hyu Kim, Ching Fa Yao // J. Amer. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115. — P. 10596.
18. Russell G. A. // Prep. Amer. Chem. Soc. Div. Pet. Chem. — 1984. — Vol. 29. — P. 338.
19. Russell G. A., Guo D., Khanna R. K. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 3423.
20. Minisci F., Bernadi R., Bertini F., Galli R., Perchinomme M. // Tetrahedron. — 1971. — Vol. 27. — P. 3575.
21. Антонова В. В., Беспалов К. П., Уставицков Б. Ф., Промоненков В. К. // ДАН. — 1979. — Т. 249. — С. 1402.
22. Беспалов К. П., Антонова В. В., Промоненков В. К., Уставицков Б. Ф. // Основы орг. синт. и нефтехим. — 1980. — № 13. — С. 58.
23. Шкурко О. П., Барам С. Г., Мамаев В. П. // ХГС. — 1983. — № 1. — С. 66.
24. Riggo G., Hopff W., Hofmann A., Waser P. // Helv. Chim. Acta. — 1983. — Bd 66. — S. 1039.
25. Leclerc G., Marciniak G., Decker N., Schwartz J. // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29. — P. 2427.
26. Pat. 2496464 Fr. / Leshner George Yohe Sterling Drug Inc. // C. A. — 1983. — Vol. 98. — 16581.
27. Диденко С. И., Акименко Л. В. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23. — С. 1573.
28. Nishikawa Y., Shindo T., Ishii K., Nakamura H., Kon T., Uno H. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 583.
29. Koch V., Schnatterer S. // Synthesis. — 1990. — N 6. — P. 499.
30. Saeki S., Kondo S., Hayashi T., Hamana M. // Chem. Pharm. Bull. — 1984. — Vol. 32. — P. 1780.
31. Luhder K., Fullbier H. // Z. Chem. — 1988. — Bd 28. — S. 402.
32. Риковец В. Е., Сараева В. В. // Вестн. МГУ, Сер. 2, Хим. — 1984. — Т. 25. — С. 378.
33. Gillard R. D., Hall D. P. J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1988. — N 17. — P. 1163.
34. Munavalli S., Gratzel M. // Chem. Ind. (London). — 1987. — N 20. — P. 722.
35. Lomak J. F., Diel B. N., Marks T. J. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. — 1985. — Vol. 121. — P. 145.
36. Crank G., Gately G. E., Makin M. I. H. // Austr. J. Chem. — 1984. — Vol. 37. — P. 2499.
37. Tezuka I., Iwaki M. // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 3109.
38. Hasebe M., Tsuchiga T. // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 3239.
39. Hasebe M., Kogawa K., Tsuchiga T. // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 3887.
40. Kashiwagi H., Enomoto S. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 1.
41. Kamiyama T., Enomoto S., Inoue M. // Yakugaku Zasshi. — 1981. — Vol. 101. — P. 20; C. A. — 1981. — Vol. 95. — 24986.
42. Kashiwagi H., Enomoto S. // Nippon Kagaku Kaishi. — 1980. — N 4. — P. 551; C. A. — 1980. — Vol. 93. — 132337.
43. Kashiwagi H., Enomoto S. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 404.
44. Kashiwagi H., Fujiki Y., Enomoto S. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 2575.

45. *Kashiwagi H., Enomoto S.* // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 2213.
46. *Никишин Г. И., Сокова Л. Л., Капустина Н. И.* // ДАН. — 1992. — Т. 326. — С. 460.
47. *Простаков Н. С., Саха Сиба Рани, Михайлова Н. М., Сергеева Н. Д.* // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 645.
48. *Klemm L. H., Burel W., Pirtzer D.* // J. Heterocycl. Chem. — 1992. — Vol. 29. — P. 1673.
49. Pat. 63275564 Jpn / *Shionozaki Y., Yamada S.* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 183672.
50. Pat. 63174973 Jpn / *Shionozaki Y., Mukai H.* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 31862.
51. Pat. 63280064 Jpn / *Shionozaki Y., Yamada S.* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 223266.
52. *Richey H. G. Jr., King B. A.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1982. — Vol. 104. — P. 4672.
