

Синтез *орто*-стильбазолов (2-стирилпиридинов) (микрообзор)

Савелий П. Сорокин^{1*}, Олег В. Ершов¹

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: ssp_9999@mail.ru

Поступило 27.07.2022
Принято после доработки 24.10.2022



В микрообзоре представлены методы синтеза *орто*-стильбазолов (2-стирилпиридинов), описанные за 2017–2022 гг. В зависимости от синтонов, из которых формируется целевая структура, можно выделить четыре основных синтетических подхода: реакции сочетания, реакции Виттига, реакции конденсации и реакции построения пиридинового цикла.

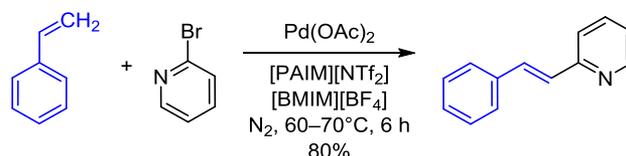
Введение

Органические молекулы, основой которых выступает структурный скелет *орто*-стильбазола, широко распространены в медицинской химии¹ и химии материалов.² Так, эти гетероциклы проявляют высокую антиоксидантную,^{1a,b} противоопухолевую^{1c} и противовоспалительную активность.^{1d} Также отмечена возможность ингибирования репликации коронавируса SARS-CoV-2,^{1e}

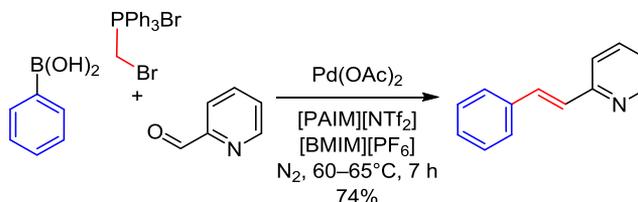
киназы VEGFR-2^{1f} и лигаз Mtr.^{1g} Сопряженные молекулы на основе *орто*-стильбазола находят применение в качестве хемосенсоров для определения анионов $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ и MnO_4^- ,^{2a} CN^- ,^{2b} F^- и AsO_4^{3-} ,^{2c} катионов Hg^{2+} ,^{2d} Zn^{2+} ,^{2e} 2,4,6-тринитрофенола,^{2f} флуоресцентных зондов и меток,^{2g} материалов-кандидатов для фотонных устройств и оптических переключателей.^{2h}

Реакции сочетания

Реакции сочетания – один из основных методов при синтезе *орто*-стильбазолов.^{1g,3} Классическим примером является реакция Хека, основанная на использовании стирола и 2-бромпиридина. Особенность превращения – применение ионных жидкостей.^{3a}



Система [PAIM][NTf₂]/[BMIM][X] (X = PF₆, BF₄) показала свою эффективность и в промотировании оригинальной тандемной реакции Виттига–Сузуки.^{3a} Оба превращения с участием ионных жидкостей протекают стереоселективно с образованием *E*-изомеров.



Савелий П. Сорокин родился в 1999 г. в с. Аликово, Чувашия, Россия. Окончил программу бакалавриата в Чувашском государственном университете им. И. Н. Ульянова в 2020 г., программу магистратуры – в 2022 г. В настоящее время работает лаборантом кафедры органической и фармацевтической химии. Научные интересы: цианозамещенные пиридины и пиридоны, донорно-акцепторные хромофоры, дизайн гетероциклических флуоресцентных молекул.

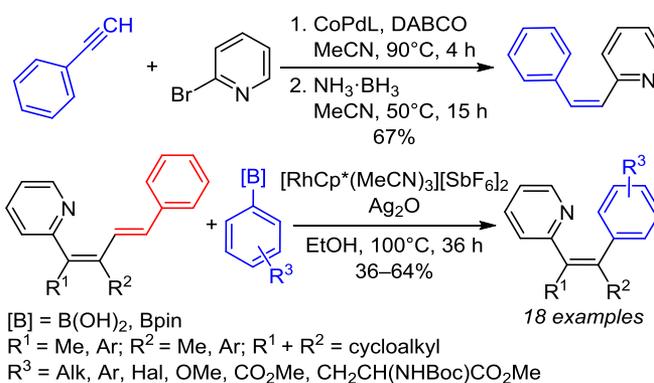


Олег В. Ершов родился в 1975 г. в пос. Петровка, Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения, донорно-акцепторные хромофоры.

