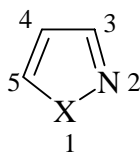


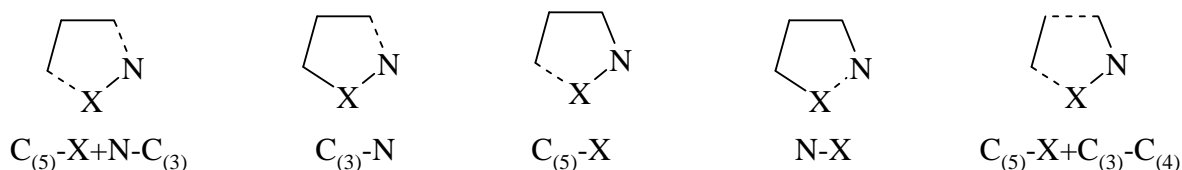
1. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

1.1. 1,2-Азолы



X = NH – пиразол, X=O – изоксазол, X=S – изотиазол

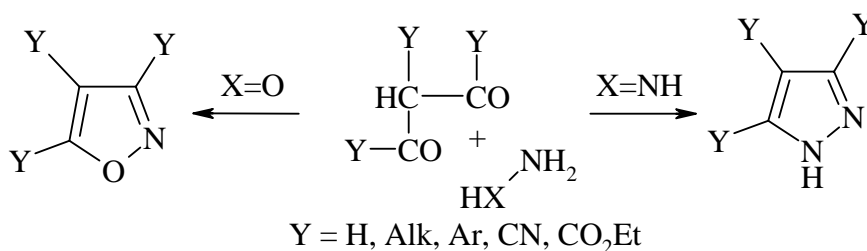
Классификация методов синтеза по типу образующейся связи:



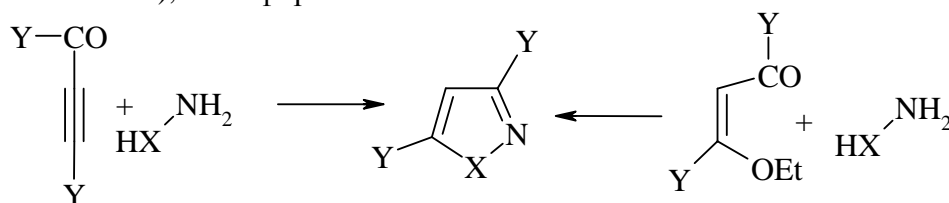
1.1.1. Образование связей C₍₃₎-N + X-C₍₅₎

Синтез пиразолов и изоксазолов взаимодействием 1,3-дикарбонильных соединений или их скрытых форм с гидразином и гидроксиламином

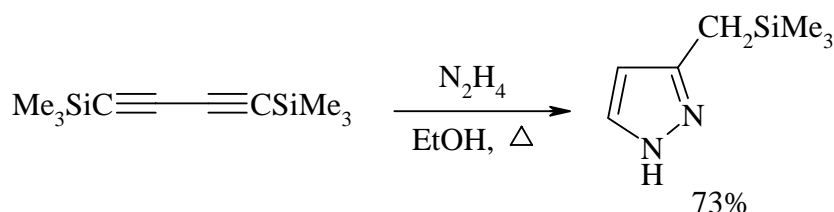
Пиразолы и изоксазолы получают при взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений или их скрытых форм с гидразином или гидроксиламином в мягких условиях.



Вместо 1,3-дикарбонильных соединений можно использовать ацетиленовые кетоны (та же степень окисления), или эфиры енолов.

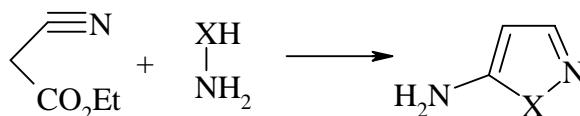


Изоксазолы и пиразолы можно получать и из 1,3-дииннов, например:

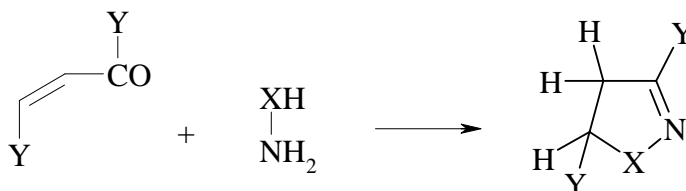


Chem. Ber., **112**, 2829 (1979)

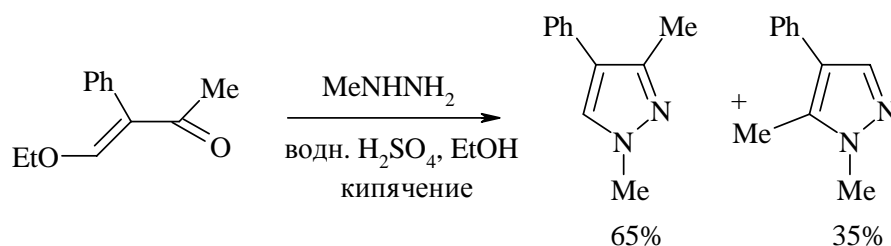
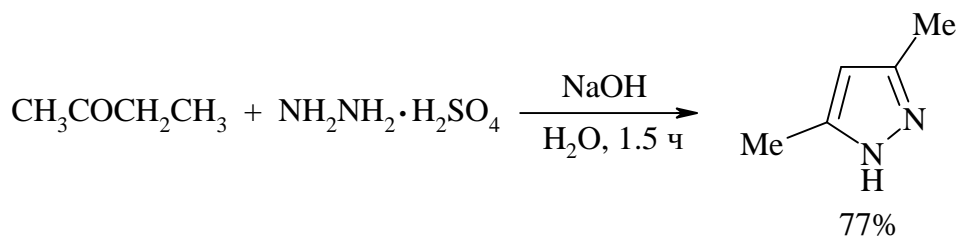
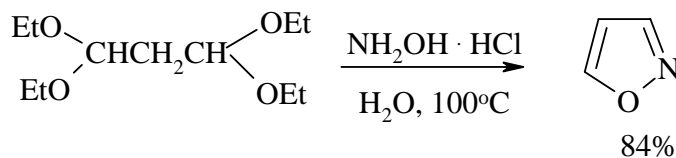
Нитрилы β-кето кислот дают 5-аминопроизводные:



α,β-Непредельные кетоны образуют в аналогичных превращениях дигидроструктуры – пиразолины и изоксазолины:

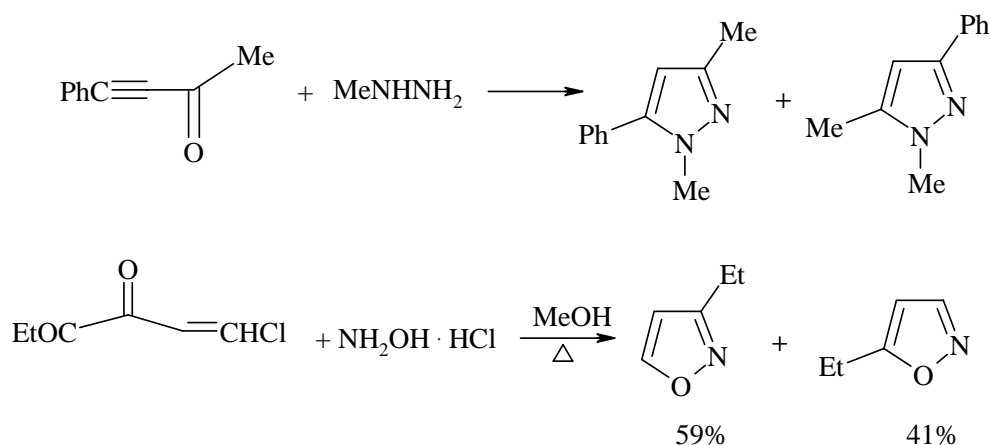


Можно привести несколько конкретных примеров использования β-дикарбонильных соединений и их скрытых форм в синтезе 1,2-азолов (Пакет, стр. 168-169).

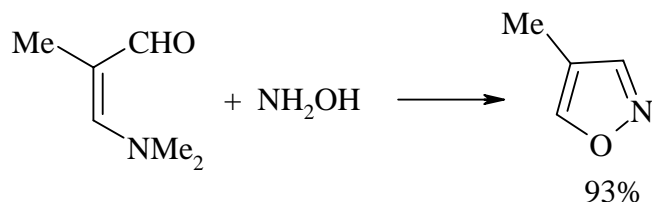


Использование метилгидразина приводит к образованию двух изомерных пиразолов – 1,3-диметил-4-фенил- и 1,5-диметил-4-фенилпиразолом с преимущественным образованием первого.

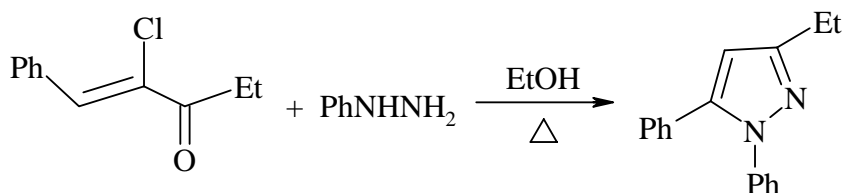
Несимметричные дикарбонильные соединения и их аналоги при реакции с гидроксиламином или монозамещенными гидразинами также образуют смесь изомеров:



Выбор исходного соединения с сильно отличающейся «карбонильной» активностью 1,3-функций позволяет проводить процесс региоселективно. Так, при взаимодействии соединения, содержащего альдегидную группу и енаминный фрагмент, с гидроксиламином образуется один изоксазол за счет предпочтительной атаки группой NH_2 гидроксиламина по альдегидной группе.

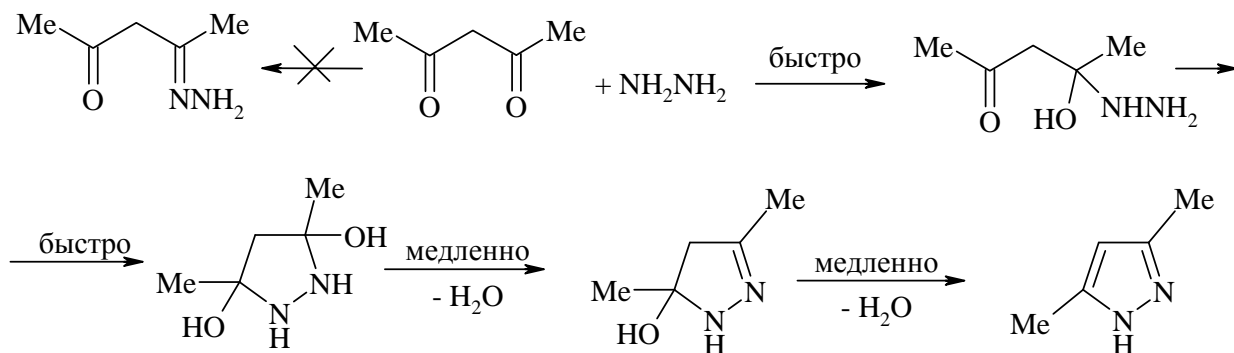


Аналогичная ситуация наблюдается при реакции α,β -непредельного- α -хлоркетона с фенилгидразином (Пакет, стр. 169). В этом случае образуется только 1,5-дифенил-3-этилпиразол.



Следует отметить, что при взаимодействии с этиленовыми или ацетиленовыми кетонами образование смеси изомеров может определяться местом первоначальной атаки гидразина или гидроксиламина: 1. атака по карбоксильной группе; 2. нуклеофильное присоединение к непредельной связи по Михаэлю.

Современные представления о механизме взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с гидразином или гидроксиламином развиты на основе кинетических и спектральных исследований [*Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987)].



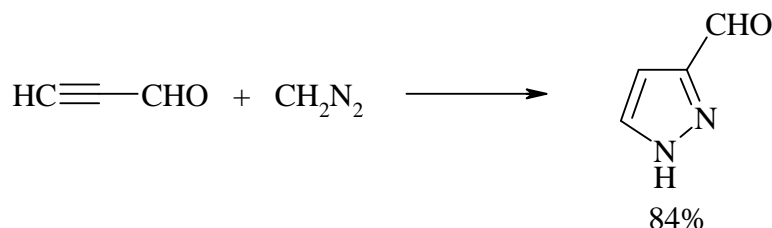
Быстрыми стадиями процесса является последовательное образование моногидразиналя и циклического гидразиналя. Медленные стадии поэтапного отщепления воды от 3,5-дигидроксипиразолидина определяют скорость процесса.

1.1.2. Образование связей C₍₃₎-C₍₄₎ и C₍₅₎-X

Синтез пиразолов и изоксазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения ацетиленов к диазоалканам и нитрилоксидам

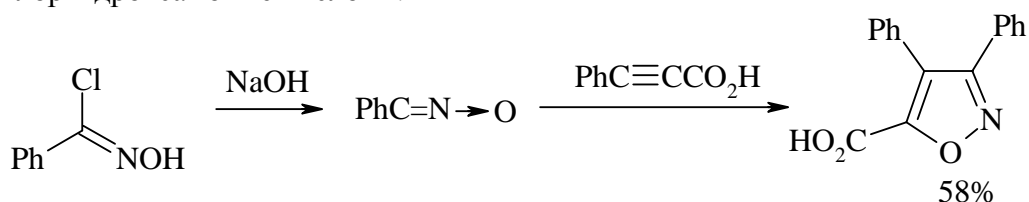
Как и большинство рассмотренных ранее случаев одновременное образование двух связей осуществляется на основе процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения. Диполярофилами служат ацетилены, в качестве 1,3-диполей для получения пиразолов используют диазоалканы, а изоксазолов – нитрилоксидам.

Например, реакция формилацетилена с диазометаном в мягких условиях дает 3-формилпиразол:

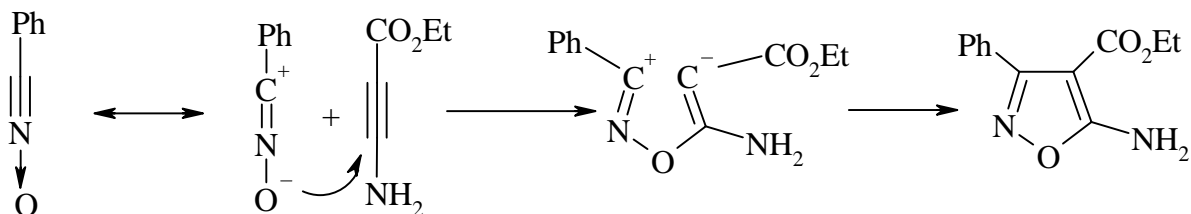


Наилучшие выходы получаются при наличии акцепторных заместителей у кратной связи.

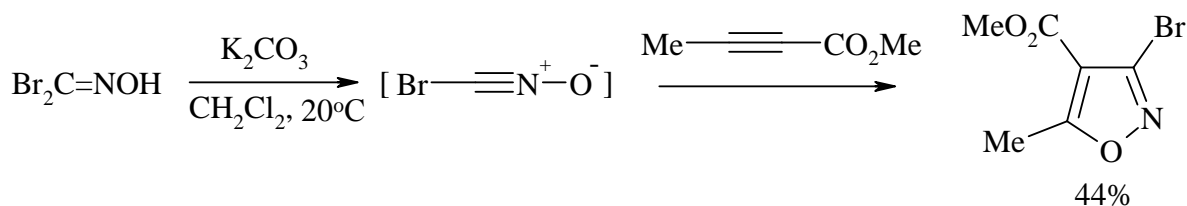
Необходимые для синтеза изоксазолов нитрилоксидам генерируют *in situ* действием щелочи на хлоргидроксамовые кислоты:



Процесс можно представить себе как первоначальную нуклеофильную атаку атомом кислорода тройной связи с последующим электроциклическим замыканием изоксазольного цикла:



Удобный путь к 3-бромизоксазолам основан на циклоприсоединении бромнитрилоксида, генерируемого *in situ* по следующей схеме:

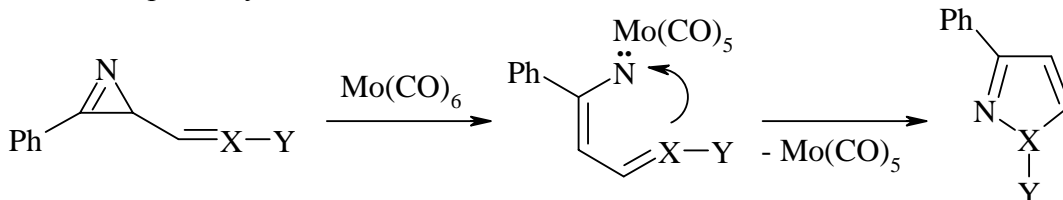


J. Heterocycl. Chem., **34**, 345 (1997)

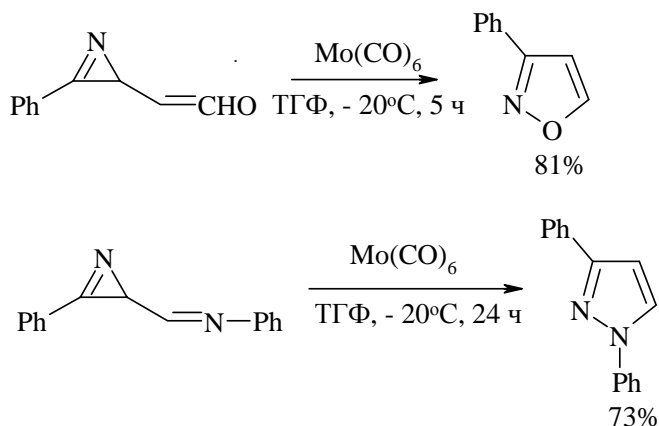
1.1.3. Образование связи N-X

Синтез пиразолов и изоксазолов расширением азиринового цикла под действием карбониллов металлов

Общая схема раскрытия азиринового цикла под действием карбониллов металлов заключается в разрыве связи C₍₃₎-N с образованием нитренового интермедиата, который циклизуется по гетероатому боковой цепи:

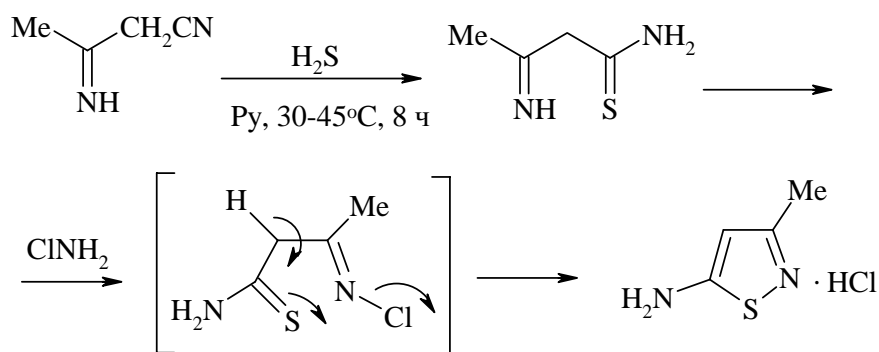


Выбирая подходящий фрагмент =X-Y, можно получить как изоксазолы. Так и пиразолы с высокими выходами [*Heterocycles*, **22**, 859 (1984)].



Синтез изотиазолов из β-иминонитрилов последовательным действием сероводорода и хлорамина

При действии сероводорода на β-иминонитрилы происходит образование β-иминотиоамидов, которые под действием хлорамина циклируются в 5-аминоизотиазолы.