53. *Richey H. G. Jr., Farkas J. Jr.* // Organometallics. — 1990. — Vol. 9. — P. 1778.
54. *Klopman P.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1968. — Vol. 90. — P. 223.
55. *Katritzky A. R., Jen-Luan Chen, Dieter K. W., Charles M. M.* // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 2481.
56. *Ho T. L.* // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41. — P. 1.
57. *Damji S. W., Fyfe C. A.* // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 1757.
58. *Damji S. W., Fyfe C. A., Smith D., Sharm F. J.* // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 1761.
59. *Comis D. L., Mantlo N. B.* // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 4410.
60. *Comis D. L., Abdullah A. H., Mantlo N. B.* // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 4867.
61. *Comis D. L., Stroud E. D., Herrick J. J.* // Heterocycles. — 1984. — Vol. 22. — P. 151.
62. *Comis D. L., Mantlo N. B.* // J. Heterocycl. Chem. — 1983. — Vol. 20. — P. 1239.
63. *Comis D. L., Mantlo N. B.* // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 759.
64. *Comis D. L., Abdullah A. H.* // J. Org. Chem. — 1982. — Vol. 47. — P. 4315.
65. *Akiba K., Iseki Y., Wada M.* // Tetrah. Lett. — 1982. — Vol. 23. — P. 3935.
66. *Akiba K., Iseki Y., Wada M.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1984. — Vol. 57. — P. 1994.
67. *Comis D. L., Smith R. K., Stroud E. D.* // Heterocycles. — 1984. — Vol. 22. — P. 339.
68. *Comis D. L., Stroud E. D.* // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 3199.
69. *Comis D. L.* // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 2807.
70. *Fang W.-P., Shien P., Shiao M.-J.* // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 1585.
71. *Shiao M.-J., Shien P., Lai J.-S.* // Synth. Commun. — 1988. — Vol. 18. — P. 1397.
72. *Shiao M.-J., Tarng K. Y., Shyu L. M.* // J. Chin. Chem. Soc. (Taipei). — 1989. — Vol. 36. — P. 609; C. A. — 1990. — Vol. 112. — 198082.
73. *Shiao M.-J., Tarng K. Y.* // Heterocycles. — 1990. — Vol. 31. — P. 637.
74. *Shiao M.-J., Shin L.-H., Chia W. L., Chau T. Y.* // Heterocycles. — 1991. — Vol. 32. — P. 2111.
75. *Yamaguchi R., Nakazono Yu., Kawanisi M.* // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 1801.
76. *Nakazono Yu., Yamaguchi R., Kawanisi M.* // Chem. Lett. — 1984. — N 7. — P. 1129.
77. *Webb T. R.* // Tetrah. Lett. — 1985. — Vol. 26. — P. 3191.
78. *Al-Arnaout A., Courtois G., Miginiac L.* // J. Organomet. Chem. — 1987. — Vol. 333. — P. 139.
79. *Comis D. L., O'Connor S.* // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 1843.
80. *Akiba K., Iseki Yu., Wada M.* // Tetrah. Lett. — 1982. — Vol. 23. — P. 429.
81. *Yamaguchi R., Moriyasu M., Yoshioka M., Kawanisi M.* // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 287.
82. *Yamaguchi R., Moriyasu M., Kawanisi M.* // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 211.
83. *Akiba K., Matsuoka H., Wada M.* // Tetrah. Lett. — 1981. — Vol. 22. — P. 4093.
84. *Comis D. L., Broun J. D.* // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 3297.
85. *Akiba K., Nishihara Y., Wada M.* // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 5269.
86. *Wada M., Nishihara Y., Akiba K.* // Tetrah. Lett. — 1985. — Vol. 26. — P. 3267.
87. *Urbanski J., Wrobel L.* // Pol. J. Chem. — 1983. — Vol. 57. — P. 829.
88. Pat. 4415578 US / *Leshner G. Y., Singh B.* // C. A. — 1984. — Vol. 100. — P. 85597.
89. *Ступникова Т. В., Петренко В. В.* // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 556.
90. *Bennasar M.-L., Lavilla R., Alvarez M., Bosch J.* // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 789.
91. *Alvarez M., Lavilla R., Bosch J.* // Heterocycles. — 1989. — Vol. 29. — P. 237.
