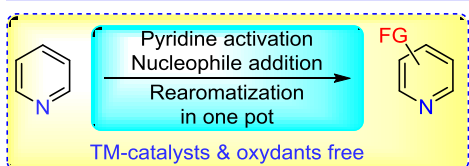


Новая методология одnoreакторной C–H-функционализации пиридинов без использования катализаторов на основе переходных металлов (микрообзор)

Дмитрий И. Бугаенко^{1*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119992, Россия; e-mail: bugaenko@org.chem.msu.ru

Поступило 10.08.2018
Принято 30.09.2018



В микрообзоре обсуждается одnoreакторная методология C–H-функционализации пиридинов, которая заключается в их предварительной *N*-активации в результате образования пиридиновых солей (или координации электрофильного центра по атому азота) и последующей C-функционализации цикла. В микрообзоре рассмотрены публикации 2013–2018 гг.

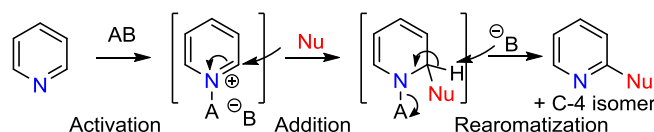
Введение

Традиционные подходы к синтезу производных пиридина, в том числе соединений, обладающих полезными свойствами,¹ основаны на катализируемых переходными металлами превращениях галогенпиридинов, реакциях пиридин-*N*-оксидов и пиридиновых солей.^{2a–h} Недостатки этих подходов связаны с их многостадийностью, необходимостью использовать замещенные производные пиридина, катализаторы²ⁱ и окислители.^{2j} Функционализация пиридинов с использованием радикальных процессов, интенсивно развиваемая в последние годы, хотя и лишена вышеупомянутых недостатков, зачастую не отличается региоселективностью.^{2k}

В микрообзоре рассмотрена альтернативная новая одnoreакторная методология прямой функционализации пиридина, включающая последовательные стадии

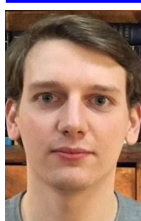
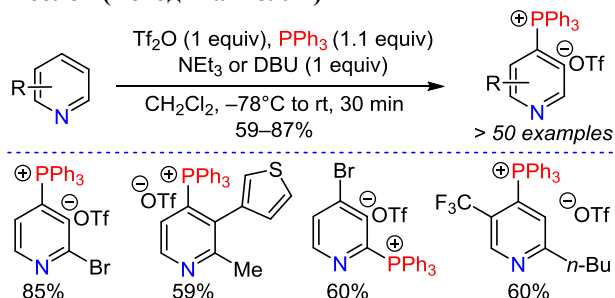
образования *N*-пиридиновых солей²ⁿ (или их аналогов), деароматизации пиридинового цикла при присоединении нуклеофилов и ароматизации, инициируемой основаниями. Отличительные особенности этой методологии заключаются в отсутствии необходимости выделения промежуточных дигидропиридинов,^{2o} использования окислителей и дорогостоящих и токсичных катализаторов на основе переходных металлов.

Common mechanism of direct one-pot pyridine functionalization



Активация Tf₂O: синтез (пиридил)трифенилфосфониевых солей (метод Макнэлли)

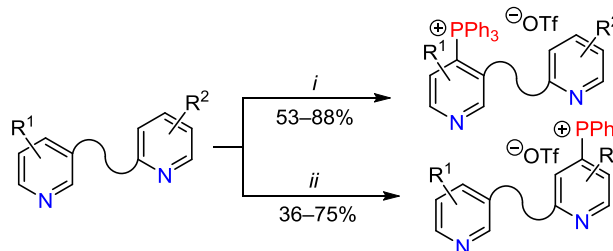
Вдохновившись ранними работами Андерса,³ Макнэлли разработал элегантную методологию синтеза и применения пиридилфосфониевых солей различного строения.⁴ Введение трифенилфосфониевого заместителя происходит исключительно в положение C-4, а при занятости этого положения, в положение C-2. Примечательно, что функционализация пиридинов с активированными атомами галогенов, проходит исключительно по связи C–H.



Дмитрий Иванович Бугаенко родился в 1993 г. в Соликамске Пермского края, Россия. В 2017 г. закончил химический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, выполнив дипломную работу, связанную с развитием новых методов синтеза четвертичных солей *N*-арил-DAVCO, в настоящее время работает над диссертацией. Его научные интересы связаны с развитием новых синтетических методов в химии гетероциклических соединений и созданием новых реагентов для биоконъюгации.