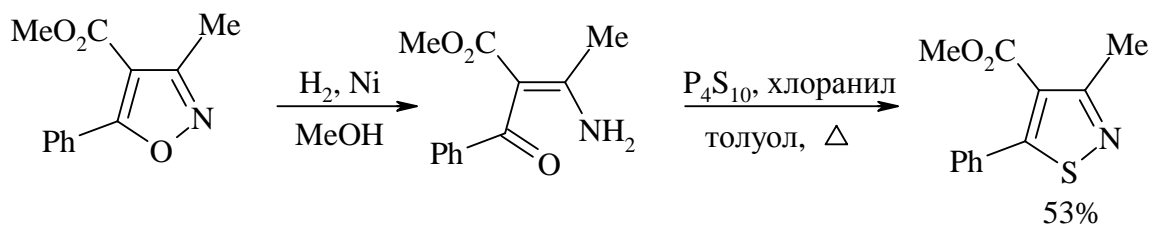


Роль хлорамина, по-видимому, сводится к предварительному хлорированию иминной группы (Пакет, стр. 171).

Синтез изотиазолов осернением енаминокетонов

Обработка β-енаминотиона, который можно получить из изоксазола гидрогенолизом с последующей реакцией образующегося енаминокетона с осерняющим

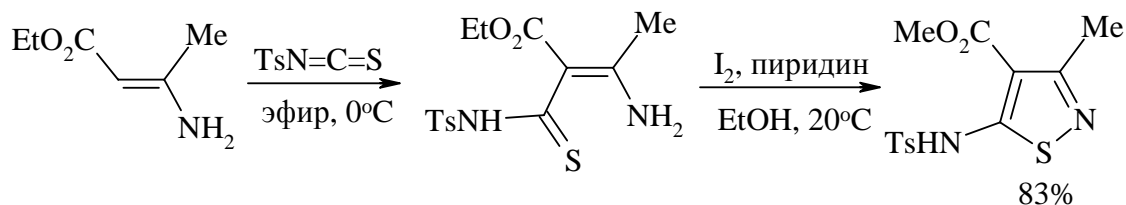
реагентом, дегидрирующим агентом, например, хлорамином, приводит к циклизации с образованием изотиазола:



Tetrahedron, **25**, 389 (1969)

Циклизация β -амино- α,β -ненасыщенных тиоамидов

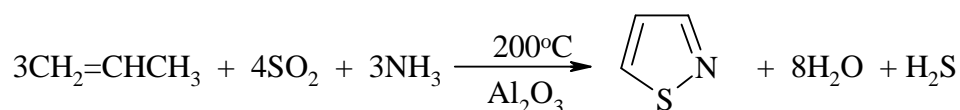
β -Амино- α,β -ненасыщенные тиоамиды, образующиеся при действии тозилотиоцианата на енаминоэфир, аналогичным образом циклизуются в изотиазолы при действии йода и пиридина:



Chem. Ber., **102**, 2273 (1969)

Каталитический синтез изотиазолов из пропилена, SO_2 и аммиака

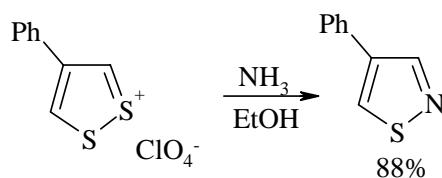
В промышленности изотиазолы получают взаимодействием пропилена, диоксида серы и аммиака в присутствии активированного оксида алюминия при 200°C.



1.1.4. Рециклизации других гетероциклов

Синтез изотиазолов из солей дитиоалания

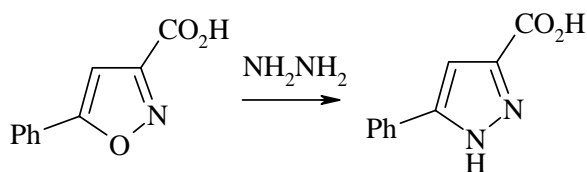
Перхлораты дитиоалания под действием аммиака с высокими выходами рециклизуются в изотиазолы, по-видимому, по ANRORC-механизму (Пакет, стр. 171).



Рециклизация изоксазолов в пиразолы под действием гидразина

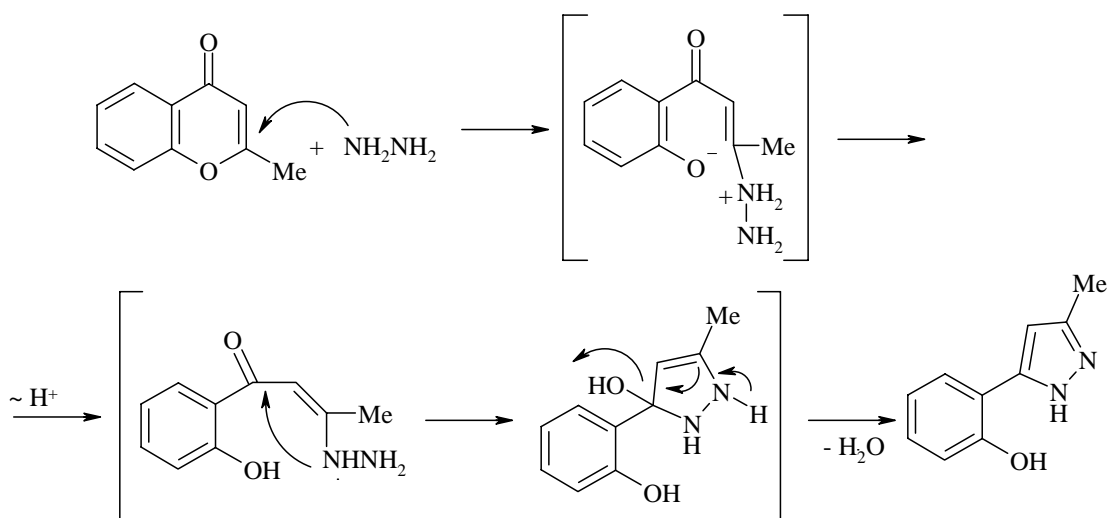
В предыдущем случае возможность нуклеофильной рециклизации ядра достигалась образованием соли. Другим вариантам активации может служить введение в молекулу

электроакцепторных заместителей. Так, 3-карбокси-5-фенилизоксазол под действием гидразина рециклизуется в соответствующий пиразол.

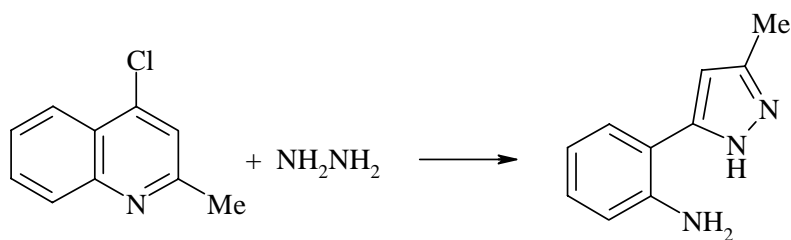


Синтез пиразолов рециклизацией γ -пиронов, хромонов и хинолинов под действием гидразина

Рециклизации в азолы могут подвергаться и шестичленные гетероциклы. Эти гетероциклы должны легко раскрываться под действием гидразина и иметь в ядре функциональную группу, способную участвовать в образовании нового азольного ядра. Этим требованиям удовлетворяют γ -пироны и хромоны. По-видимому, процесс идет по следующей схеме:



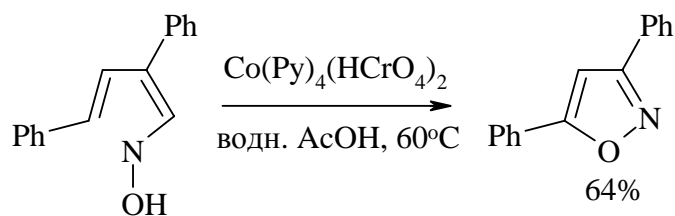
Аналогично реагируют и 2-метил-4-хлорхинолины:



1.1.5. Образование связи N-C или C-X

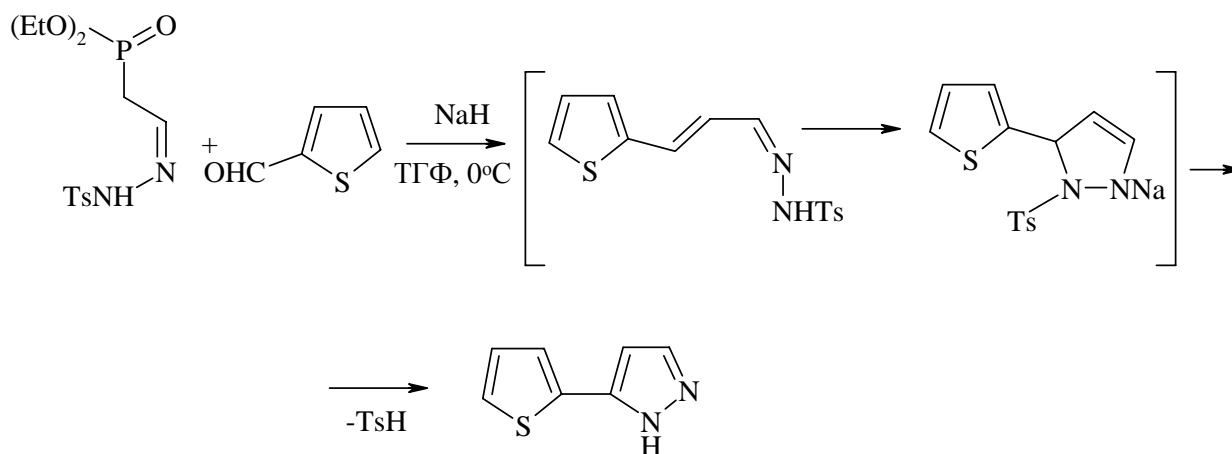
Синтез изоксазолов окислительной циклизацией оксимов халконов

Такой способ формирования цикла 1,2-азолов более характерен для бензконденсированных систем. В случае моноциклических азолов он встречается реже. Однако в литературе известно несколько примеров таких синтезов. Так, окислительная циклизация оксимов халконов в присутствии бихромата тетраакс(пиридин)кобальта(II) приводит к образованию изоксазолов:



Synthesis, 1205 (1992)

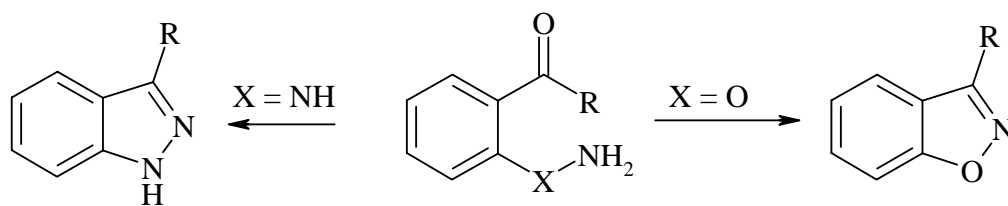
Очень изящный метод синтеза пиразолов, позволяющий контролировать все три заместителя, включает образование (по реакции конденсации Хорнера-Эммонса фосфата тозилгидразона с альдегидом) способного к циклизации предшественника. Образование связи C-N происходит за счет внутримолекулярного присоединения по Михаэлю с последующим отщеплением толуолсульфината, приводящим к ароматизации системы:



Synlett., 299 (1999)

Синтез индазолов и бензизоксазолов конденсацией *o*-карбонилфенилгидразинов и *o*-карбонилфенилгидроксиламинов

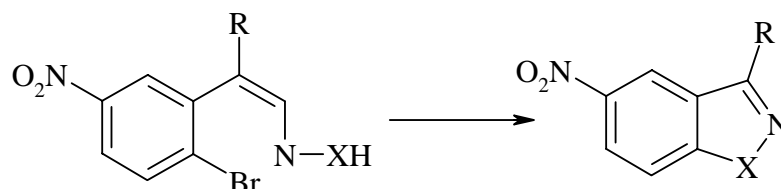
При наличии в *орто*-положении фенилгидразина или -гидроксиламина карбонильной группы происходит образование бензаннелированных азолов.



Кетоны (R = Alk) циклизуются самопроизвольно, но карбоновые кислоты (R = OH) требуют применения дегидратирующих средств (например, PCl₅).

Синтез индазолов и бензизоксазолов циклизацией активированных гидразонов *o*-галогенфенилкетонов или их *цис*-оксимов

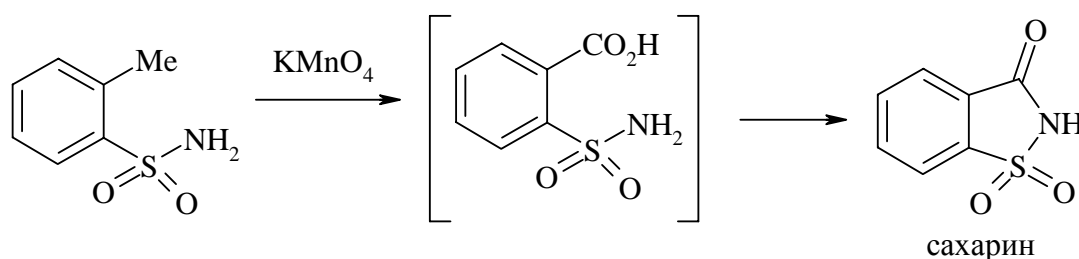
Амино- и гидроксильные группы гидразонов и оксимов ароматических кетонов способны нуклеофильно атаковать *орто*-углеродный атом ядра, несущий галоген, при условии активации акцепторным заместителем.



Интересно отметить, что в реакцию вступают только *цис*-оксими. Этот факт используют для определения конфигурации оксимов.

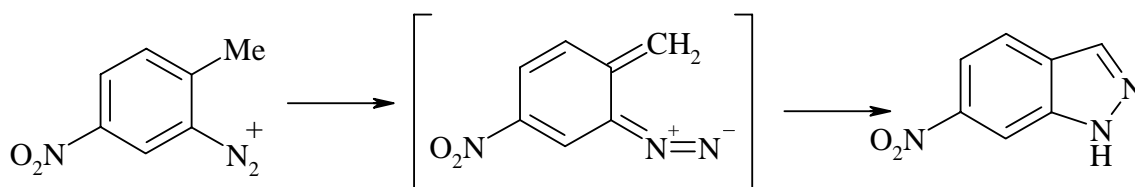
Синтез бензоизотиазолов окислительной циклизацией *о*-метилфенилсульфонамидов

Исходным соединением для получения широко известного производного бензоизотиазола – сахарина – служит *о*-метилфенилсульфонамид, окисление метильной группы которого приводит к промежуточному образованию соответствующей кислоты. Последующее образование изотиазольного цикла идет за счет внутримолекулярного образования амида.



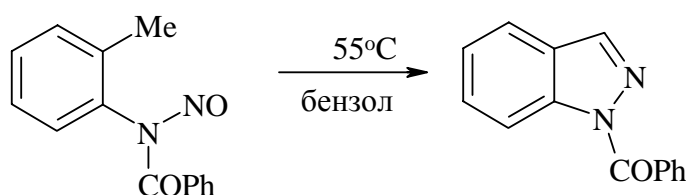
Синтез индазолов конденсацией *о*-толилдиазониевых солей

Некоторые *о*-толилдиазониевые соли самопроизвольно циклизуются в индазолы. Хорошие выходы получаются только в тех случаях, когда метильная группа активирована *орто*- или *пара*-акцепторным заместителем.

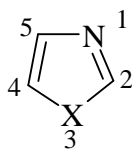


Синтез индазолов внутримолекулярной циклизацией *N*-нитрозо-*о*-толуидинов

Внутримолекулярная конденсация *N*-нитрозо-*о*-толуидинов в мягких условиях приводит к индазолам.

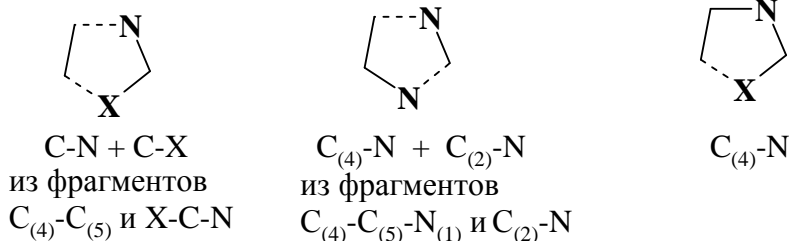


2. 1.3-Азолы



X = NH – имидазол, X = O – оксазол, X = S – тиазол

Варианты образования связей:

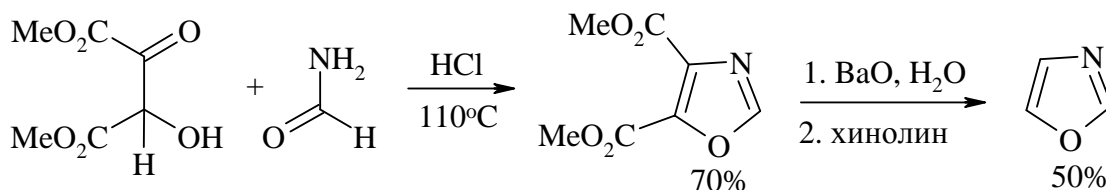


1.2.1. Образование связей C-N и C-X

Синтез 1,3-азолов из углеродного фрагмента C₍₄₎-C₍₅₎ и фрагмента X-C-N

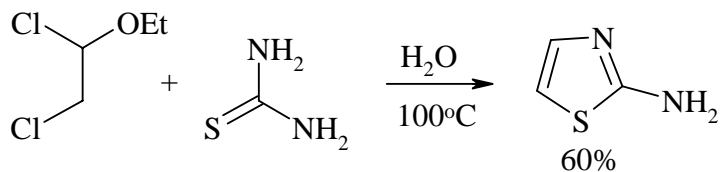
Синтез оксазолов из α-гидроксикарбонильных соединений и формамида

Гидроксикарбонильное соединение в этом двухкомпонентном синтезе играет роль будущего фрагмента C₍₄₎-C₍₅₎ оксазольного ядра, формамид является источником фрагмента O-C-N (Джоуль и Смит, стр. 346).

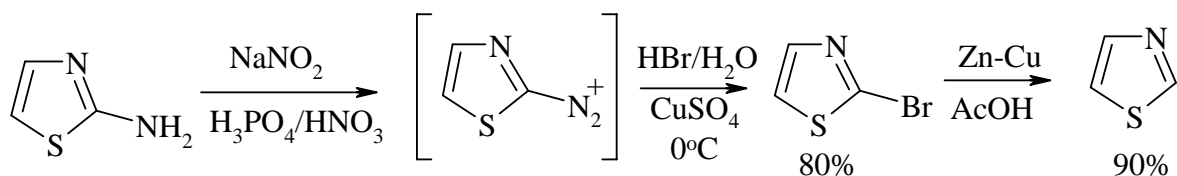


Синтез тиазолов из α-галогенкарбонильных соединений и тиоамидов или тиомочевин

В данном случае источником фрагмента C₍₄₎-C₍₅₎ служит эквивалент α-галогенкарбонильного соединения - α,β-дихлордиэтиловый эфир, а фрагмента S-C-N – тиоамиды или тиомочевины. При использовании тиомочевин образуются 2-аминотиазолы (Джоуль и Смит, стр. 346).