92. *Terashima M., Seki K., Yoshida Ch., Ohkura K., Kanaoka Y.* // Chem. Pharm. Bull. — 1985. — Vol. 33. — P. 1009.
93. *Seki K., Ohkura K., Terashima M., Kanaoka Y.* // Heterocycles. — 1984. — Vol. 22. — P. 2347.
94. *Ohkura K., Terashima M., Kanaoka Y.* // Chem. Pharm. Bull. — 1988. — Vol. 36. — P. 904.
95. *Seki K., Ohkura K., Terashima M., Kanaoka Y.* // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 799.
96. *Bernardi R., Caronna T., Coggiola D., Morrocchi S.* // Nato ASI Ser., Ser. C. — 1989. — P. 260.
97. *Fanta P. E.* // Synthesis. — 1974. — N 1. — P. 9.
98. *Becalski A., Kaczmarek L., Nantka-Namirsky P.* // Bull. Pol. Acad. Sci., Chem. — 1984. — Vol. 32. — P. 105.
99. *Osborn A. G., Class K. J., Staley M. L.* // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 3567.
100. *Newkome G. R., Puckett W. E., Kiefer G. E., Gupta V. K., Xia Y., Coreil M., Hackney M. A.* // J. Org. Chem. — 1982. — Vol. 47. — P. 4116.
101. *Torii S., Tanaka H., Moriski K.* // Tetrah. Lett. — 1985. — Vol. 26. — P. 1655.
102. *Rode T., Breitmaier E.* // Synthesis. — 1987. — N 6. — P. 574.

103. *Iyoda M., Otsuka H., Sato K., Nisato N., Oda M.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1990. — Vol. 63. — P. 80.
104. *Tiecco M., Testaferri L., Tingoli M., Chianelli D., Montanucci M.* // Synthesis. — 1984. — N 9. — P. 736.
105. *Tiecco M., Tingoli M., Testaferri L., Chianelli D., Wenkert E.* // Tetrahedron. — 1986. — Vol. 42. — P. 1475.
106. *Naumann C., Langhals H.* // Synthesis. — 1990. — N 4. — P. 279.
107. *Colon I., Kelsey D. R.* // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 2627.
108. *Bolin G., Ewald M., Zehnder M., Neuburger M. A.* // Chem. Ber. — 1992. — Bd 125. — S. 453.
109. *Vanderesse R., Lourak M., Fort Y., Cubere P.* // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 5483.
110. *Pini D., Lazzaroni R., Bertozzi S., Salvadori P.* // Gazz. chim. It. — 1983. — Vol. 113. — P. 227.
111. *Shibuya K., Shigyo H., Ohta T.* // Heterocycles. — 1990. — Vol. 30. — P. 427.
112. *Swindell Ch. S., Duffy R. H.* // Heterocycles. — 1986. — Vol. 24. — P. 3373.
113. *Kottitzsch G., Szeimiens G.* // Chem. Ber. — 1990. — Bd 123. — S. 1495.
114. *Tamao K., Kodama S., Nakasima I., Kimada M.* // Tetrahedron. — 1982. — Vol. 38. — P. 3347.
115. *Minato A., Tamao K., Hayashi T., Suzuki K., Kumada M.* // Tetrah. Lett. — 1981. — Vol. 22. — P. 5319.
116. *Consiglio G., Morandini F., Piccolo O.* // Tetrahedron. — 1983. — Vol. 39. — P. 2699.
117. *Wenker E., Hanna J. M. Jr., Leftin M. H., Michelotti E. L., Potts K. T., Usifer D.* // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 1125.
118. *Kauffmann T., Mitschker A., Woltermann A.* // Chem. Ber. — 1983. — Bd 116. — S. 992.
119. *Minato A., Suzuki K., Tamao K., Kumada M.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1984. — N 8. — P. 511.
120. *Gillet J. P., Sauvetre R., Normant J. F.* // Tetrah. Lett. — 1985. — Vol. 26. — P. 3999.
121. *Negishi E., Takahashi T., King A.* // Org. Synth. — 1988. — Vol. 66. — P. 67.
122. *Bell A. S., Roberts D. A., Ruddock K. S.* // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 5013.