Реакции сочетания (окончание)

Получение редкого *Z*-изомера *орто*-стильбазола возможно в результате одnoreакторного синтеза.^{3b} Для этого применяют последовательность реакций: сочетание Соногаширы в присутствии кобальт-палладиевого катализатора и полугидрирование алкинов с помощью боразана.

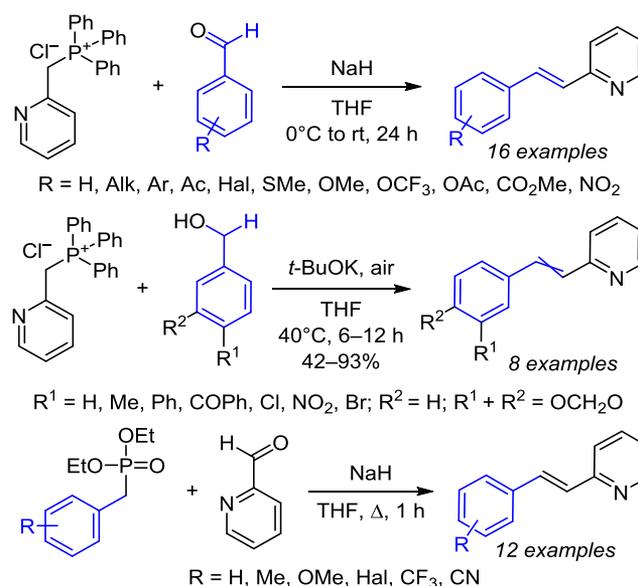
Оригинальная реакция Сузуки 1,3-диенов с арилборными кислотами, катализируемая родием(III), сопровождается отщеплением стирольного фрагмента и протекает с превосходной хемоселективностью.^{3c} Превращение проводится в присутствии оксида серебра для регенерации катализатора и возвращения его в каталитический цикл.

**Реакция Виттига**

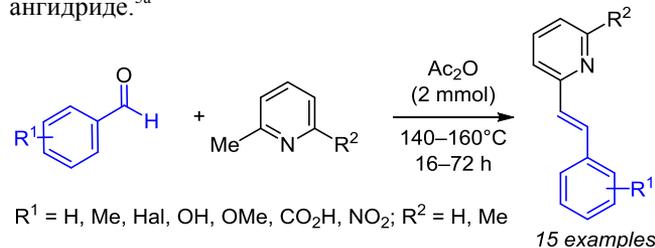
Классическая реакция Виттига остается одной из наиболее доступных и универсальных при синтезе стирилпиридинов.^{1c,2f,4} Одним из примеров применения реакции Виттига для получения стирилпиридинов является взаимодействие производных бензальдегида с хлоридом 2-пиколилфосфония в присутствии NaH.^{4a}

Был предложен метод прямого олефинирования спиртов по Виттигу. Реакция проводится в аэробных условиях с использованием воздуха в качестве недорогого и чистого окислителя. *орто*-Стильбазолы образуются в виде смеси стереоизомеров со значительным преобладанием *E*-изомера.^{4b}

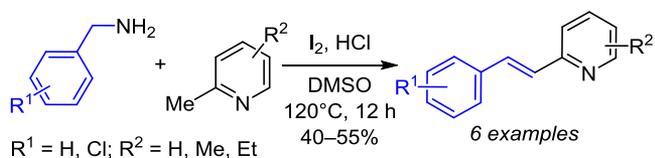
Для синтеза производных *орто*-стильбазола также используется модифицированная реакция Виттига – реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса. В этом случае превращения протекают с участием пиридин-2-карбальдегида и бензилфосфоната в присутствии основания.^{4c}

**Реакции конденсации**

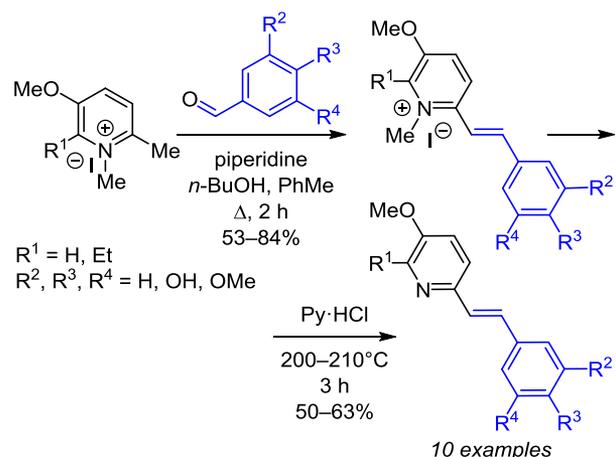
Реакции конденсации являются одним из наиболее простых методов синтеза *орто*-стильбазолов.^{1a,b,5} Например, взаимодействия между α -пиколинами и производными бензальдегида проводят в уксусном ангидриде.^{5a}