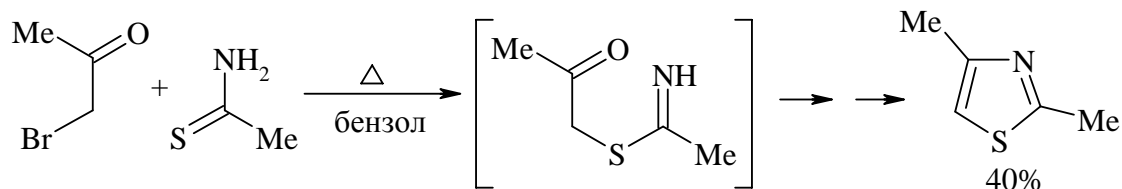


Образующийся аминотиазол служит удобным исходным соединением для получения незамещенного гетероцикла по следующей схеме:



Это превращение идет с высокими выходами и включает в себя диазотирование аминотиазола, замену диазогруппы на бром и восстановительное элиминирование брома.

Реакции α -бромкетонов с тиоамидами приводят к 5-алкилтиазолам:

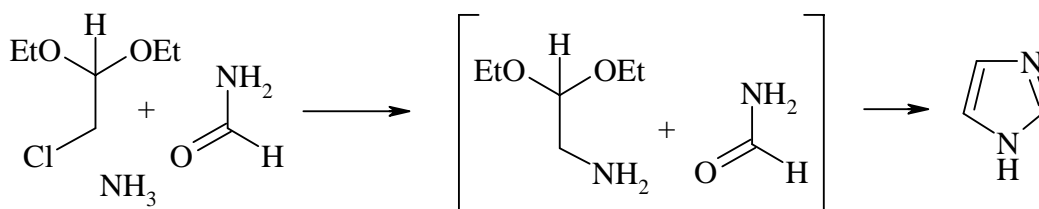


Так, взаимодействие α -бромкетона с тиоацетамидом в кипящем бензоле приводит к образованию 2,4-диметилтиазола с умеренным выходом (Джоуль и Смит, стр. 346).

1.2.2. Синтез 1,3-азолов из фрагментов $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$ и $C_{(2)}-N$

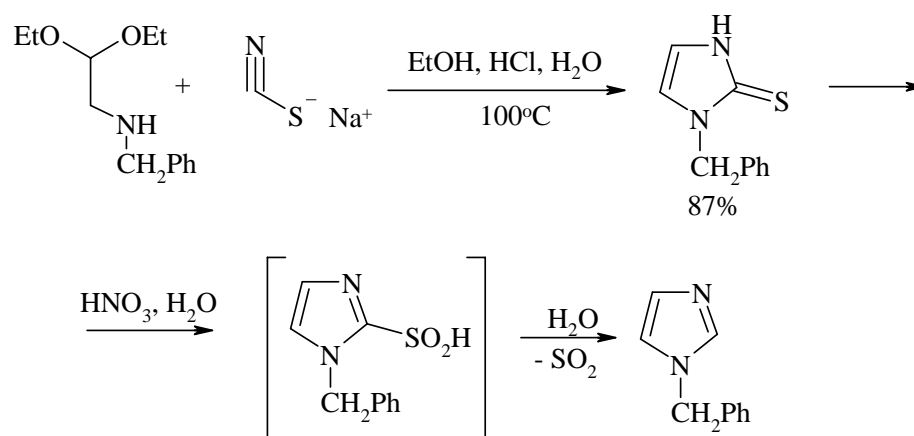
Синтез имидазолов из хлораля, аммиака и формамида

Синтез имидазолов из хлораля, аммиака и формамида является трехкомпонентным, но, видимо, первоначально аммиак нуклеофильно замещает хлор в хлорале и образует фрагмент $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$, поэтому этот синтез отнесен к данной рубрике. В жестких условиях (175°C) образуется имидазол с выходом 60% (Джоуль и Смит, стр. 347).



Получение имидазола конденсацией α -аминокарбонильных соединений (или их эквивалентов) с тиоцианат-анионом

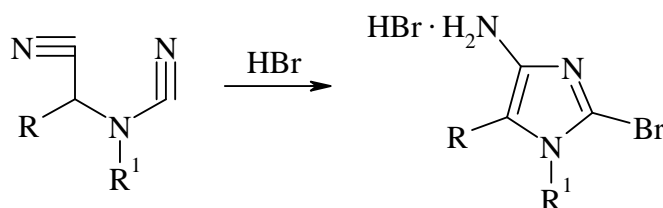
α -Аминокарбонильные соединения (или их эквиваленты) в качестве фрагмента $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$ конденсируются с тиоцианат-анионом (фрагмент $C_{(2)}-N$), образуя 2-имидазолилтион, окислительная десульфуризация которого идет, вероятно, через образование сульфеновой кислоты, отщепляющей при гидролизе SO_2 (Джоуль и Смит, стр. 347).



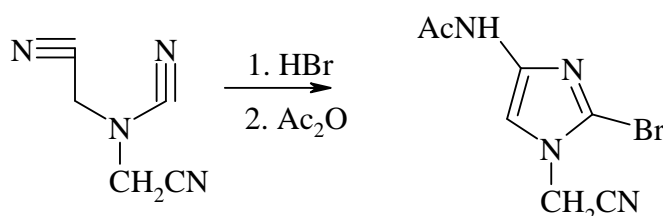
1.2.3. Образование связи C₍₄₎-N

Синтез имидазолов конденсацией α-цианалкилцианамидов и α-цианалкилтиоцианатов под действием HBr

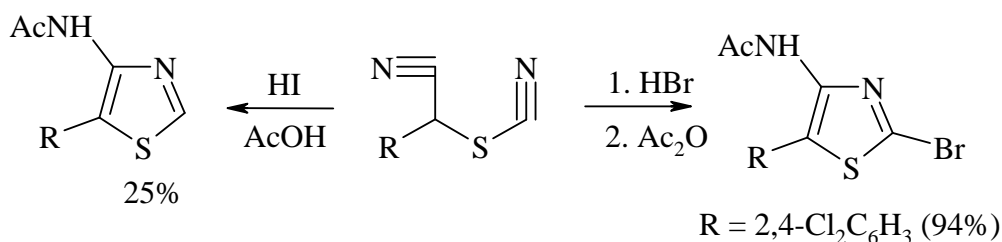
При действии HBr на α-цианалкилцианамиды образуется очень чувствительные к влаге соли 2-бром-4-аминоимидазола:



Для успешного выделения образующихся имидазолов экзоциклическую аминогруппу удобнее сразу ацилировать:

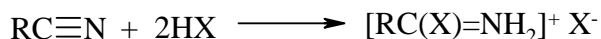


Этим методом нельзя получить соединения с R=R¹=H, так как незамещенный цианометилцианамид недоступен [J. Org. Chem., **29**, 153 (1964)]. Аналогично происходит образование триазолов при использовании в качестве исходных соединений α-цианалкилтиоцианатов.

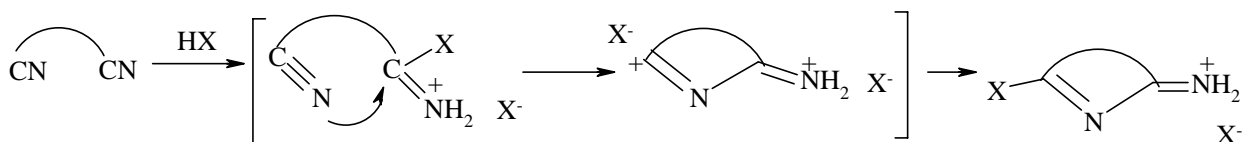


Очень удобно использовать в этой реакции в качестве циклизующего агента HI в уксусной кислоте, так как процесс сопровождается восстановлением галогена и ацилированием.

Приведенный вариант замыкания пятичленного цикла носит название динитрильной конденсации. Известно, что при взаимодействии нитрилов с HX происходит образование α -галогенимминиевых солей [ЖОХ, 32, 900 (1962)]:



В случае использования динитрилов атом азота одной (немодифицированной) нитрильной группы атакует атом углерода иминиевого фрагмента с образованием циклического карбокатиона, присоединяющего анион X^- . Такая последовательность превращений и приводит, в конечном итоге, к образованию гетероциклов, содержащих галоген и аминогруппу. В зависимости от числа размера и строения связки между двумя нитрильными группами этим универсальным методом можно получать гетероциклы различного размера и строения.

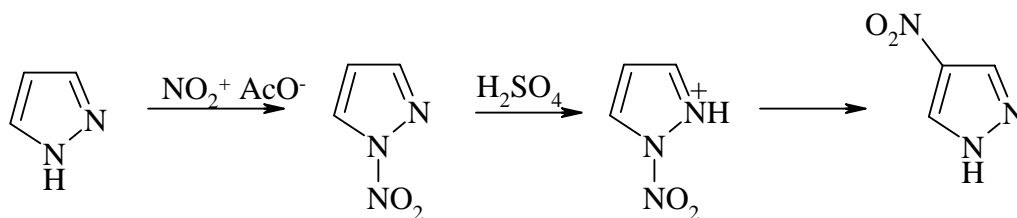


Следует отметить, что динитрильная конденсация идет только под действием HBr и HI, хлороводород в этой реакции неактивен.

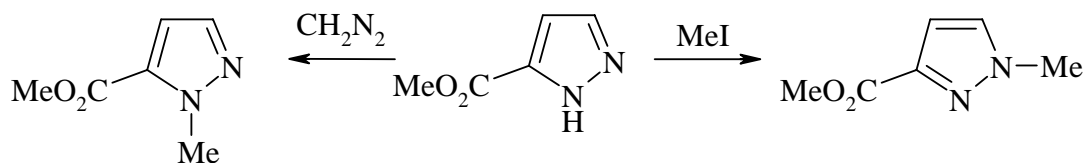
Химические свойства азолов *Химические свойства 1,2-азолов*

В связи с наличием в молекуле пиразола «пиридинового» атома азота активность его в реакциях электрофильного замещения резко уменьшается по сравнению с пирролом и такие реакции по атомам углерода используются крайне редко. Единственными примерами реакций электрофильного замещения по атомам углерода пиразола могут служить хлорирование и бромирование, которые идут по положению 4 в относительно мягких условиях.

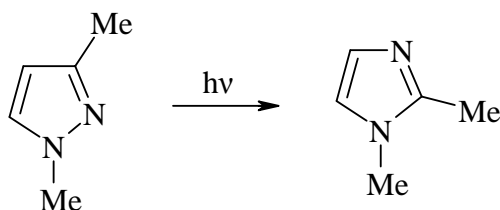
4-Нитропиразол получают непрямым путем – сначала происходит нитрование по атому азота $\text{N}_{(1)}$, затем образующийся при протонировании N-нитропиразола концентрированной серной кислотой катион перегруппировывается в 4-нитропиразол.



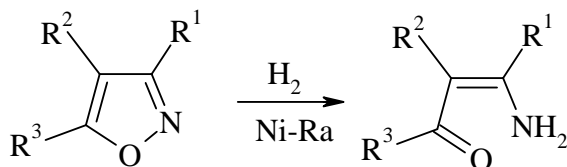
Направление алкилирования замещенных пиразолов трудно предсказуемо:



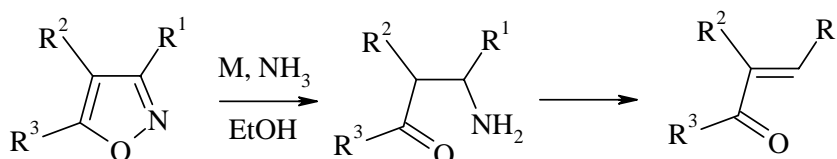
1Н-Пиразолы, в которых отсутствует связь N=N, редко раскрывают цикл при облучении. Однако известны фотоперегруппировки некоторых пиразолов в имидазолы, например:



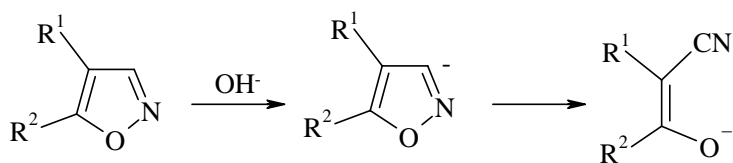
В противоположность пиразолам, для изоксазолов характерно легкое расщепление цикла по связи N-O, происходящее в различных условиях и приводящее к различным ациклическим соединениям. Так, каталитическое гидрирование над никелевым катализатором приводит к образованию енаминокетонов:



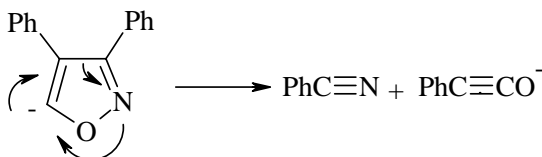
Восстановление металлами в жидком аммиаке в присутствии спирта дает β-аминокетоны и еноны:



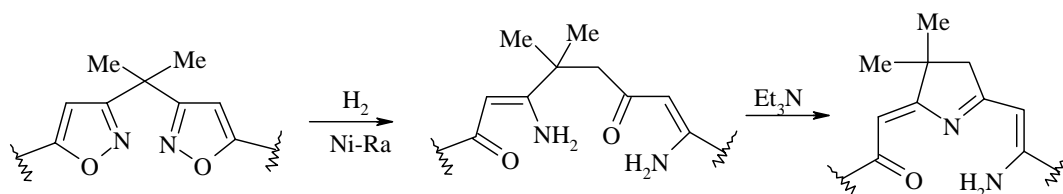
При раскрытии 3-изоксазолил-анионов образуются еноляты α-цианокетонов:



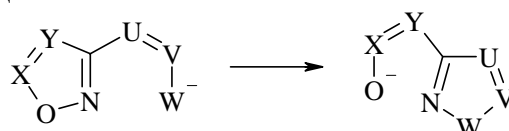
Известна аналогичная фрагментация 5-изоксазолил-анионов:



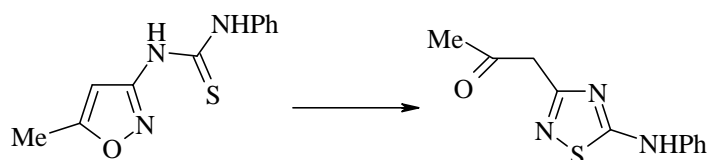
Каталитическое раскрытие изоксазола используют при синтезе витамина В₁₂ и других корринов. Восстановительное расщепление изоксазолов с подходящими заместителями приводит к получению необходимых фрагментов для синтеза пиррольного ядра:



Изоксазолы, как и другие пятичленные гетероароматические соединения, содержащие связь N-O, подвергаются термической или катализируемой основаниями перегруппировке (перегруппировка Боултона-Катрицкого), которую в общем виде можно продемонстрировать следующей схемой:



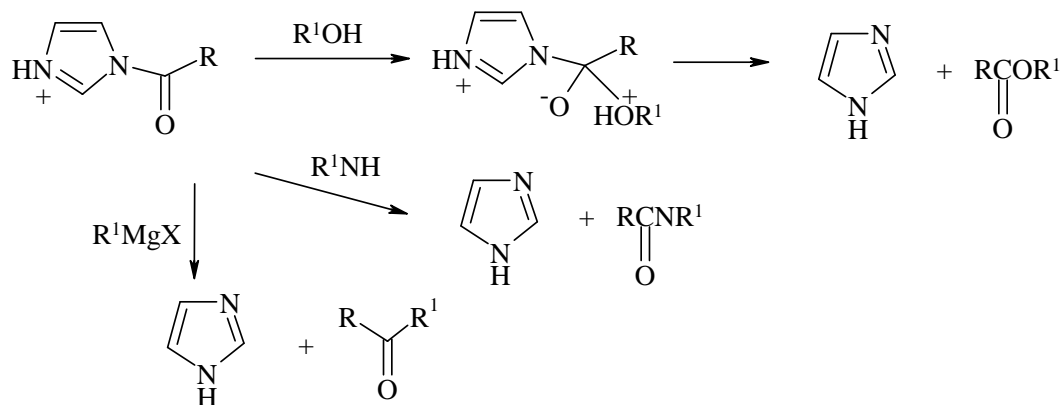
Нуклеофильному замещению по атому азота в плоскости кольца в случае такой перегруппировки способствует создание ароматической π -системы ортогональной плоскости. Эта реакция служит хорошим методом получения других пятичленных гетероциклов на основе изоксазолов. Например, производное N-(изоксазолил)тиомочевины при нагревании или при действии оснований при комнатной температуре превращается в производное 1,2,4-тиадиазола:



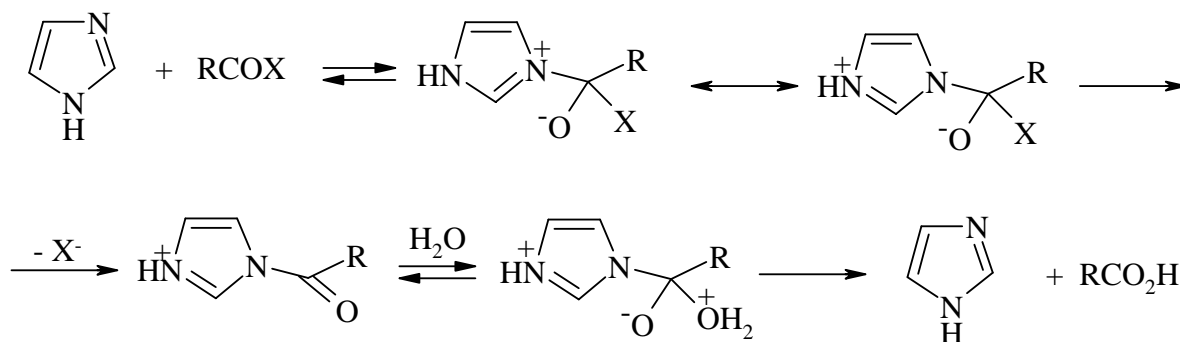
Химические свойства 1,3-азолов

Ядро имидазола, обладающее сильными нуклеофильными свойствами, можно легко ацилировать и алкилировать по атомам азота.