123. *Negishi E., Luo F. T., Frisbee R., Matsushita H.* // Heterocycles. — 1982. — Vol. 18. — P. 117.
124. *Sakamoto T., Nashimura S., Kondo Y., Yamanaka H.* // Synthesis. — 1988. — N 6. — P. 485.
125. *Pat. 5982364 Ipn / Ono Pharmaceutical Co Ltd.* // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 171105.
126. *Arcadi A., Burini A., Cacchi S., Delmastro M., Marinelli F., Pietroni B.* // Synlett. — 1990. — N 1. — P. 47.
127. *Бумагин Н. А., Калиновский И. О., Белецкая И. П.* // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1467.
128. *Butagin N. A., More P. G., Beletskaya I. P.* // J. Organomet. Chem. — 1989. — Vol. 364. — P. 231.
129. *Dondoni A., Fantin G., Fogagnolo M., Medici A., Pedrini P.* // Synthesis. — 1987. — N 8. — P. 693.
130. *Alvarez A., Guzman A., Ruiz A., Velarde E., Muchowski J. M.* // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 1653.
131. *Iyoda M., Kuwatani J., Ueno N., Oda M.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1992. — N 2. — P. 158.
132. *Gronowitz S., Messmer A., Timari G.* // J. Heterocycl. Chem. — 1992. — Vol. 29. — P. 1049.
133. *Parrain J.-L., Duchene A., Quintard J.-P.* // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 1857.
134. *Alves T., deOliveira A. B., Sniecus V.* // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 2135.
135. *Gronowitz S.* // J. Heterocycl. Chem. — 1994. — Vol. 31. — P. 641.
136. *Yamamoto Y., Azuma Y., Mitoh H.* // Synthesis. — 1986. — N 7. — P. 564.
137. *Kondo Y., Uchiyama D., Sakamoto T., Yamataka H.* // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 4249.
138. *Sandosham J., Undheim K.* // Act. Chem. Scand. — 1989. — Vol. 43. — P. 684.
139. *Sakamoto T., Sato C., Kondo Y., Yamanaka H.* // Heterocycles. — 1992. — Vol. 34. — P. 2379.
140. *Sakamoto T., Kondo Y., Yashuhara A., Yamanaka H.* // Heterocycles. — 1990. — Vol. 31. — P. 219.
141. *Sakamoto T., Kondo Y., Yashuhara A., Yamanaka H.* // Tetrah. Lett. — 1991. — Vol. 47. — P. 1877.
142. *Бумагин Н. А., Андрюхова Н. П., Белецкая И. П.* // ДАН. — 1989. — Т. 307. — С. 375.
143. *Tompson W. J., Guadino J.* // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 5237.
144. *Sato M.* // Chem. Lett. — 1989. — N 8. — P. 1405.
145. *Beletskaya I.P.* // New aspects of Organic Chemistry. II. / Eds. Z. Yoshida, Y. Ohshira, Tokyo-Kodansha, 1992. — P. 31.
146. *Ali N. M., McKillop A., Mitchell M. B., Rebelco R. A., Wallbank P. J.* // Tetrahedron. — 1992. — Vol. 48. — P. 8117.
147. *Gronowitz S., Lavitz K.* // Chem. Scr. — 1989. — Vol. 24. — P. 5.
148. *Mitchell M. B., Wallbank P. J.* // Tetrah. Lett. — 1991. — Vol. 32. — P. 2273.

149. *Staveniuter J., Hamzink M., Hulst van der R., Zomer G., Westra G., Kriek E.* // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26. — P. 2711.
150. *Gronowits S., Peters D.* // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 30. — P. 645.
151. *Бумагин Н. А., Быков В. В., Гуардиола О. Э., Белецкая И. П.* // *Металлоорг. хим.* — 1991. — Т. 4. — С. 679.
152. *Ishikura M., Oda I., Terashima M.* // *Heterocycles*. — 1985. — Vol. 23. — P. 2375.
153. *Ishikura M., Oda I., Terashima M.* // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26. — P. 1603.
154. *Ishikura M., Terashima M.* // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1989. — N 2. — P. 135.