Активация Tf₂O: синтез (пиридил)трифенилфосфониевых солей (метод Макнэлли) (окончание)

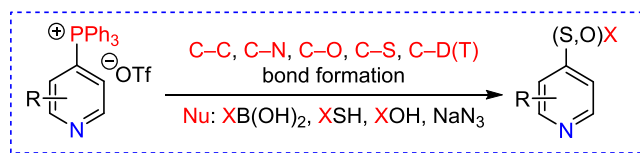
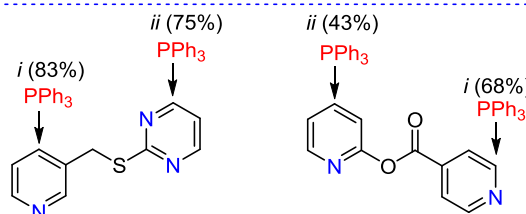
Для полиазиновых систем были разработаны условия, позволяющие селективно функционализировать один гетероциклический фрагмент,^{4a} которые были успешно применены для высокой хемо- и региоселективной функционализации лекарственных препаратов и других биологически активных соединения сложного строения. Различия в стерических и электронных факторах азиновых систем ответственны за селективность процесса, которая также может дополнительно контролироваться выбором основания.



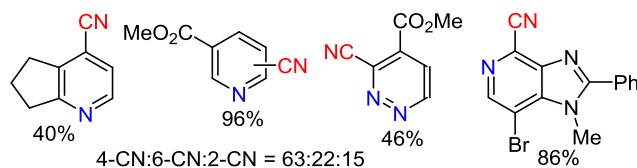
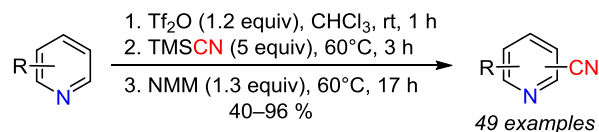
- i*: Tf₂O (1 equiv), PPh₃ (1.1 equiv), NEt₃ or DBU (1 equiv)
CH₂Cl₂, –78°C to rt
ii: 1. AcCl (1 equiv), AgOTf (1 equiv), 0°C to rt, 1 h;
2. Tf₂O (1 equiv), PPh₃ (1.1 equiv), DBU (1 equiv)
CH₂Cl₂ or EtOAc, –78°C to rt;
3. Pyridine (2 equiv), H₂O, rt, 30 min

R¹, R² = H, Me, Cl, Br, Ph

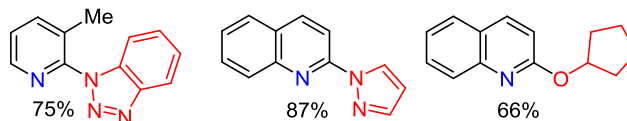
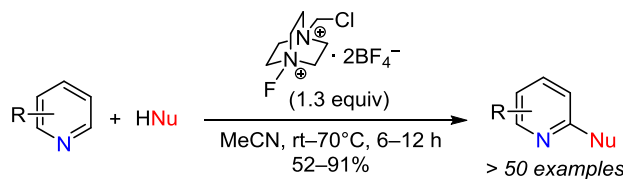
(Пиридил)трифенилфосфониевые соли, легко доступные в результате прямой функционализации пиридинов по методологии Макнэлли, имеют важное синтетическое значение для различных функционально замещенных по положению С-4 пиридинов, которые не могут быть получены другими методами прямой функционализации. Различные О-, S- и С-нуклеофилы^{4b,c,e} легко вступают в реакцию замещения PPh₃. Кроме того, эти соли позволяют селективно вводить в положение С-4 азотсодержащие функциональные группы^{4d} и дейтериевые или тритиевые метки,^{4f} что невозможно или крайне затруднительно при использовании других известных на сегодняшний день методов.

**Активация Tf₂O: синтез 2-цианопиридинов (метод Уиллиса–Диксона)**

Активация пиридинов трифторметансульфовым ангидридом в присутствии триметилсилилцианида и *N*-метилморфолина в качестве основания приводит к цианопиридинам.⁵ Хотя замещенные азины (пиридины, хинолины, изохинолины, пиримидины, пиразины, пиридазины) успешно вступают в реакцию, в случае использования несимметричных азинов, как правило, образуется смесь продуктов замещения. Методология также применима для успешной функционализации лекарственных препаратов и природных соединений.⁵

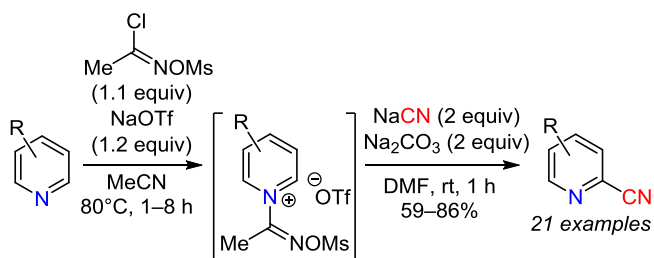
**Функционализация при активации Selectfluor[®]**

Активация пиридинов с применением Selectfluor[®] также позволяет легко осуществить высокоселективную функционализацию по положению С-2 гетероцикла.⁶ Процесс проходит при комнатной температуре. Методология распространяется на гетероциклические N-нуклеофилы (бензотриазол, бензимидазол, пиразол, триазол, тетразол), а также на О-нуклеофилы (алифатические спирты, вода). Кроме того, интересен метод прямого фторирования с применением Selectfluor[®] по радикальному механизму.^{2k}