N-Ацилимдазолы представляют собой ацилирующие агенты, сравнимые по ацилирующей способности с ангидридами и галогенангидридами кислот. Это обусловлено двумя факторами: во-первых, амидная стабилизация за счет пары электронов атома азота в имидазолах не столь эффективна из-за включения этой пары в ароматический секстет, во-вторых, протонирование ядра по положению 3 делает молекулу гетероцикла прекрасной уходящей группой. Поэтому ацилимидозолы вступают в типичные реакции нуклеофильного присоединения – элиминирования, например, со спиртами (образуются эфиры), с амнами (образуются амиды) и с реактивами Гриньяра (образуются кетоны):

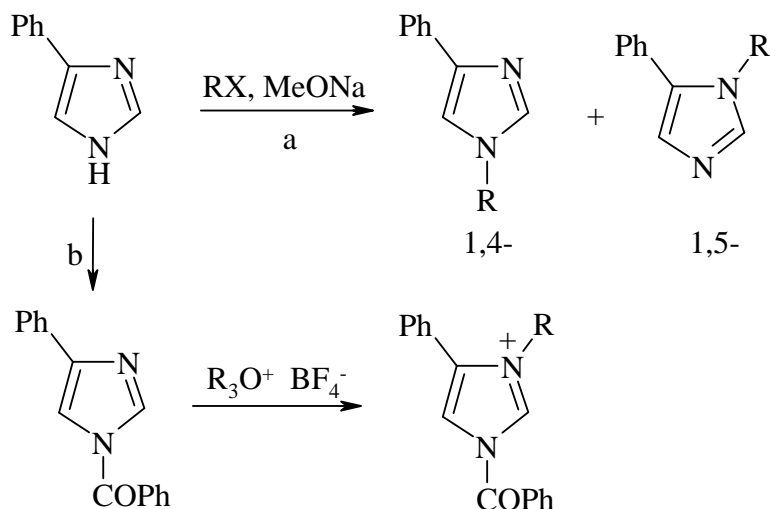


Имидазол может служить также катализатором гидролиза эфиров и других ацильных производных. При взаимодействии с RCOX , где X – хорошая уходящая группа, имидазол выступает в качестве нуклеофила, атакуя карбонильную группу. Из-за минимальных стерических требований имидазол представляет собой прекрасный нуклеофил. Если не происходит депротонирования, то имидазол настолько отличная уходящая группа, что ацилированный интермедиат легко атакуется водой или другим внешним нуклеофилом:



Если в молекуле RCOX X – плохо уходящая группа, то имидазол катализирует гидролиз другим способом: он просто выступает в роли основания, отрывая протон от воды и генерируя таким образом гидроксил-ионы, которые эффективно гидролизуют производные кислот.

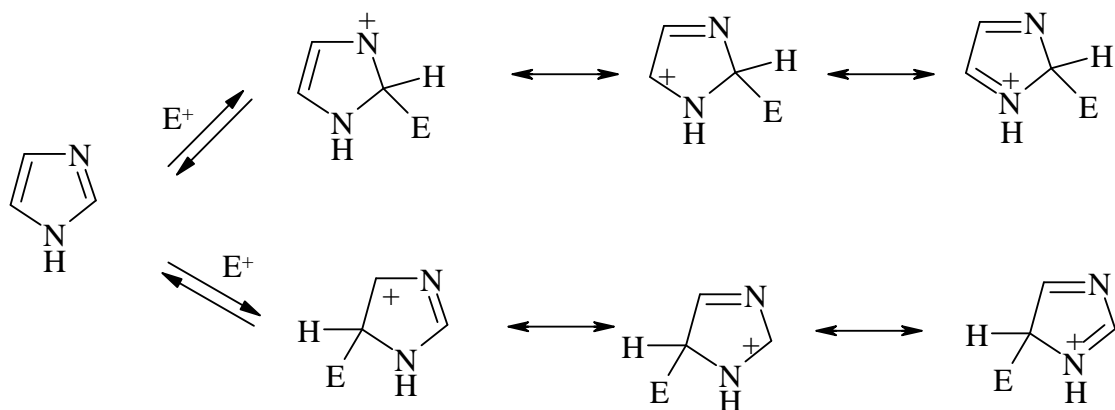
Направление алкилирования имидазолов по тому или иному атому азота зависит от условий реакции, электронных и стерических факторов. Например, для 4-замещенных имидазолов возможно образование двух продуктов алкилирования, однако стерические факторы определяют преимущественное образование 1,4-, а не 1,5-дизамещенных соединений (путь а):



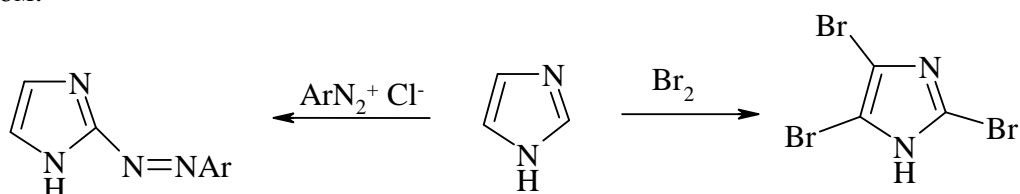
Специфический способ получения 1,5-дизамещенных имидазолов представлен на схеме (путь b).

Имидазол очень легко протонируется по атому азота $\text{N}_{(3)}$, поэтому в сильно кислых средах образуется катион, дезактивированный к электрофильной атаке. В связи с этим не удастся провести для имидазола алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу, нитрование в H_2SO_4 затруднено и идет преимущественно по положению 4. В это же положение вступает сульфогруппа при реакции с 50% горячим олеумом.

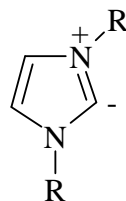
Неожиданно легко идут реакции электрофильного замещения по положению 2, хотя казалось бы выгоднее вступление заместителя в положение 5, так как в этом случае заряд локализован на иминном атоме азота:



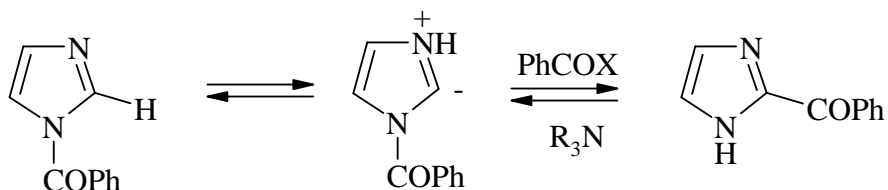
Тем не менее, имидазол при бромировании без катализатора легко превращается в 2,4,5-трибромимидазол, а также вступает в реакцию азосочетания с солями арилдиазония в основных средах. При этом образуется имидазолиланион, который атакуется электрофилом:



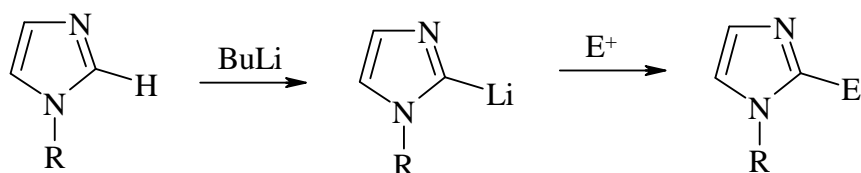
Такое направление реакции азосочетания обусловлено чрезвычайной легкостью депротонирования имидазола по положению 2 в нейтральных и основных средах. Процесс, видимо, идет через медленное образование илида имидазолия (R=H):



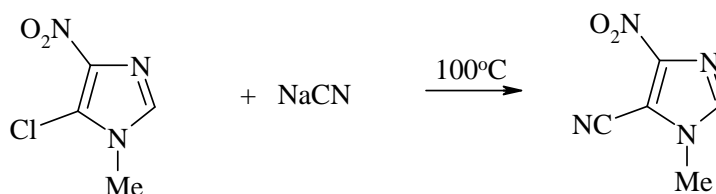
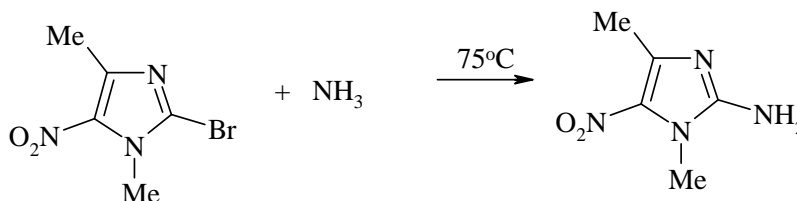
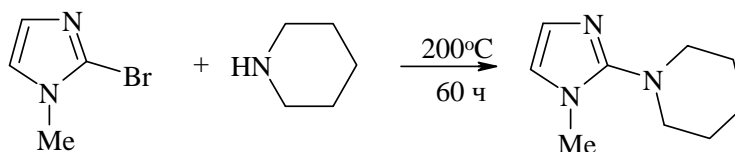
Такой илид для случая R=Me может быть получен при действии на катион 1,3-диметилимидазолия гидроксида натрия и легко замещен по положению 2 алкилгалогенидами и другими электрофилами. Превращение 1-бензоилимидазолия в 2-бензоилимидазол в присутствии триэтиламина или пиридина также протекает через образование илидного интормедиата.



1-Замещенные имидазолы можно селективно литировать по положению 2, что может служить альтернативным методом введения электрофилов в положение 2:

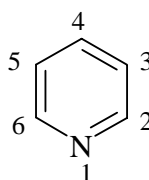


Нуклеофильное замещение наиболее легко протекает по положению 2, или любому положению при наличии электроноакцепторных заместителей. Под действием сильных нуклеофилов может раскрываться имидазольный цикл, что несколько ограничивает синтетические возможности метода. Примеры реакций нуклеофильного замещения приведены на схемах:

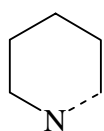


2. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

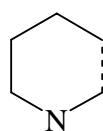
2.1. Пиридины



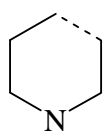
Типы образующихся связей:



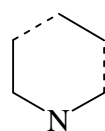
C-N



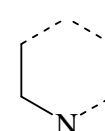
C₍₂₎-C₍₃₎



C₍₃₎-C₍₄₎



C₍₂₎-C₍₃₎ + C₍₄₎-C₍₅₎

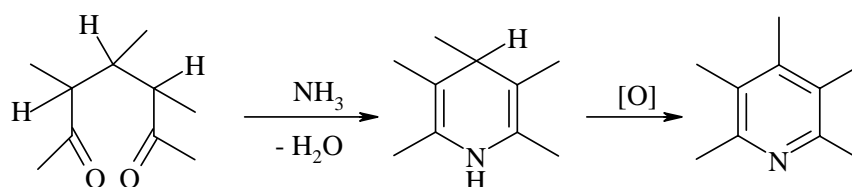


C₍₃₎-C₍₄₎ + C₍₄₎-C₍₅₎ + C-N

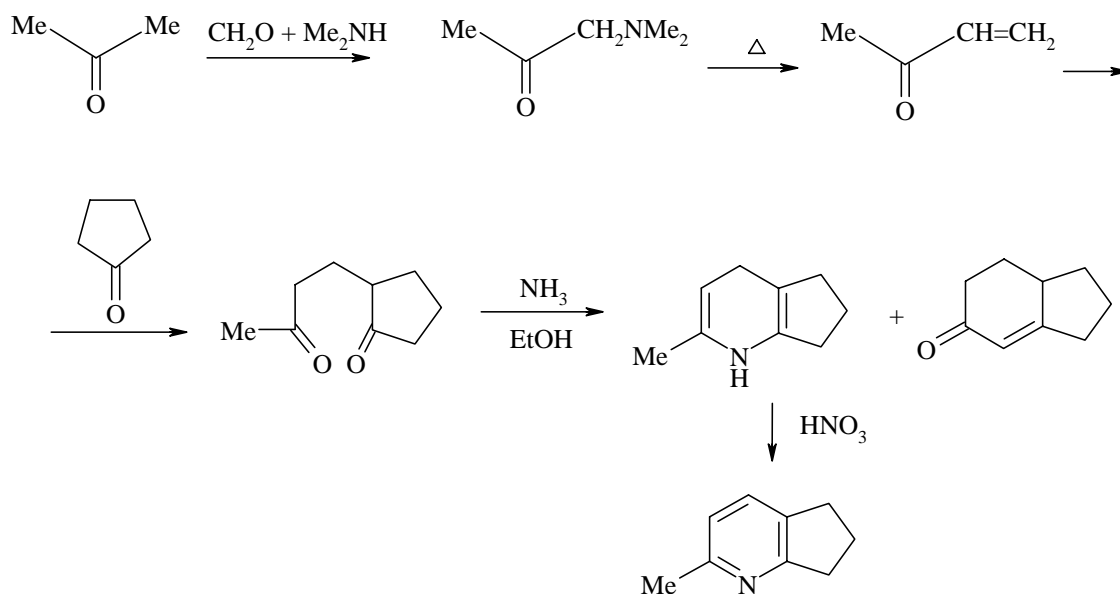
2.1.1. Образование связи C-N

Взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком

При циклоконденсации 1,5-дикетонов с аммиаком образуются 1,4-дигидропиридины, которые при окислении ароматизуются в пиридины:

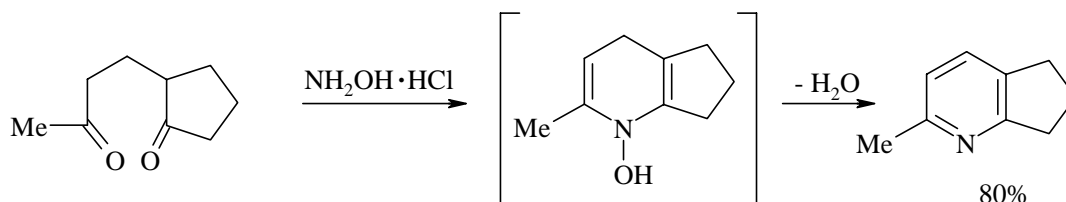


1,5-Дикетоны могут быть легко получены присоединением кетонов по Михаэлю к α,β -непредельным кетонам или озонлизом циклопентеновых предшественников. Например, ацетон легко образует основание Манниха, которое при расщеплении по Гофману дает метилвинилкетон, который при взаимодействии с другими кетонами образует 1,5-дикарбонильные соединения:

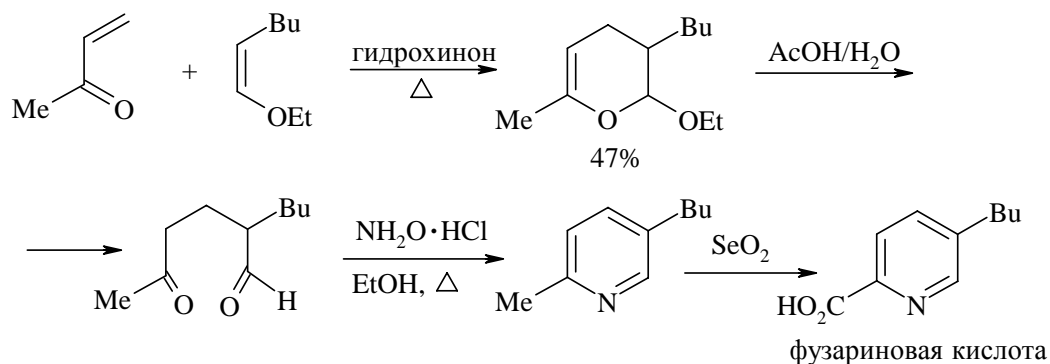


Джоуль и Смит, стр. 89

Как видно из схемы, реакция с 1,5-дикетонами осложняется образованием карбоциклического продукта внутримолекулярной кротоновой конденсации. Если вместо аммиака в реакции использовать гидросиламин, то этот побочный процесс удастся подавить. Кроме того в этом случае ароматизация дигидроструктуры происходит за счет отщепления воды и отпадает необходимость в дополнительном окислении.

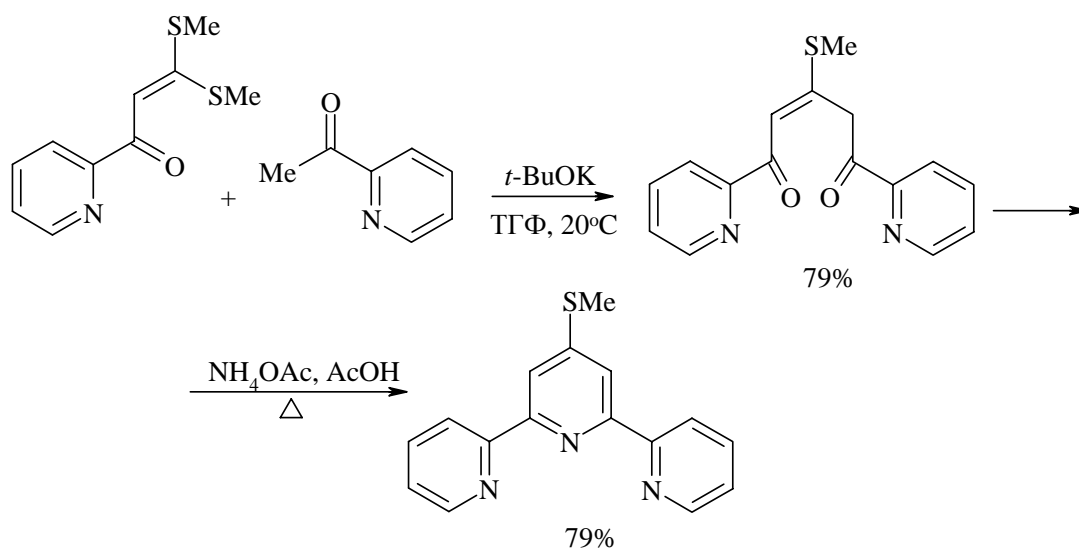


Этим методом синтезируют антибактериальный метаболит плесени – фузариновую кислоту (2-карбокси-5-бутилпиридин) (Джоуль и Смит, стр. 94).



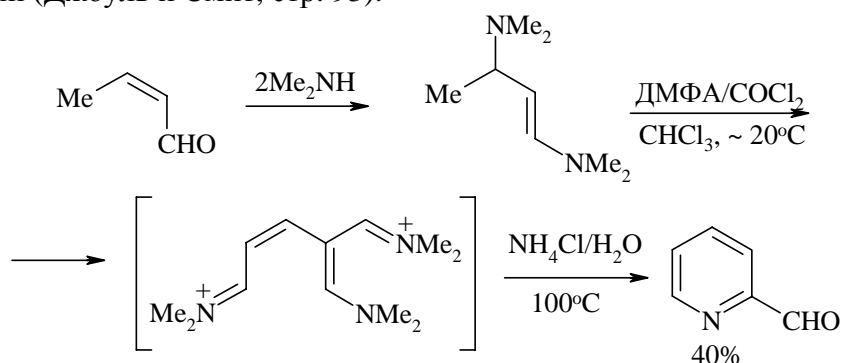
При взаимодействии с эфиром енола (1-этоксигексен-1) метилвинилкетон играет роль гетеродиена в реакции Дильса-Альдера. При этом образуется 6-метил-3-бутил-2-этокси-2,3-дигидропиран, который гидролизуется в водной уксусной кислоте в соответствующий 1,5-кетоальдегид. Конденсация с гидроксиламином дает 5-бутил-2-метилпиридин, в котором диоксид селена избирательно окисляет метильную группу.

Использование в реакции с аммиаком ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений также сразу приводит к образованию ароматических структур. В качестве примера синтеза исходных соединений можно привести алкилирование енолятов 3,3-бис(метилтио)енонами:



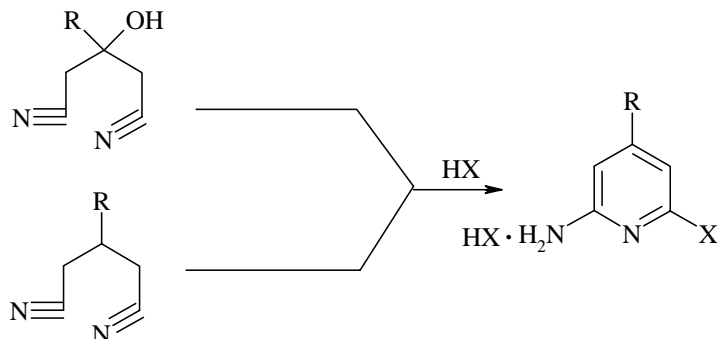
Org. Synth., **64**, 189 (1986)

Бисформилирование кротонового альдегида – другой путь образования аналогов 1,5-дикарбонильных соединений, которые в данном случае при конденсации образуют 2-формилпиридин (Джоуль и Смит, стр. 93).