155. *Артамкина Г. А., Коваленко С. В., Белецкая И. П., Реутов О. А.* // *ЖОрХ.* — 1990. — Т. 26. — С. 225.
156. *Akita Y., Kanekawa H., Shiratori I., Kawasaki T., Ohta A.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 975.
157. *Heck R. F.* // *Palladium Reagents in organic Synthesis.*, London: Acad. Press, 1985.
158. *Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33. — P. 4764.
159. *Sakamoto T., Kondo Y., Kashiwagi Y.* // *Heterocycles*. — 1988. — Vol. 27. — P. 257.
160. *Бумагин Н. А., Сухомлинова Л. И., Толстая Т. П., Белецкая И. П.* // *ДАН.* — 1993. — Т. 332. — С. 455.
161. *Kondo S., Funakoshi K., Saeki S., Hamana M.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1986. — Vol. 34. — P. 7.
162. *Бумагин Н. А., Калиновский И. О., Пономарев А. В., Белецкая И. П.* // *ДАН.* — 1982. — Т. 265. — С. 1138.
163. *Sato N., Hayakama A., Takeuchi R.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27. — P. 503.
164. *Singh R., Just G.* // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54. — P. 4453.
165. *Pat. 4663334 US / Carson J. R.* // *C. A.* — 1987. — Vol. 107. — P. 77423.
166. *Takalo H., Kankare J.* // *Acta Chem. Scand., Ser. B.* — 1987. — Vol. B41. — P. 219.
167. *Pat. 880545 PCT / Morris J.* // *C. A.* — 1989. — Vol. 110. — P. 172989.
168. *Pat. 3046736 Ger. Offen / Roloff A., Farooq S.* // *C. A.* — 1982. — Vol. 96. — P. 35093.
169. *Fossatelli M., Kerk van der A. C. T. H. M., Vasilevsky S. F.* // *Tetrah. Lett.* — 1992. — Vol. 33. — P. 4229.
170. *Sakamoto T., Shiga F., Yashuhara A., Uchiyama D., Kondo Y., Yamanaka H.* // *Synthesis.* — 1992. — N 8. — P. 746.
171. *Карназа А. В., Максимова Ф. В., Юровская М. А.* // *ХГС.* — 1994. — № 10. — С. 1378.
172. *Sakamoto T., Shiraiva M., Kondo Y., Yamanaka H.* // *Synthesis.* — 1983. — N 4. — P. 312.
173. *Gibson K. Y., d'Alarcao M., Leonard N. Y.* // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50. — P. 2462.
174. *Ames D. E., Bull D., Takundwa C.* // *Synthesis.* — 1981. — N 4. — P. 364.
175. *Della Ciava L., Haim A.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 607.
176. *Luo F.-T., Wang R.-T.* // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 31. — P. 1543.
177. *Undheim K., Benneche T.* // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 30. — P. 1155.
178. *Yale H. L.* // *Pyridine and its Derivatives / Ed. R. A. Abramovich. Part II, New York, 1974.* — P. 489.
179. *Marsias F., Queguiner G.* // *Tetrahedron.* — 1983. — Vol. 39. — P. 2009.
180. *Turner J. A.* // *J. Org. Chem.* — 1983. — Vol. 48. — P. 3401.
181. *Epsztajn J., Bienick A., Brezezinski J. Z., Jozwiak Y.* // *Tetrah. Lett.* — 1983. — Vol. 24. — P. 4735.
182. *Epsztajn J., Bienick A., Plotka M. W.* // *J. Chem. Res. (S).* — 1986. — N 1. — P. 20.
183. *Epsztajn J., Bienick A., Plotka M. W., Suwald K.* // *Tetrahedron.* — 1989. — Vol. 45. — P. 7469.
184. *Mallet M., Queguiner G.* // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41. — P. 3433.
185. *Mallet M., Branger G., Marsias F., Queguiner G.* // *J. Organomet. Chem.* — 1990. — Vol. 382. — P. 319.
186. *Bell A. S., Roberts D. A., Ruddock K. S.* // *Synthesis.* — 1987. — N 9. — P. 843.
187. *Luo F.-T., Wong R.-T.* // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 31. — P. 2181.