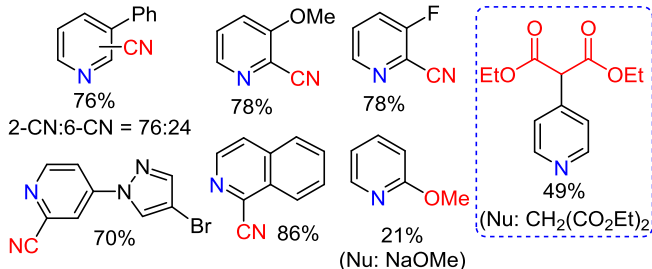


Активация α -хлор-*O*-сульфонилальдоксимами: синтез 2-цианопиридинов (метод Фиера)

Фиер (Merck) предложил новую методологию высоко-региоселективного прямого цианирования пиридинов, основанную на использовании активирующих реагентов нового типа – α -хлор-*O*-сульфонилальдоксимов.⁷ Кроме цианирования, методология позволяет функционализировать пиридины с применением *O*- и *C*-нуклео-

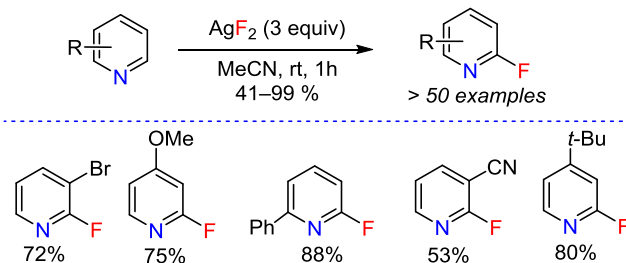


филов (реактивов Гриньяра, цинкорганических соединений, 1,3-дикарбонильных соединений). Однореакторная методология применима к субстратам, содержащим функциональные группы различной электронной природы, и позволяет с легкостью осуществлять функционализацию сложных молекул на последней стадии.

**Активация AgF_2 : синтез 2-фторпиридинов (метод Хартвига)**

В 2013 г. Хартвиг разработал метод синтеза 2-фторпиридинов.^{8a} Прямая C–H-функционализация происходит при использовании AgF_2 в качестве активатора, фторирующего агента и основания одновременно. Координация AgF_2 по атому азота обеспечивает исключительную региоселективность процесса. Широкий круг функциональных групп, включая атомы галогенов, толерантен к условиям реакции. Введение атома фтора открывает путь для дальнейшей функционализации азидов в результате ароматического нуклеофильного замещения.^{8b} В целом процесс может быть использован как метод функционализации соединений на последней

стадии, в том числе и соединений, обладающих биологической активностью.⁹



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-33-01100).

Список литературы

- (a) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. (b) Baumann, M.; Baxendale, I. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2265. (c) Horton, D. A.; Boume, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893. (d) Voskressensky, L. G.; Dao, N. T.; Li, T. A.; Festa, A. A.; Aksenov, A. V.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 501. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 501.]
- (a) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667. (b) Hill, M. D. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 12052. (c) Wang, Y.; Zhang, L. *Synthesis* **2015**, 289. (d) Liu, C.; Luo, J.; Xu, L.; Huo, Z. *ARKIVOC* **2013**, (i), 154. (e) Bugaenko, D. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1277. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1277.] (f) Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2136. (g) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 272. [Успехи химии **2018**, *87*, 272.] (h) Murakami, K.; Yamada, S.; Kaneda, T.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302. (i) Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219. (j) Avakyan, E. K.; Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Amangasieva, G. A.; Pobedinskaya, D. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1207. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1207.] (k) Zhou, G.; Tian, Y.; Zhao, X.; Dan, W. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4858. (l) Egami, H.; Ito, Y.; Ide, T.; Masuda, S.; Hamashima, Y. *Synthesis* **2018**, 2948. (m) Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194. (n) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642. (o) Dolewski, R. D.; Hilton, M. C.; McNally, A. *Synlett* **2018**, 8.
- (a) Anders, E.; Markus, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2675. (b) Anders, E.; Markus, F. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 113.
- (a) Dolewski, R. D.; Fricke, P. J.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8020. (b) Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806. (c) Anderson, R. G.; Jett, B. M.; McNally, A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3129. (d) Patel, C.; Mohnik, M.; Hilton, M. C.; McNally, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2607. (e) Zhang, X.; McNally, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9833. (f) Koniarczyk, J. L.; Hesk, D.; Overgard, A.; Davies, I. W.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1990.
- Elbert, B. L.; Farley, A. J. M.; Gorman, T. W.; Johnson, T. C.; Genicot, C.; Lallemand, B.; Pasau, P.; Flasz, J.; Castro, J. L.; MacCoss, M.; Paton, R. S.; Schofield, C. J.; Smith, M. D.; Willis, M. C.; Dixon, D. J. *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 14733.
- Xie, L.-Y.; Qu, J.; Peng, S.; Liu, K.-J.; Wang, Z.; Ding, M.-H.; Wang, Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 760.
- Fier, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9499.
- (a) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Science* **2013**, *342*, 956. (b) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139.
- Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546.