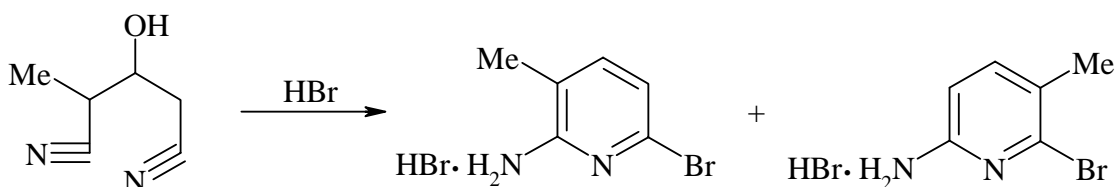


Циклоконденсация α, ω -динитрилов

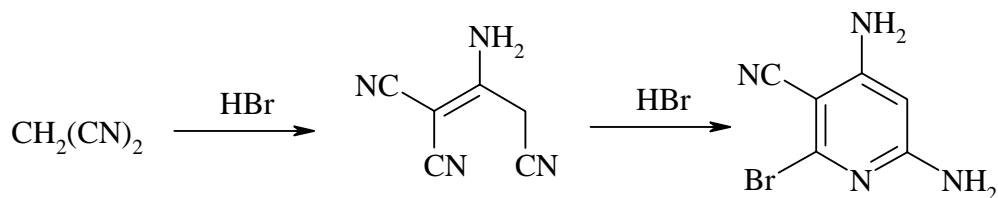
Динитрилы 3-гидроксиглутаровой или глутаконовой кислот под действием HBr или HI дают производные 2-аминопиридина по схеме уже рассмотренной ранее динитрильной конденсации. Реже используют HCl, она не всегда приводит к образованию пиридинов.



Алкилзамещенные по положению 2 нитрилы дают эквимольную смесь изомерных пиридинов [*J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2822 (1958)].

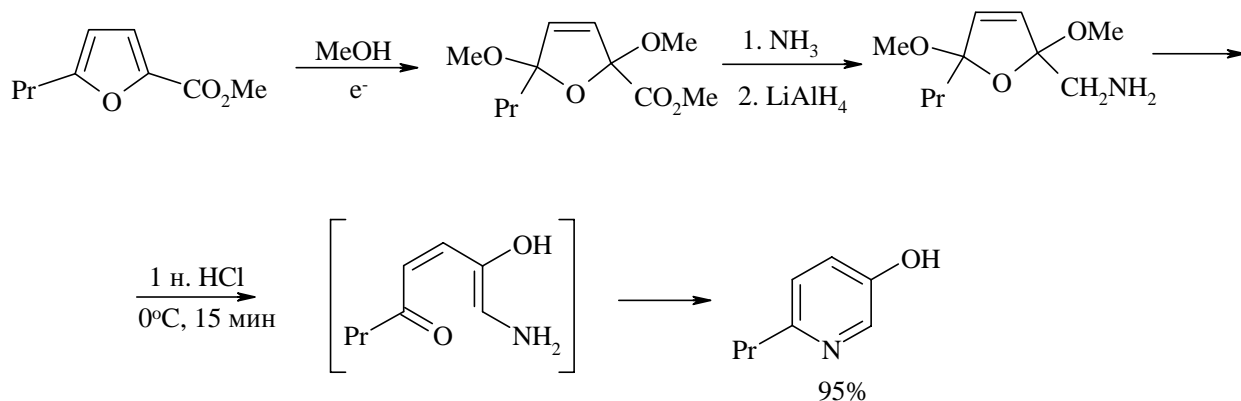


Циклизация димера малондинитрила под действием HBr (HCl не приводит к циклизации) дает 2-бром-3(или 5)-циано-2,4-диаминопиридин:



Синтез из производных фурана (промежуточное образование кетодиенаминов)

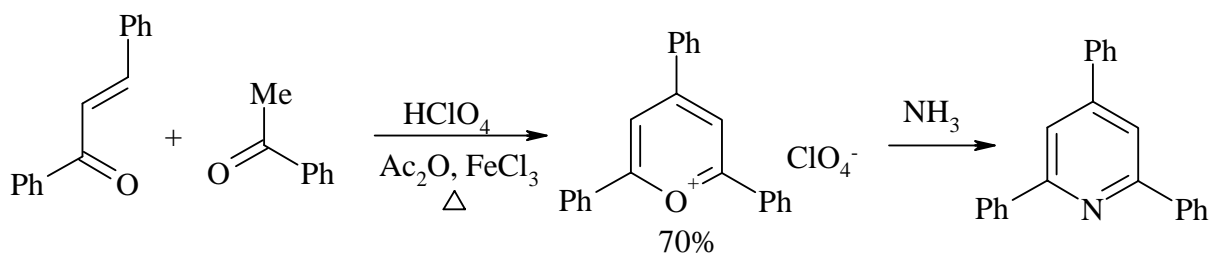
Анодное окисление 5-метоксикарбонил-2-пропилфурана в метаноле приводит к 2,5-диметил-5-метоксикарбонил- Δ^3 -фуроину. Превращение сложноэфирной группы в амидную с последующим восстановлением LiAlH_4 приводит к аминотильному производному. Под действием соляной кислоты происходит гидролитическое раскрытие пятичленного цикла в кетодиенамин – исходное соединение для образования пиридинов.



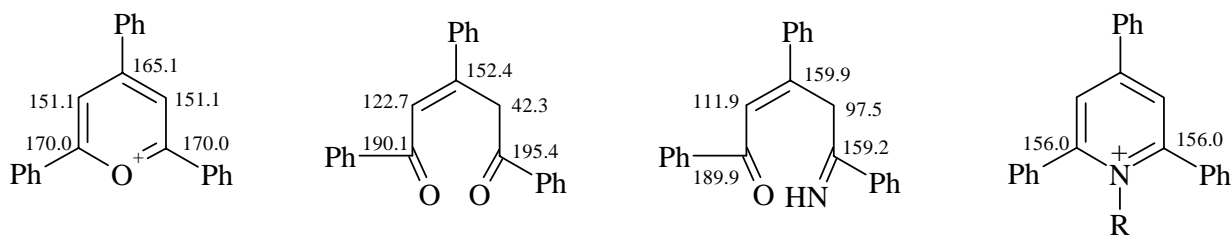
Джоуль и Смит, стр. 93

Рециклизация пирилевых солей

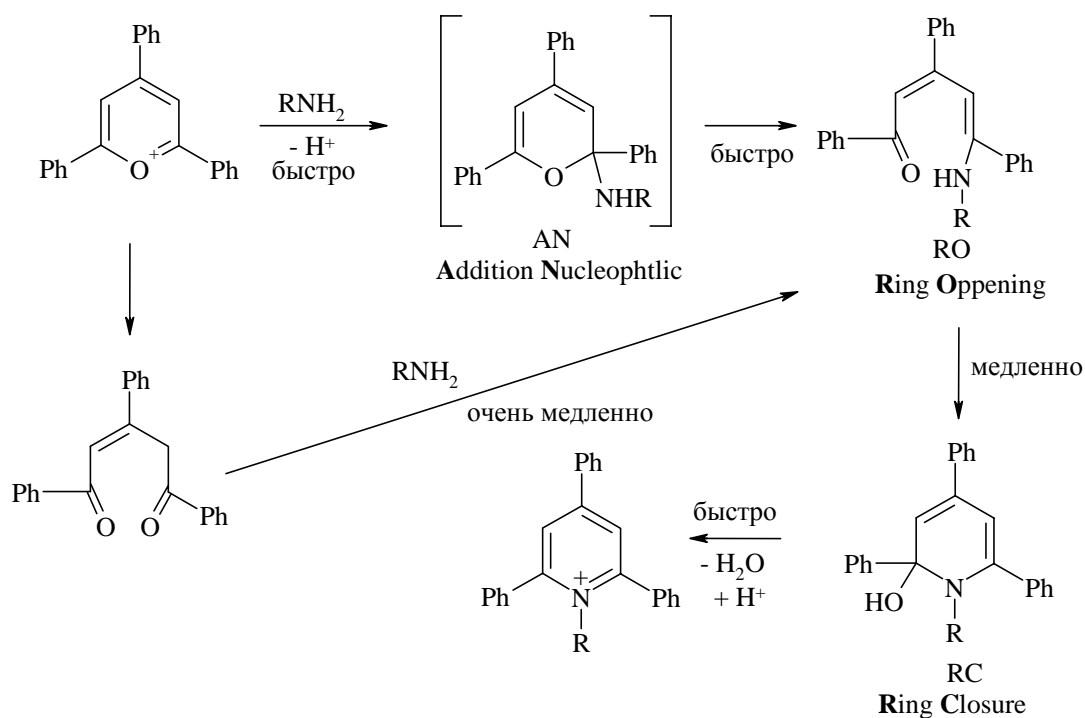
Пирилевые соли легко превращаются под действием аммиака в пиридиновые основания. Так, перхлорат 2,4,6-трифенилпирилия, образующийся при конденсации бензилиденацетофенона с ацетофеноном, с высоким выходом образует 2,4,6-трифенилпиридин под действием аммиака:



Современные представления о механизме процесса основывается на исследовании кинетики реакции с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C . Этот метод оказался очень удобным, так как атомы углерода интермедиатов имеют характерные химические сдвиги.



Процесс идет по ANRORC-механизму:

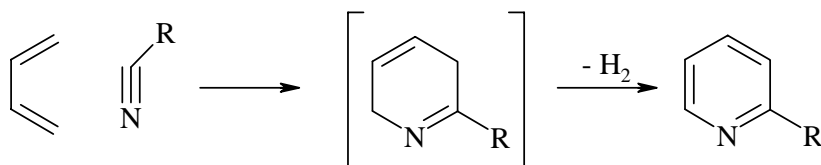


Эта работа А. Катрицкого является блестящим подтверждением ANRORC-механизма [Tetrahedron, **43**, 5171 (1987)].

2.1.2. Образование связи C₍₂₎-C₍₃₎

Синтез пиридинов по реакции Дильса-Альдера 1,3-бутадиенов с нитрилами

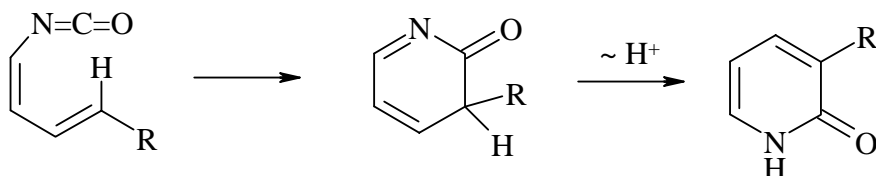
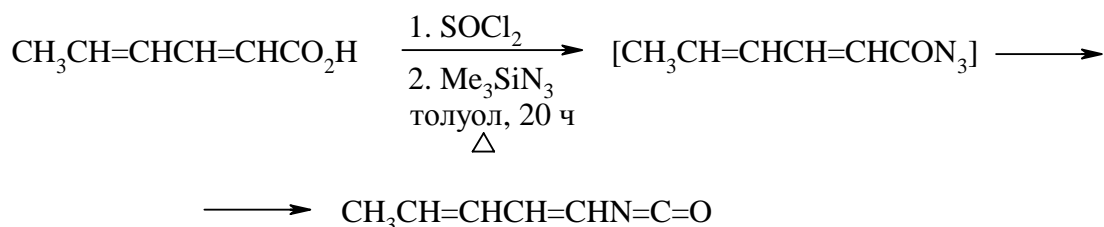
В данном случае в роли диенофила выступает нитрильная группа:



Образующееся 3,6-дигидропроизводное легко подвергается окислительной ароматизации.

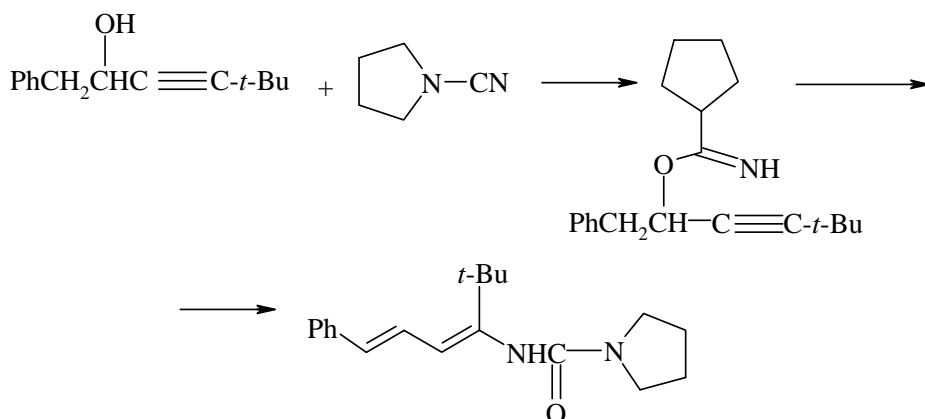
Синтез пиридонов электроциклической термической циклизацией 1,3-диенацилазидов и изоцианатов

Электроциклическое замыкание α,β -*цис*-1,3-пентаденилизоцианата дает 3-метил-2-(1H)-пиридон с удовлетворительным выходом. Исходный изоцианат образуется при обработке хлорангидрида сорбитовой кислоты триметилсилилазидом с последующей перегруппировкой Курциуса [J. Org. Chem., **38**, 2982 (1973)].

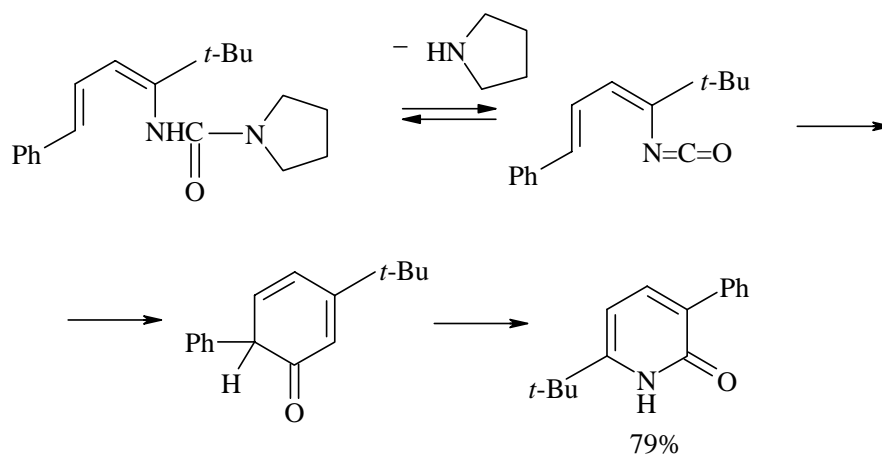


Лабильные изоцианаты полимеризуются при обработке кислотой или термоллизе.

Отличным источником диеновых изоцианатов (хотя в этом случае их в индивидуальном виде не выделяли) являются диеновые псевдомочевинны, которые дают низкую стационарную концентрацию изоцианата, что предотвращает полимеризацию и делает преобладающим внутримолекулярный электроциклический процесс [*J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 747 (1980)]. Сами псевдомочевинны получают конденсацией вторичных пропаргиловых спиртов с N-цианопирролидином.



Псевдомочевинны с указанными заместителями были выделены.

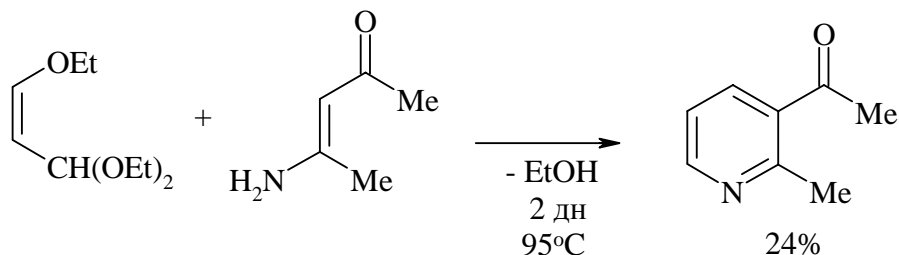


2.1.3. Образование связи C₍₃₎-C₍₄₎

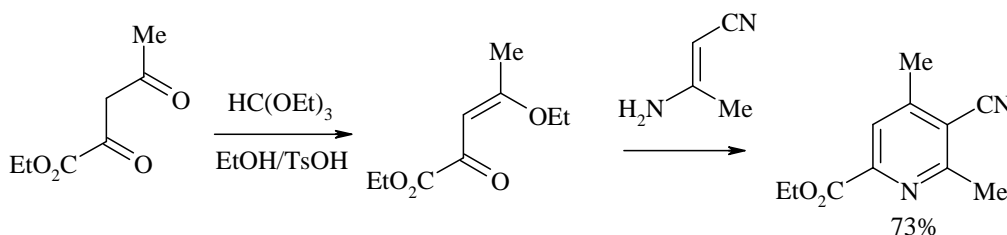
Синтез пиридинов из β-дикарбонильных соединений и β-енаминокарбонильных соединений

При конденсации β-дикарбонильных и β-енаминокарбонильных соединений в мягких условиях образуются 3-ацилпиридины.

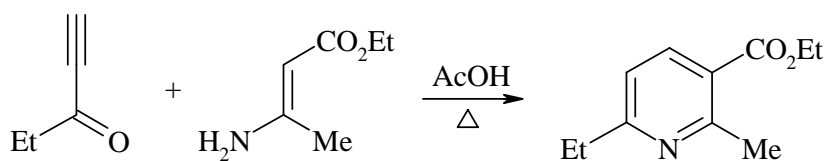
Простейшее β-дикарбонильное соединение – малоновый диальдегид – неустойчиво, поэтому в реакциях обычно используют его скрытую форму – диацеталь эфира енола малонового диальдегида. Енаминокарбонильные соединения легко получают при действии аммиака на β-дикетоны.