Показан оригинальный синтез 2-стирилпиридинов из бензиламинов и *орто*-пиколинов в среде ДМСО с добавлением HCl и иода в качестве окислителя.^{5b}

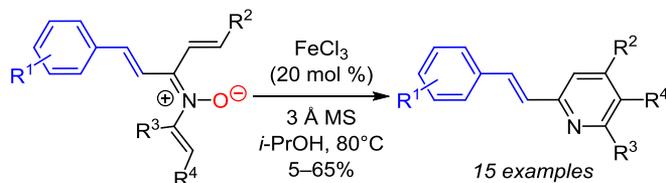


Превращения также осуществляют с использованием солей метилпиридиния в среде бутанола^{1b} или смеси бутанол-толуол.^{1a} Деметилирование солей соединений проводят при нагревании до 210°C с безводным хлоридом пиридиния. В этом случае значительно сокращается время стадии конденсации.



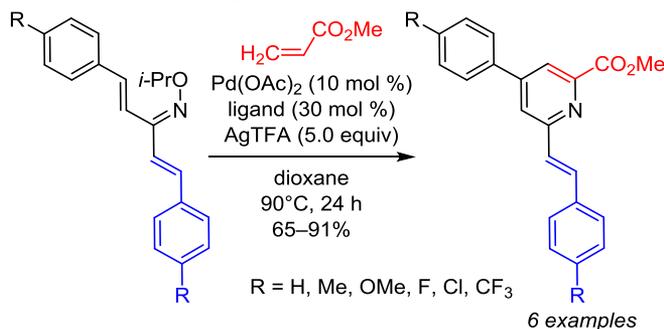
Реакции построения пиридинового цикла

Реакции гетероциклизации⁶ или перегетероциклизации⁷ также широко применяются для получения производных орто-стильбазола. Был представлен метод синтеза из *N*-винил- α,β -ненасыщенных нитронов в присутствии железного катализатора и молекулярных сит посредством расщепления связи N^+-O^- .^{6a}



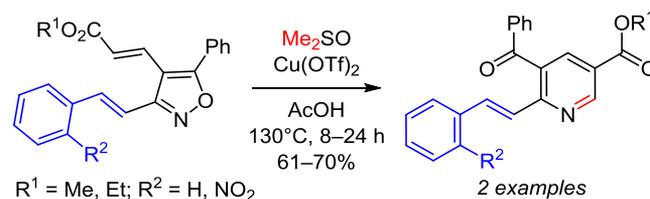
$R^1 = H, Me, OMe, Br, CF_3$; $R^2, R^3, R^4 = H, Alk, Cy, Ar$

Показано, что вместо нитронов можно применять их близкие структурные аналоги – оксимы, вводя их в реакцию с метилакрилатами.^{6b} В качестве катализатора в этом случае применяют ацетат палладия(II) с лигандом (2,6-бис(адамantan-1-ил)оксипиридином) и окислителем – солью серебра.



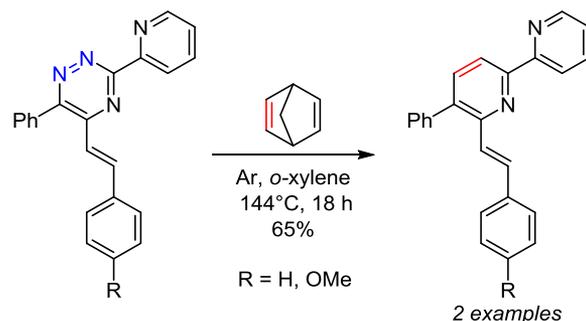
$R = H, Me, OMe, F, Cl, CF_3$

Примером реакции перегетероциклизации является превращение изоксазолов.^{7a} Медный катализатор инициирует раскрытие цикла за счет разрыва связи $N-O$. ДМСО служит одноуглеродным синтоном, генерирующим активную метиленовую группу во время реакции, что приводит к образованию двух связей $C-C$ при построении пиридинового цикла.