188. *Malmberg H., Nilsson M.* // *Tetrahedron.* — 1982. — Vol. 38. — P. 1509.
189. *Malberg H., Nilsson M.* // *Tetrahedron.* — 1986. — Vol. 42. — P. 3881.
190. *Hallnemo G., Hallberg H., Nilsson M., Urso F.* // *Chem. Scr.* — 1987. — Vol. 27. — P. 519.
191. *Громов М. Г.* // *ЖОХ.* — 1992. — Т. 62. — С. 1419.
192. *Terashima M., Kakimi H., Ishikura M., Kamata K.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983. — Vol. 31. — P. 4573.
193. *Ishikura M., Kamada M., Oda I., Terashima M.* // *Heterocycles*. — 1985. — Vol. 23. — P. 117.
194. *Ota T., Terashima M.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 377.
195. *Ishikura M., Mano T., Terashima M.* // *Heterocycles*. — 1984. — Vol. 22. — P. 2471.
196. *Ishikura M., Kamada M., Terashima M.* // *Synthesis.* — 1984. — N 11. — P. 936.
197. *Oae S., Kawai T., Furukawa N.* // *Tetrah. Lett.* — 1984. — Vol. 25. — P. 69.
198. *Kawai T., Furukawa N., Oae S.* // *Tetrah. Lett.* — 1984. — Vol. 25. — P. 2549.

199. Pat. 60188370 Jpn / Furukawa N., Kawai T., Daikyo S. // C. A. — 1986. — Vol. 104. — 148743.
200. Newkome G. K., Haeger D. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1978. — Vol. 100. — P. 5567.
201. Uchida Yu., Onoue K., Tada N., Nagao F. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 567.
202. Uchida Yu., Kozawa H., Oae S. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 6365.
203. Zhou Chengdon, Hsu. Xiagong // Gaodeng Xuexiao Huahue Xuebao. — 1983. — Vol. 3. — P. 341 ; C. A. — 1983. — Vol. 98. — 53625.
204. Alker D., Mageswaran S., Ollis W. D., Shahriari-Zavareh H. // J. Chem. Soc. — 1990. — N 6. — P. 1631.
205. Vorbrueggen H., Krolkiewicz K. // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 889.
206. Sheradsky T., Nov E., Avramovici-Crisaru S. // J. Chem. Soc., Perkin Trans I. — 1979. — N 12. — P. 2902.
207. Pat. 104876 Eur. / Bird J., Conuway R. J., Freanquharson G. J., Watson K. D., Tucker P. J. // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 110737.
208. Nishikawa Y., Shindo T., Ishii K., Makamura H., Kon T., Uno H. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 583.
209. Pat. 98960 Eur. / Terao S., Nishikawa K. // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 156509.
210. Newkome G. R., Roper J. M., Robinson J. M. // J. Org. Chem. — 1980. — Vol. 45. — P. 4380.
211. Windscheif P.-M., Vogtle F. // Synthesis. — 1994. — N 1. — P. 87.
212. Zimmer H., Berez P. J., Maltenieks P. J., Moore M. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1965. — Vol. 87. — P. 2777.
213. Kondo K., Ohnishi N., Takemoto K., Yoshida H., Yoshida K. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 1622.
214. Castedo L., Gid M. M., Dominguez R., Seijas J. A., Villaverde M. G. // Heterocycles. — 1990. — Vol. 31. — P. 1271.
215. Silhankova A. // Collect. Czech. Commun. — 1989. — Vol. 54. — P. 1687.
216. Huang T. // Xiamen Daxue Xuebao, Ziran Kexueban. — 1988. — Vol. 27. — P. 661 ; C. A. — 1989. — Vol. 111. — 194655.
217. Al-Khaffaf S. J., Shanshal M. // J. Prakt. Chem. — 1983. — Bd 325. — S. 517.
218. Takano S., Tomita S., Iwabuchi Y. // Heterocycles. — 1989. — Vol. 29. — P. 1473.
219. Ribereau P., Queguiner G. // Can. J. Chem. — 1983. — Vol. 61. — P. 334.

Авторы выражают благодарность Российскому Фонду Фундаментальных исследований за финансирование исследований в области химии гетероароматических соединений (код проекта 93—03—4593).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 04.11.94