Предварительное образование эфира енола приводит только к одной региоориентации циклоконденсации:

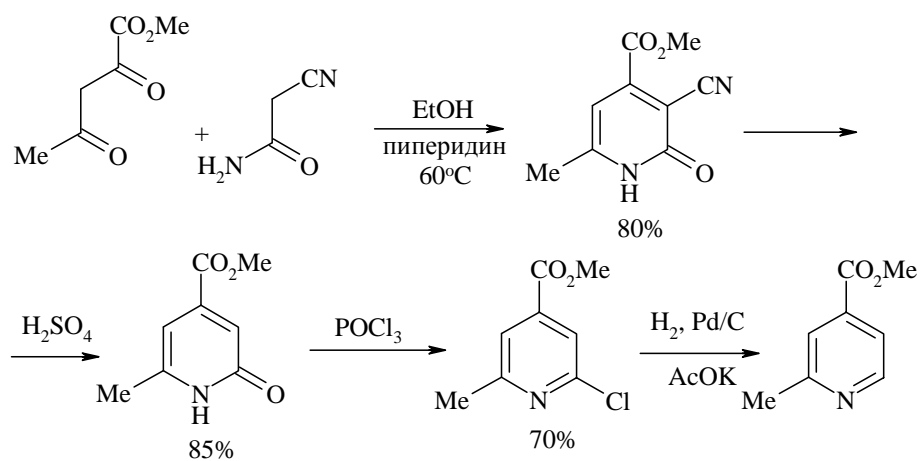


В качестве аналогов β-дикарбонильных соединений можно использовать ацетиленовые кетоны. В реакции образуется исключительно один из возможных изомерных пиридинов (Джоуль и Смит, стр. 90-91):



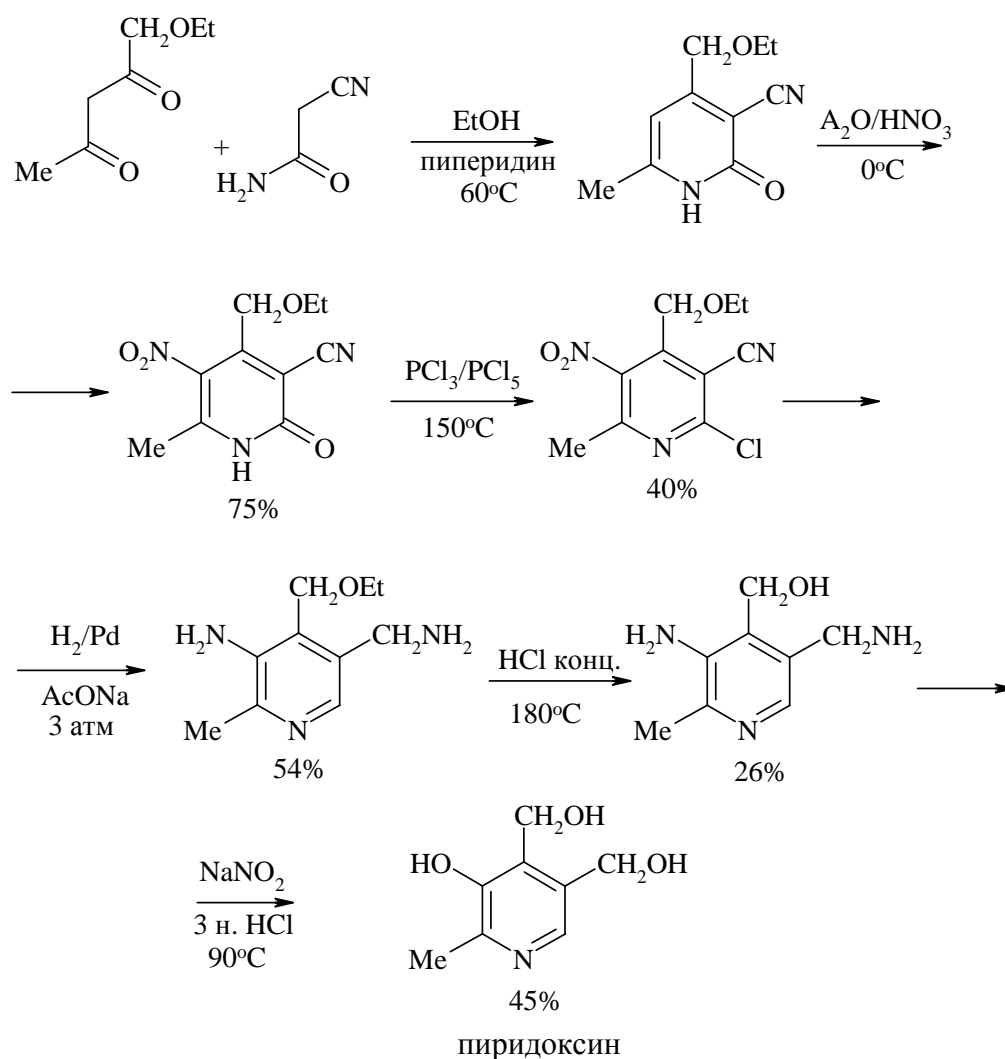
Синтез пиридонов-2 из β-дикарбонильных соединений и цианацетамида (синтез Гуареши). Синтез пиридоксина (витамина В₆)

В основной среде в мягких условиях из β-дикарбонильных соединений и цианацетамида образуются 3-цианопиридоны-2 (Джоуль и Смит, стр. 91-92):



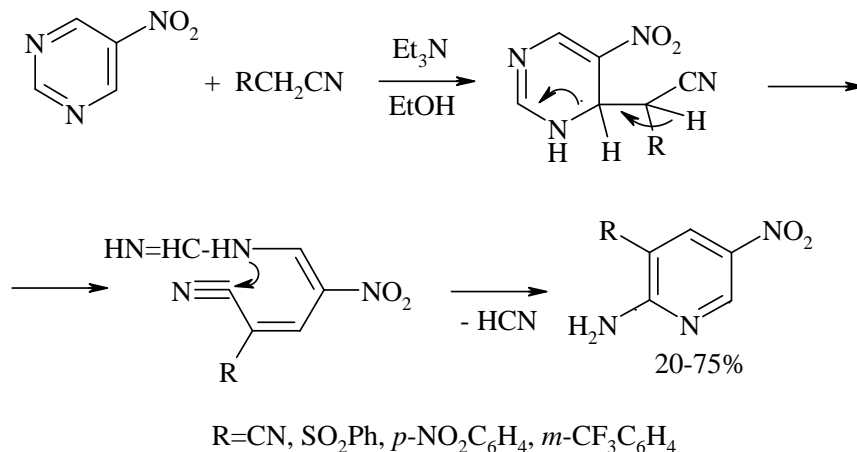
В данном случае различие в реакционной способности карбонильных групп приводит к образованию при конденсации только одного изомера – 6-метил-4-метоксикарбонил-3-цианопиридонон-2. Цианогруппу можно легко элиминировать гидролизом в кислой среде и декарбоксилированием. Замена карбонильной группы на хлор с последующим восстановительным дехлорированием – один из путей перехода от пиридонов-2 к пиридиновым основаниям. Все превращения идут с очень высокими выходами.

Этот метод был использован для синтеза витамина В₆ (пиридоксина) по следующей схеме (Джоуль и Смит, стр. 95):



Трансформация 5-нитропиримидинов под действием нитрилов – синтез 2-амино-5-нитропиридинов

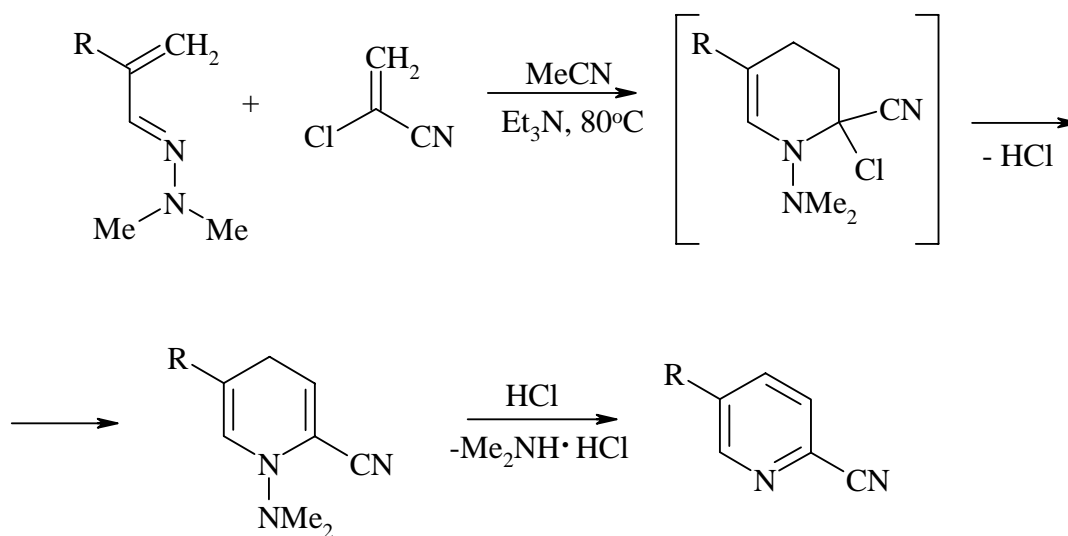
Электронодефицитное ядро 5-нитропиримидина способно рециклизоваться по ANRORC-механизму под действием алифатических нитрилов в основных средах с образованием 2-амино-5-нитропиридинов [Rec. Trav. Chim., **102**, 373 (1983)].



Нуклеофильное присоединение α -метиленовой группы нитрила по положению 4 пиримидина (AN) (образование связи C₍₃₎-C₍₄₎), раскрытие кольца пиримидина (RO) и замыкание пиридинового кольца (RC) за счет образования новой связи C-N₍₁₎ с атомом углерода нитрильной группы приводит (после элиминирования HCN) к 2-амино-5-нитропиридинам. Наличие акцепторных заместителей R в молекуле нитрила облегчает образование карбаниона в основной среде, а следовательно, и нуклеофильную атаку.

Классическая реакция Дильса-Альдера 1-азабутадиенов с электронодефицитными диенофилами

Роль электроноизбыточной гетеродиеновой системы в этом процессе играет N-диметиламиноазабутадиен, а электронодефицитного диенофила – 1-хлор-1-цианоэтилен:



Следует отметить некоторые особенности процесса:

1. региоселективность реакции обеспечивается орбитальным контролем;

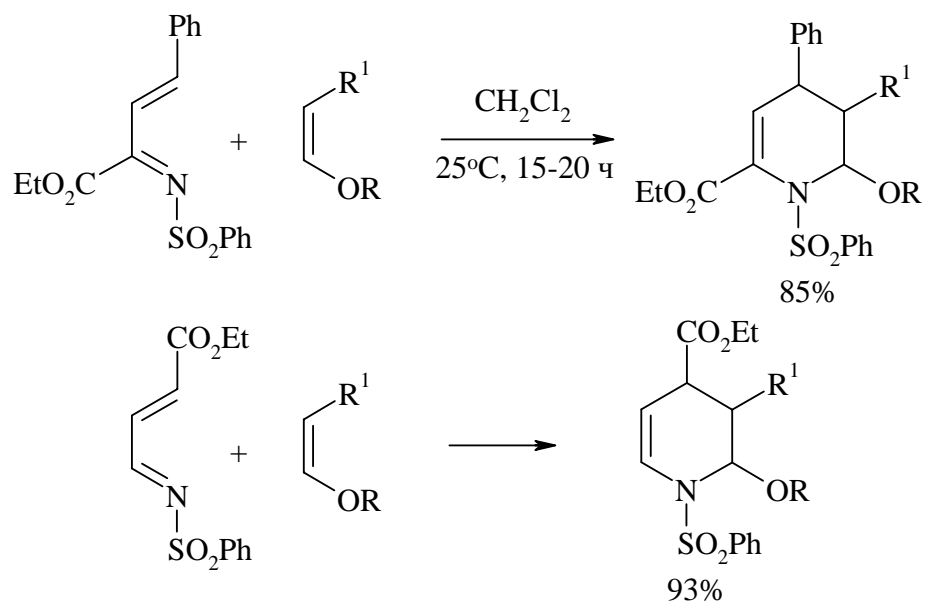
2. наличие атомов хлора и N-диметиламиногруппы в молекуле образующегося аддукта позволяет получать ароматические структуры за счет отщепления гидрохлорида диметиламина.

Heterocycles, **26**(3), 777-818 (1987) – обзор

Использование реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями. Реакции 1-азадиенов с электроноизбыточными диенофилами.

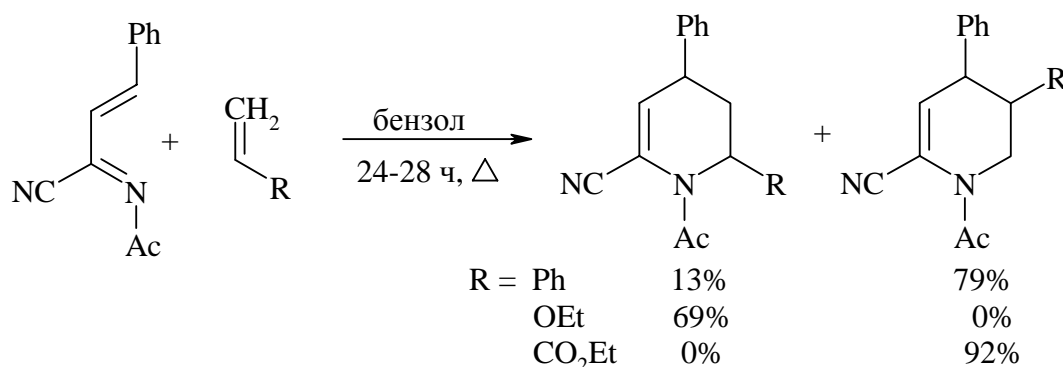
Использование азадиеновой системы 5-нитропиримидина

В предыдущем примере был рассмотрен классический вариант диенового синтеза, когда электроноизбыточный диен реагирует с электронодефицитным диенофилом. Однако известен ряд не менее удачно идущих реакций с иным электронным характером реагентов. Это реакция Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями, то есть взаимодействие электронодефицитного диена с электроноизбыточным диенофилом. Примером может служить использование 1-азадиенов с акцепторными заместителями. В качестве диенофилов могут быть использованы эфиры енолов.



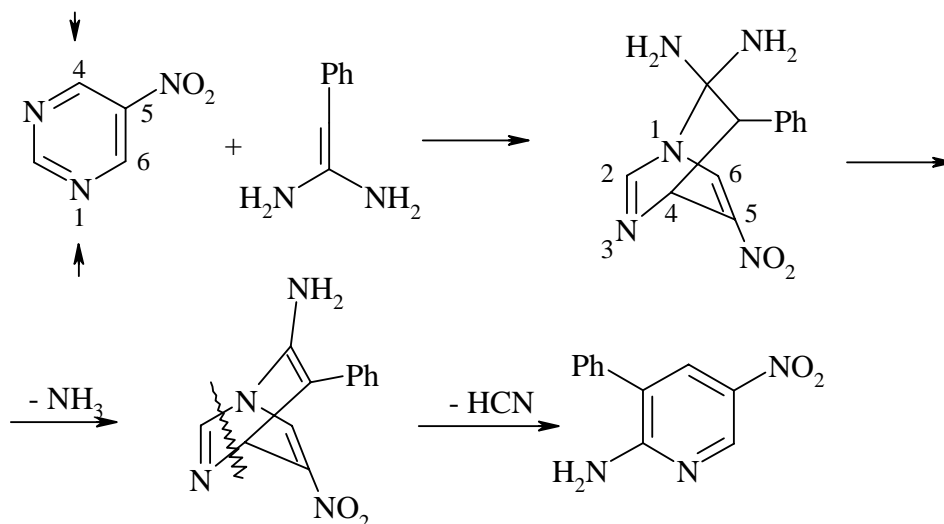
R=Alk, CH₂Ph; R¹=H, Me, OAc

Региоориентация присоединения зависит от характера заместителей, например:

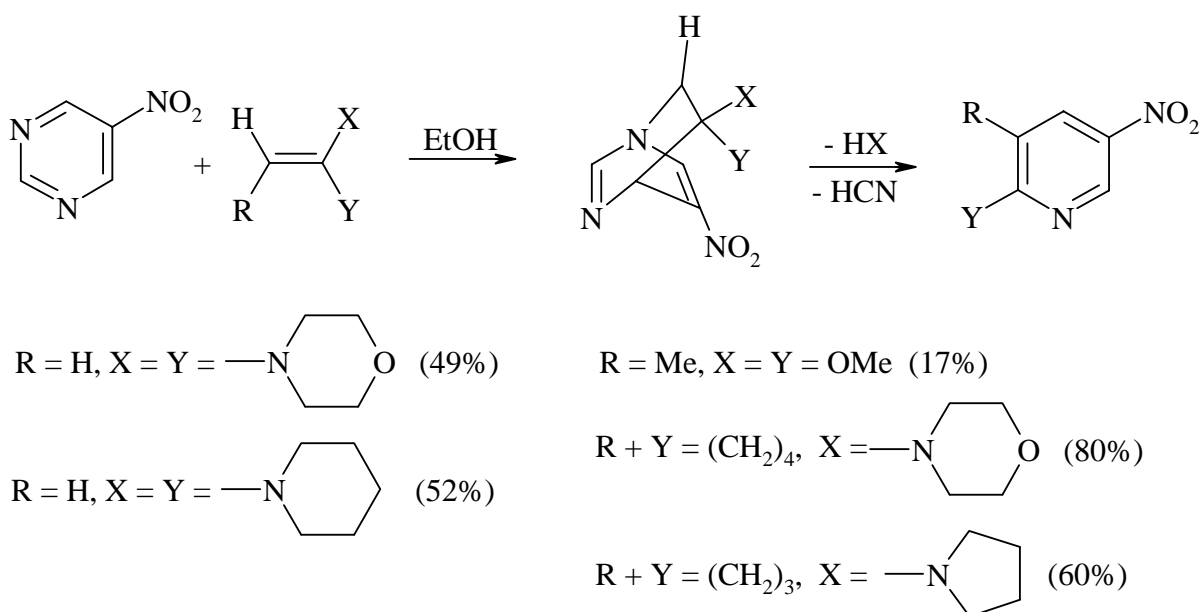


Образующиеся тетрагидропиридиновые аддукты способны к ароматизации в соответствующие пиридины.

В подобных реакциях может быть использована 1-азиленовая система 5-нитропиридина. Так, 5-нитропиридин способен вступать в реакция Дильса-Альдера в качестве электронодефицитного диена с электроноизбыточными амидами в ендиаминной форме [J. Org. Chem., **48**, 2667 (1983)].