$R^1 = Me, Et$; $R^2 = H, NO_2$

Взаимодействие производных 1,2,4-триазина с норборнадиеном протекает по типу аза-реакции Дильса-Альдера.^{7b} В результате превращений происходит элиминирование молекулы азота и формирование пиридинового цикла за счет двух атомов углерода диена.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-13-00157, <https://rscf.ru/project/22-13-00157>.

Список литературы

- (a) Semenov, A. V.; Balakireva, O. I.; Tarasova, I. V.; Semenova, E. V.; Zulfugarov, P. K. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1590. (b) Semenov, A. V.; Balakireva, O. I.; Tarasova, I. V.; Burtasov, A. A.; Semenova, E. V.; Petrov, P. S.; Minaeva, O. V.; Pyataev, N. A. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1298. (c) Pugachev, M. V.; Pavelyev, R. S.; Nguyen, T. N. T.; Gabbasova, R. R.; Bulatov, T. M.; Iksanova, A. G.; Aljondi, B.; Bondar, O. V.; Grishaev, D. Yu.; Yamaleeva, Z. R.; Kataeva, O. N.; Nikishova, T. V.; Balakin, K. V.; Shtyrlin, Y. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *30*, 115957. (d) Chen, G.; Shan, W.; Wu, Y.; Ren, L.; Dong, J.; Ji, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1587. (e) Li, Y.-Q.; Li, Z.-L.; Zhao, W.-J.; Wen, R.-X.; Meng, Q.-W.; Zeng, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1084. (f) Sun, W.; Fang, S.; Yan, H. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1054. (g) Hrast, M.; Frlan, R.; Knez, D.; Zdovc, I.; Barreateau, H.; Gobec, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *40*, 127966.
- (a) Zhang, X.-D.; Zhao, Y.; Chen, K.; Jiang, Y.-F.; Sun, W.-Y. *Chem.-Asian J.* **2019**, *14*, 3620. (b) Guan, R.; Chen, H.; Cao, F.; Cao, D.; Deng, Y. *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, *38*, 112. (c) Xie, P.; Guo, F.; Zhang, D.; Zhang, L. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1975. (d) Zho, H.; Sun, L.; Chen, W.; Tian, G.; Chen, Y.; Li, Y.; Su, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2300. (e) Gabr, M. T.; Pigge, F. C. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 14039. (f) Zhang, X.-D.; Hua, J.-A.; Guo, J.-H.; Zhao, Y.; Sun, W.-Y. *J. Mater. Chem. C* **2018**, *6*, 12623. (g) Wang, M.-Q.; Ren, G.-Y.; Zhao, S.; Lian, G.-C.; Chen, T.-T.; Ci, Y.; Li, H.-Y. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **2018**, *199*, 441. (h) Senthil, K.; Kalainathan, S.; Kumar, A. R.; Aravindan, P. G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 56112.
- (a) Savanur, H. M.; Kalkhambkar, R. G.; Laali, K. K. *Appl. Catal. A: Gen.* **2017**, *543*, 150. (b) Clauss, R.; Baweja, S.; Gelman, D.; Hey-Hawkins, E. *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 1344. (c) Tan, G.; Das, M.; Maisuls, I.; Strassert, C. A.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 15650.
- (a) Tian, J.-J.; Yang, Z.-Y.; Liang, X.-S.; Liu, N.; Hu, C.-Y.; Tu, X.-S.; Li, X.; Wang, X.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 18452. (b) Li, Q.-Q.; Shah, Z.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 296. (c) Cao, C.; Zeng, Z.; Cao, C. *J. Phys. Org. Chem.* **2022**, *35*(4), e4319.
- (a) Nguyen, T. B.; Nguyen, T. M.; Retailleau, P. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 4682. (b) Sharma, R.; Abdullaha, M.; Bharate, S. B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9786.
- (a) Chen, C.-H.; Wu, Q.-Y.; Wei, C.; Liang, C.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. *Green Chem.* **2018**, *20*, 2722. (b) Yamada, T.; Hashimoto, Y.; Tanaka, K., III; Morita, N.; Tamura, O. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1659.
- (a) Kumar, P.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5855. (b) Khasanov, A. F.; Kopchuk, D. S.; Nikonov, I. L.; Taniya, O. S.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 999.