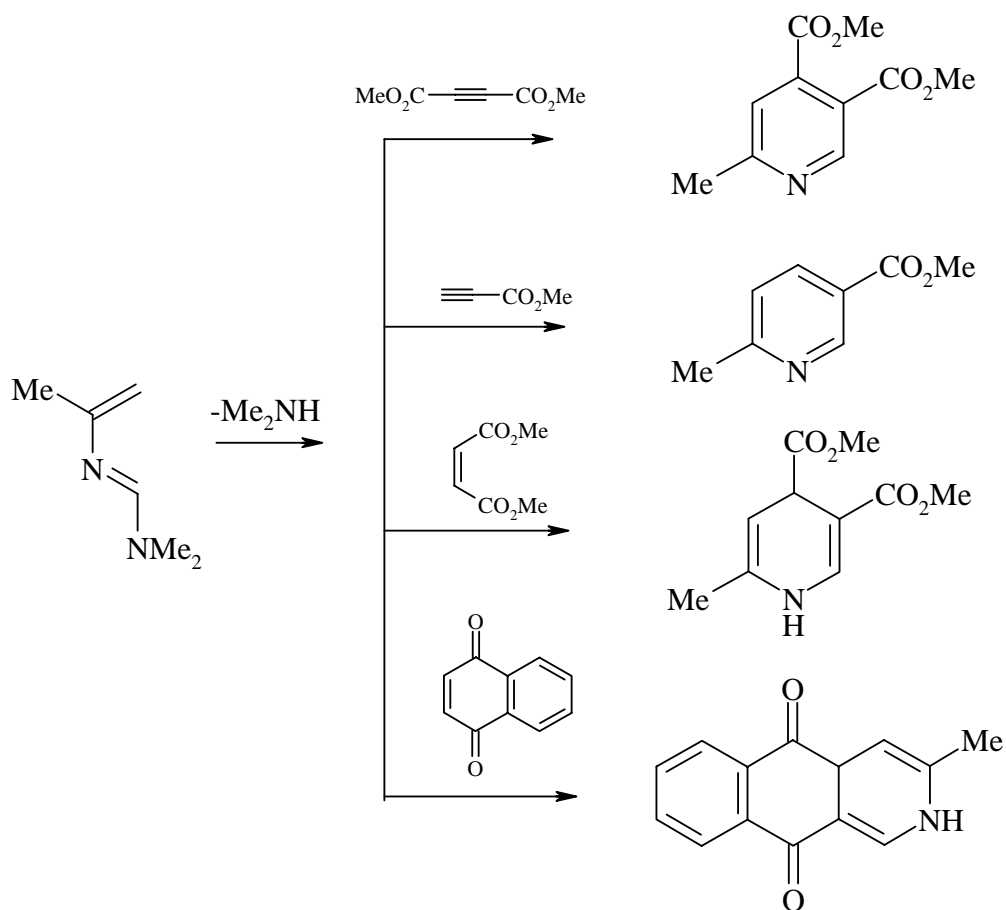
В качестве электроноизбыточных диенофилов были использованы также кетен-N,N- и O,O-ацетали и енамины:



2.1.4. Одновременное образование связей C₍₂₎-C₍₃₎ и C₍₄₎-C₍₅₎

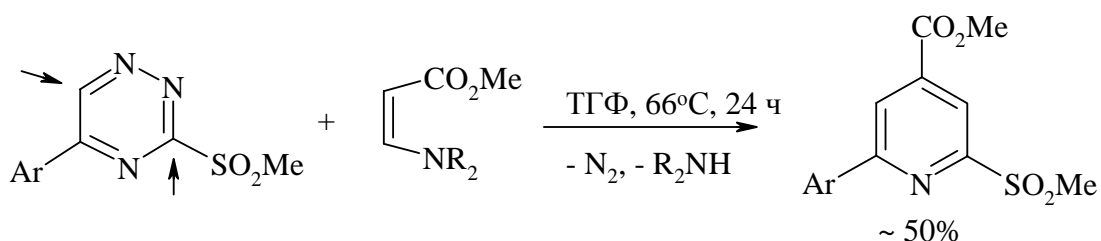
Диеновый синтез с использованием 2-азабутадиенов

При использовании диеновой системы 2-азабутадиена происходит одновременное образование связей C₍₂₎-C₍₃₎ и C₍₄₎-C₍₅₎ с электронодефицитными диенофилами. Применение ацетиленов дает ароматические соединения, этиленов – дигидроструктуры [Tetrahedron Lett., **23**, 3965 (1982)].



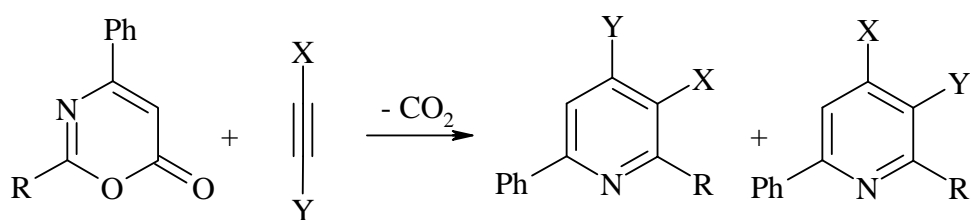
2-Азациеновая система может быть включена в гетероцикл.

Использование 2-азациеновой системы 1,2,4-триазина



Формально происходит замена фрагмента N=N двухуглеродным фрагментом диенофила, причем необходимо отметить, что наличие в диенофиле хорошей уходящей группы позволяет использовать этилены для получения полностью ароматизованных структур.

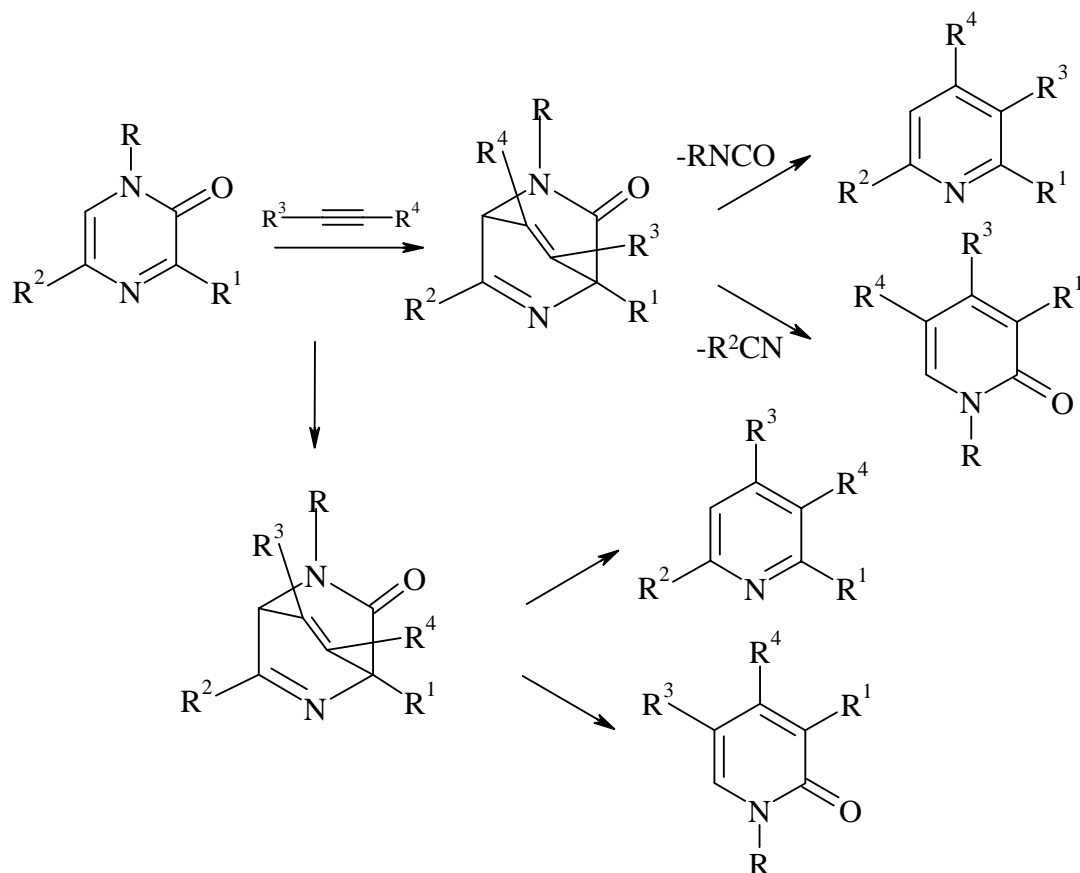
Использование 2-азациеновой системы 1,3-оксазин-6-она



R = H, Me, Ph, CO₂Et

В случае $X = Y = \text{Me}_3\text{Sn}$, Bu_3Sn , Me_3Si образуется один изомер, если X такие же, а $Y = \text{H}$, то образуется смесь изомеров.

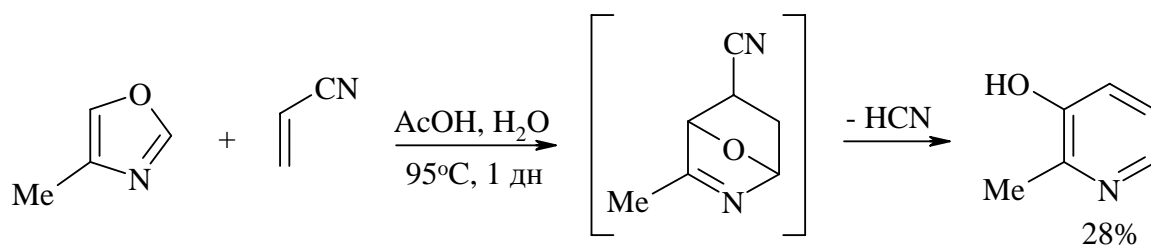
Использование 2-азадиеновой системы 2-(1H)-пиразинона



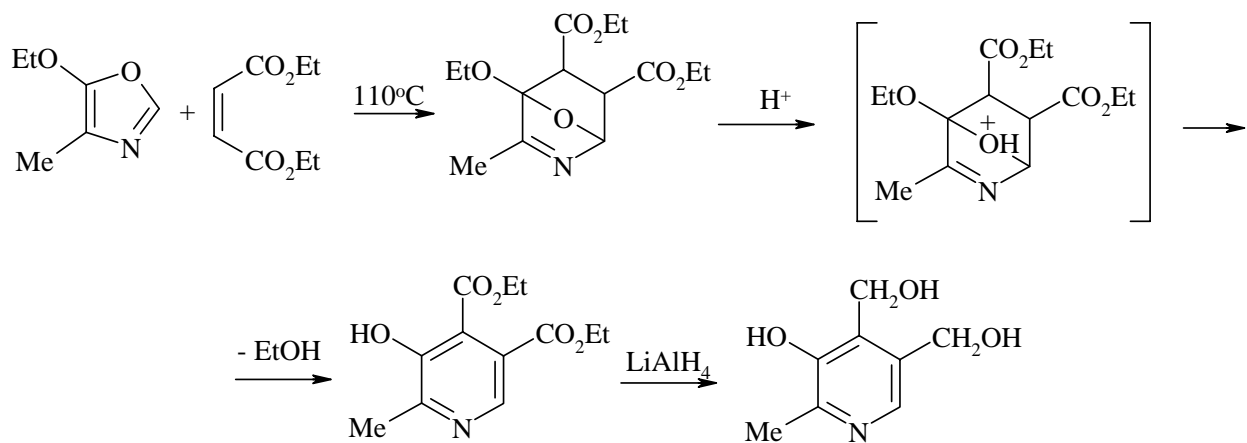
Образование смеси пиридинов и пиридонов обусловлено различными направлениями распада циклоаддукта с элиминированием алкилизотиоцианата или алкилнитрила, а изомерные по отношению друг к другу пиридины и пиридоны образуются за счет различной региоориентации самого [4+2]-циклоприсоединения.

Использование диеновой системы оксазола

Циклоприсоединение этиленовых диенофилов к оксазолам приводит к непрочным циклоаддуктам, легко отщепляющим воду или HCN (если используется акрилонитрил). (Джоуль и Смит, стр. 92).



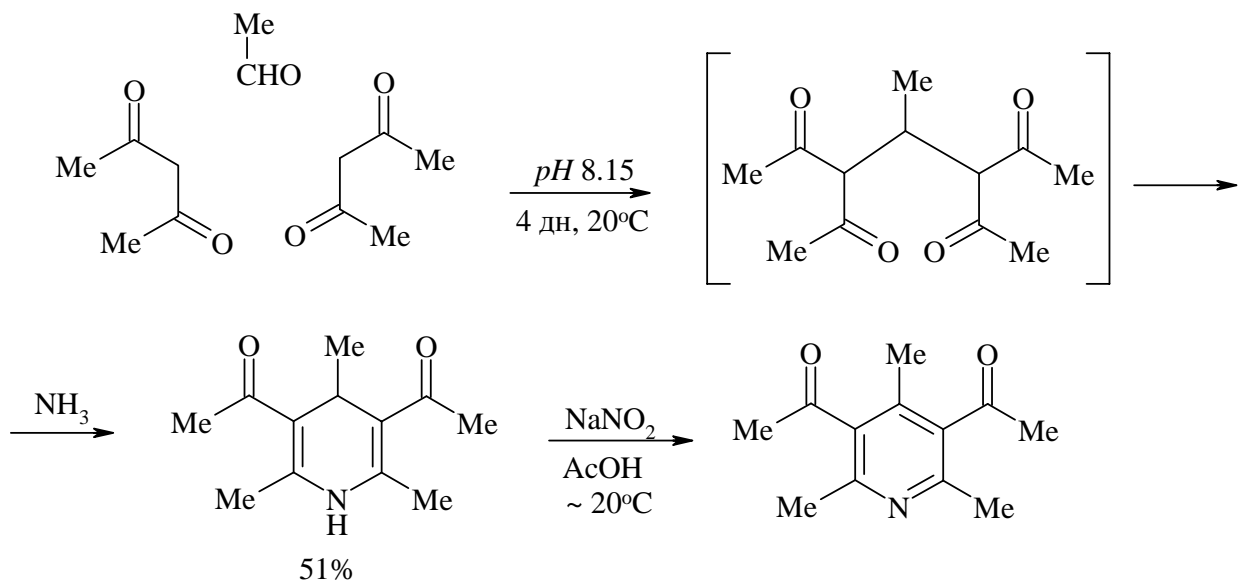
На основании этого процесса осуществлен более удобный, чем по методу Гуареши, синтез пиридоксина (витамина B_6):



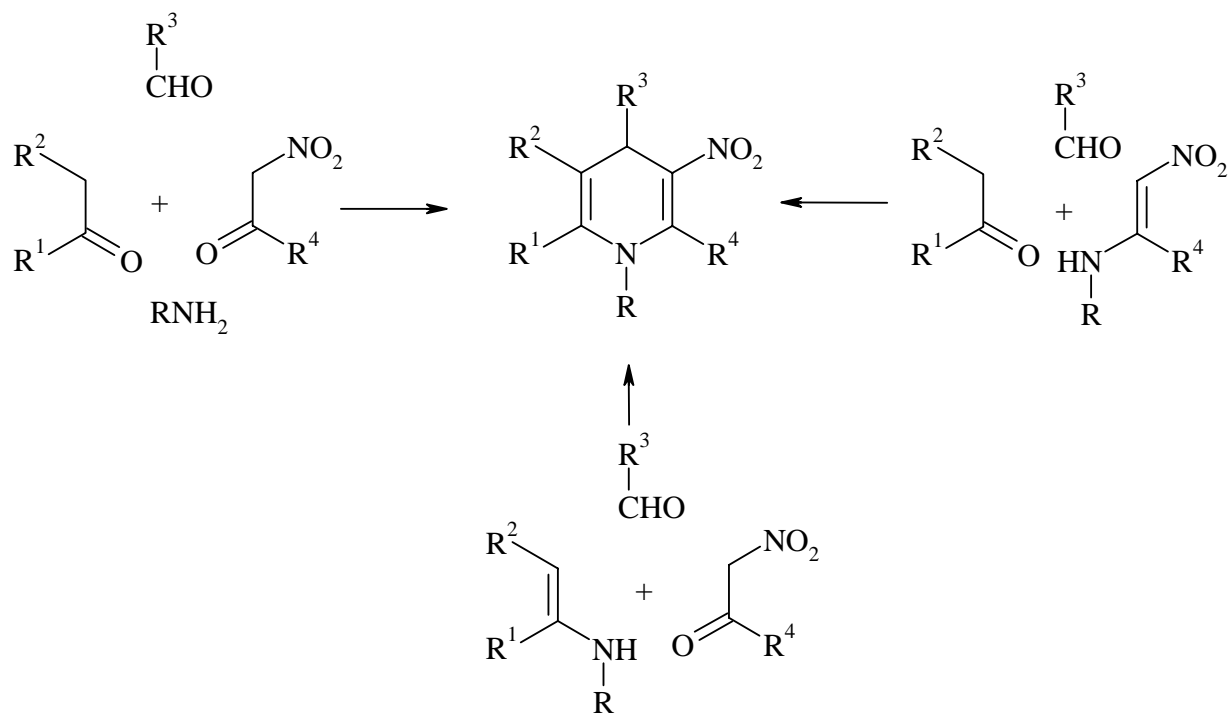
2.1.5. Образование связей C₍₃₎-C₍₄₎ + C₍₄₎-C₍₅₎ + C-N

Синтез 1,4-дигидропиридинов по Ганчу – трехкомпонентная конденсация альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака

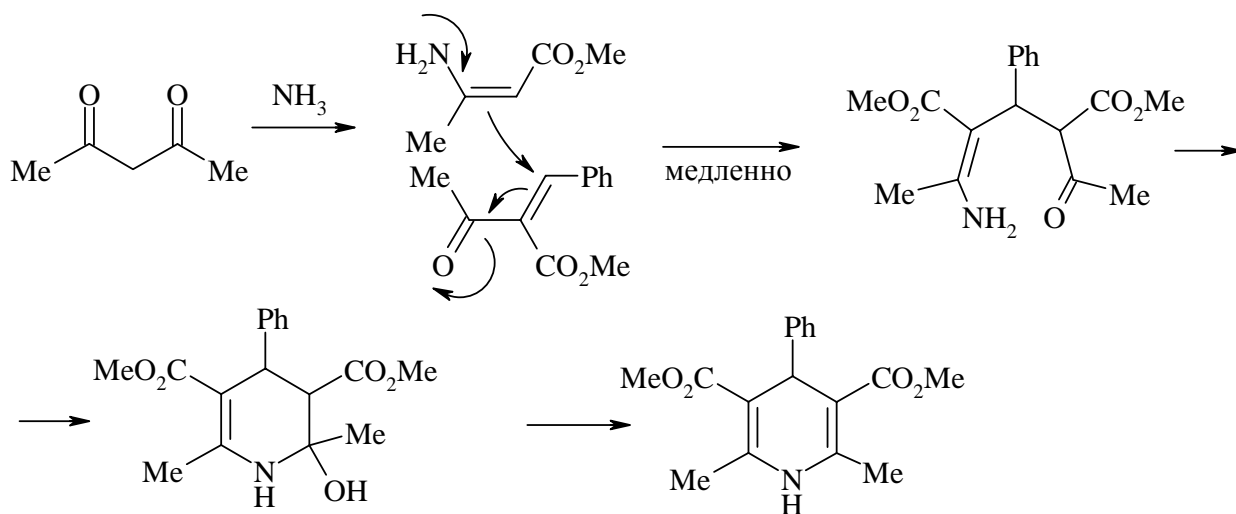
Собственно метод Ганча – использование 2 моль β-дикарбонильного соединения, 1 моль альдегида и аммиака позволяет получать только симметричные 1,4-дигидроаддукты. 1,4-Дигидроаддукты при окислении дают пиридины (Джоуль и Смит, стр. 90).



Для получения несимметричных соединений используют либо различную активность карбонильных и метиленовых компонент, либо сначала получают енаминокарбонильные соединения:

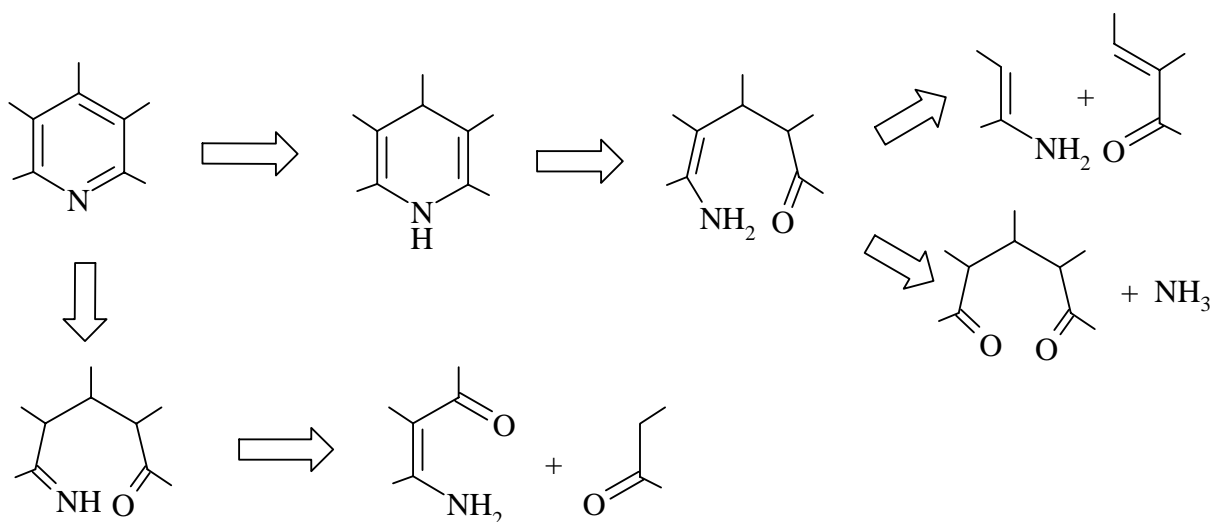


Современные представления о механизме синтеза Ганча развиты в работах А. Катрицкого на примере взаимодействия ацетоуксусного эфира, бензальдегида и аммиака [Tetrahedron, **43**, 5171 (1987)].

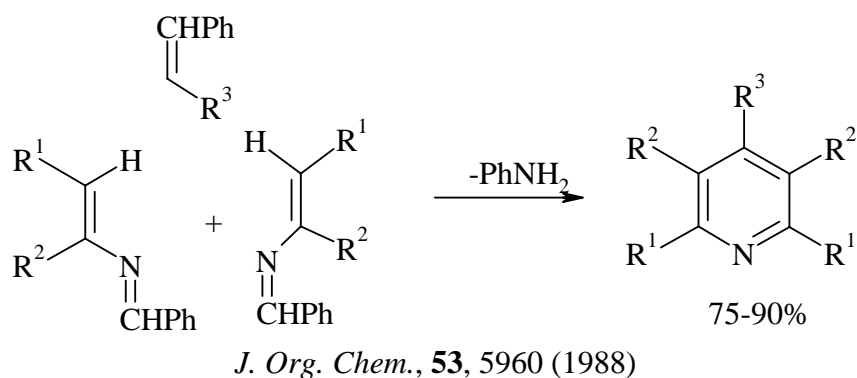


Основными являются два интермедиата – продукты взаимодействия ацетоуксусного эфира с аммиаком (аминокротонный эфир) и с бензальдегидом (халкон). Оба интермедиата были обнаружены в реакционной смеси. Стадией, определяющей скорость процесса является сопряженное присоединение аминокротоната к непредельному кетоэфиру.

Этот путь можно предложить *apriori* на основании ретросинтетического анализа:



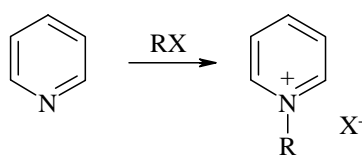
Интересным вариантом синтеза Ганча служит реакция 2-азидиенов с азометинами, которая идет не по механизму диенового синтеза. Роль альдегида в этом случае играет основание Шиффа.



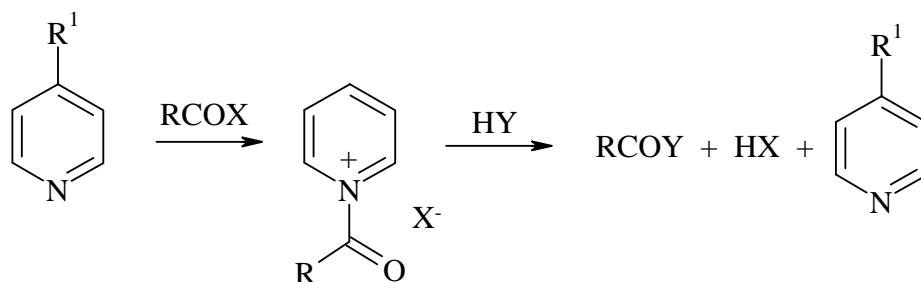
Химические свойства пиридина

Пиридин представляет собой ароматическую 6π-электронную систему, которая образуется за счет π-электронов трех двойных связей кольца. Неподделенная пара электронов атома азота лежит в плоскости, перпендикулярной плоскости π-системы кольца и не принимает участия в создании ароматического секстета. Отсюда вытекают два очень важных для химии пиридина следствия: во-первых, атом азота обладает основными и нуклеофильными свойствами, во-вторых, за счет большей, чем у углерода, электроотрицательности атома азота ядро пиридина приобретает π-дефицитность, так как электронная плотность в кольце распределена неравномерно и частично локализована на атоме азота.

Нуклеофильность кольцевого атома азота проявляется в его способности к алкилированию и ацилированию. При алкилировании образуются устойчивые пиридиновые соли:

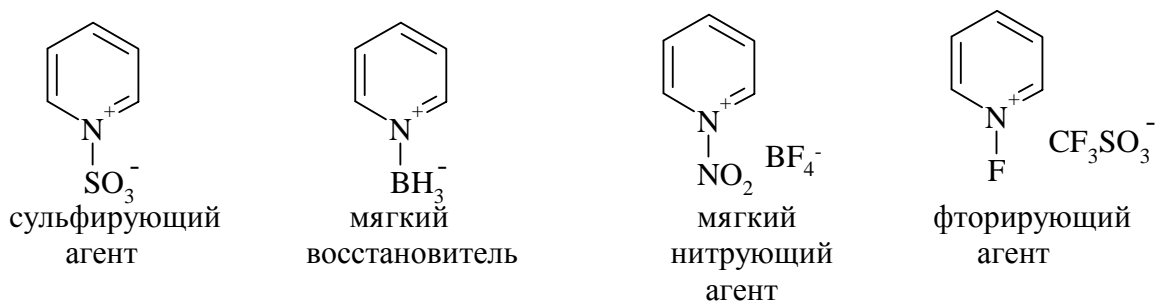


При образовании ацилиевых солей необходимо использовать избыток пиридина для связывания HX . Образующиеся ацилиевые соли являются очень сильными ацилирующими агентами, превосходящими по активности ангидриды и хлорангидриды кислот.

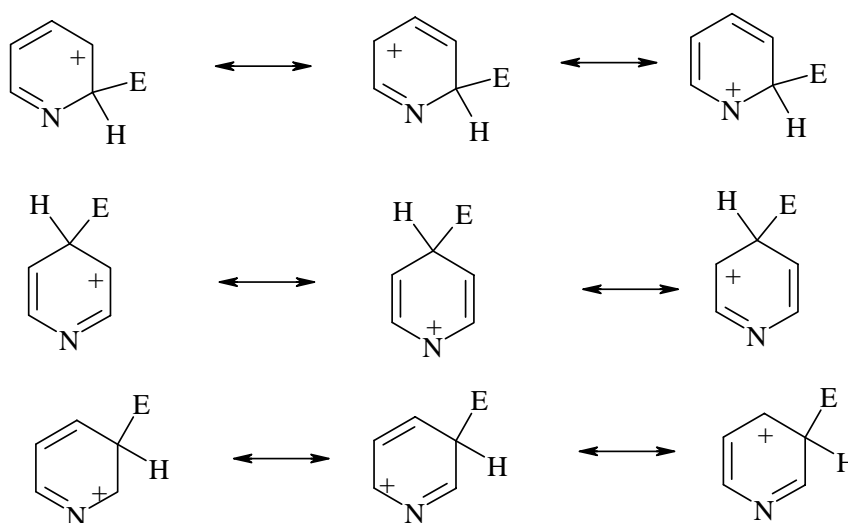


N -Ацилпиридиновые соли с $\text{R}^1 = \text{NMe}_2$ нашли широкое применение для ацилирования пространственно затрудненных спиртов.

Для пиридина характерно образование комплексов с кислотами Льюиса, которые в большинстве своем служат мягкими электрофильными агентами:



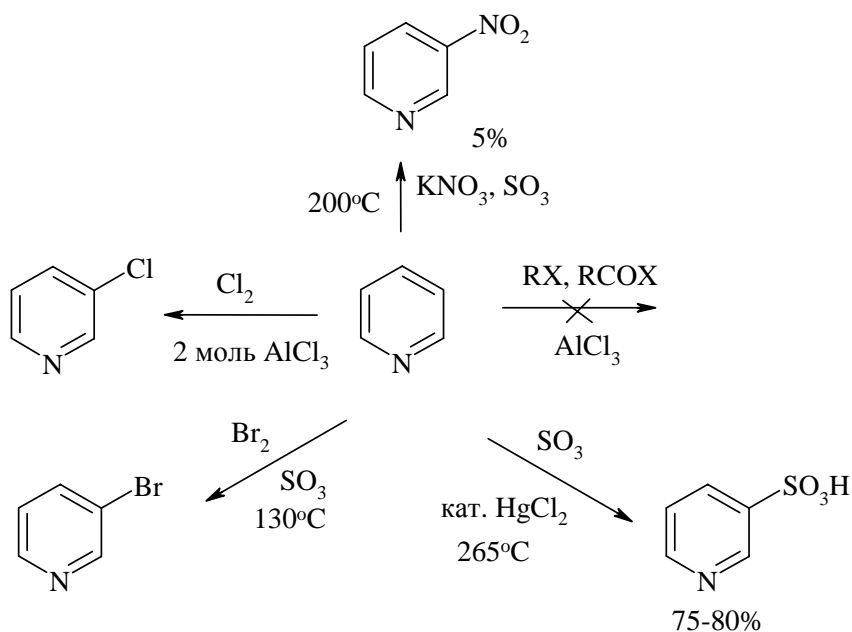
Реакции электрофильного замещения для пиридина идут с большим трудом, что обусловлено π -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать соли с протонными кислотами и комплексы с кислотами Льюиса. Атака электрофила идет по положению 3. По способности к электрофильному замещению пиридин напоминает нитробензол.



Несмотря на то, что в резонансной стабилизации промежуточного катиона при электрофильной атаке участвует одинаковое число мезомерных структур как при

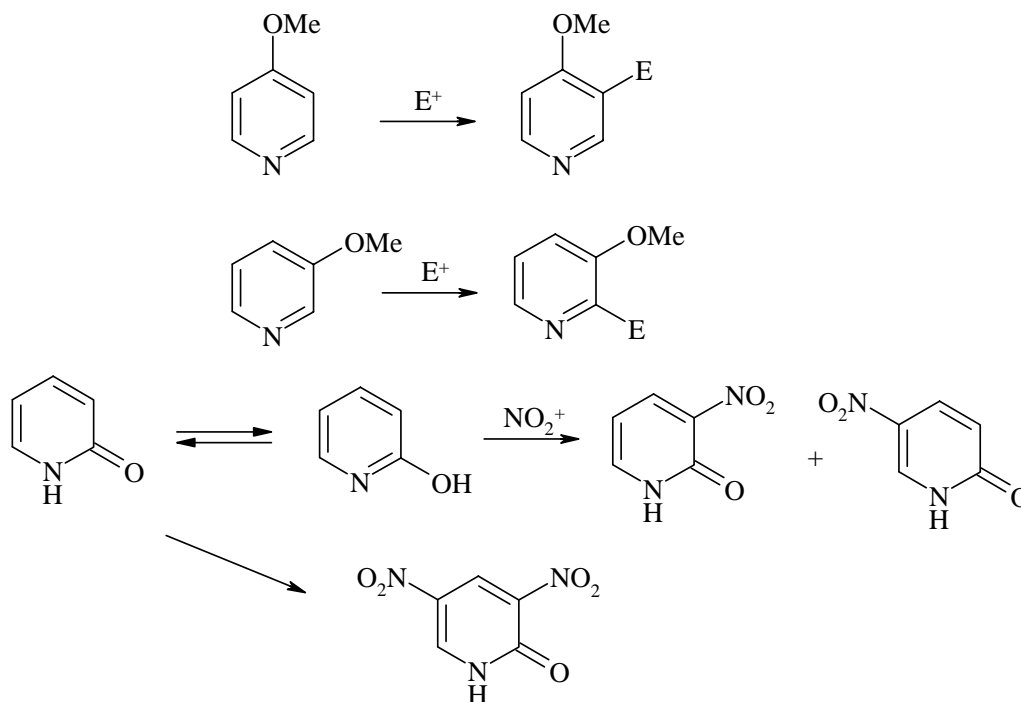
замещении по положению 3, так и по положениям 2 и 4, в последнем случае катионы с положительным зарядом на иминном атоме азота крайне невыгодны.

В силу указанных выше причин реакции электрофильного замещения для пиридина идут в жестких условиях и часто с низкими выходами:



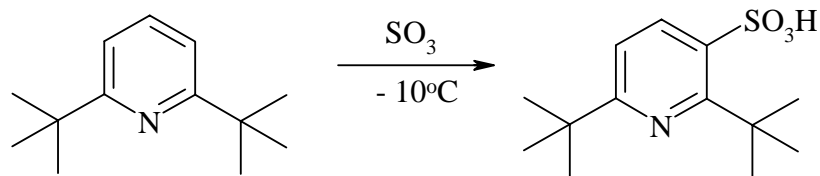
Так, только процессы галогенирования и сульфирования в указанных условиях идут с удовлетворительными выходами, а алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафту вообще осуществить не удастся.

Введение донорных заместителей облегчает течение процесса электрофильного замещения. Так, 2,4,6-триметилпиридин (*симм*-коллидин) нитруется нитратом калия в олеуме уже при 100°C с выходами 60-70%. Алкокси- и гидроксигруппы не только существенно облегчают электрофильное замещение, но и ориентируют его в *орто*- и *пара*-положения по отношению к этим заместителям:

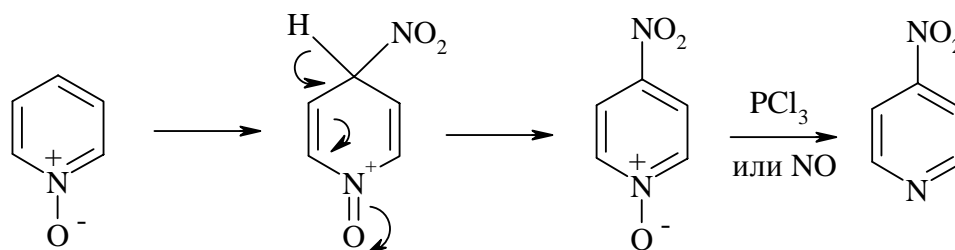


Нитрование пиридона-2 приводит к образованию смеси 3- и 5-нитропиридонов с высокими выходами, а в жестких условия удается получить 3,5-динитропиридон-2.

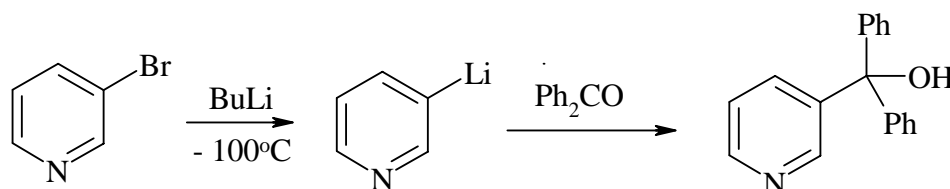
Комплексообразования электрофильных агентов по атому азота пиридина можно избежать, если ввести в положения 2 и 6 объемные заместители, которые в силу стерических факторов будут препятствовать координации по атому азота. Так, сульфирование 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина идет чрезвычайно легко уже при -10°C .



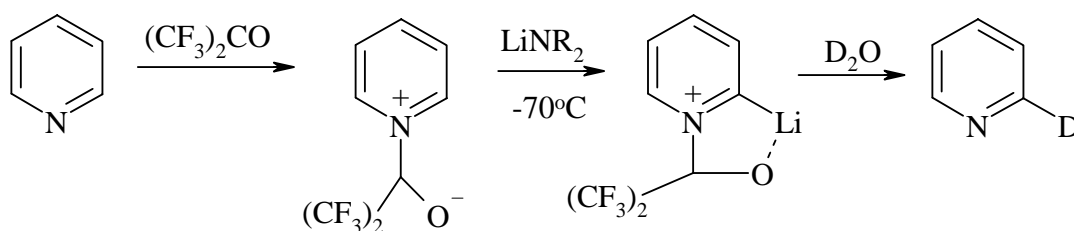
Образование N-оксидов облегчает электрофильное замещение и меняет его ориентацию. Если учесть возможность последующей дезоксигенации под действием POCl_3 или NO , то такой синтетический подход очень удобен для получения пиридинов, содержащих заместители в α - и γ -положениях:



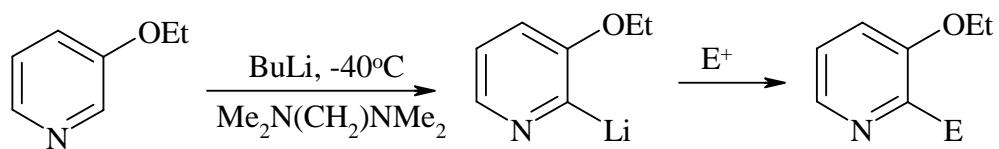
Альтернативным путем введения электрофилов в ядро пиридина является использование литированных производных, хотя этот метод менее распространен в пиридиновом ряду по сравнению с пятичленными гетероциклами. 3-Литийпиридин получают обменной реакцией из 3-бромпиридина:



Использование комплекса пиридина с гексафторацетоном позволяет провести селективное литирование по положению 2:

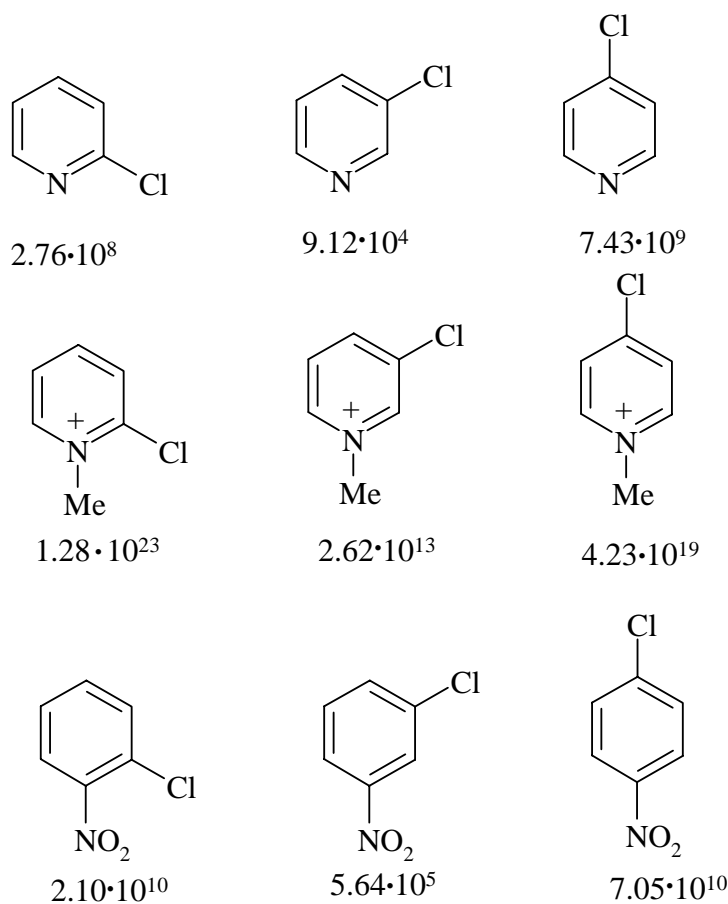


Наличие 3-алоксигруппы также облегчает литирование в положение 2:

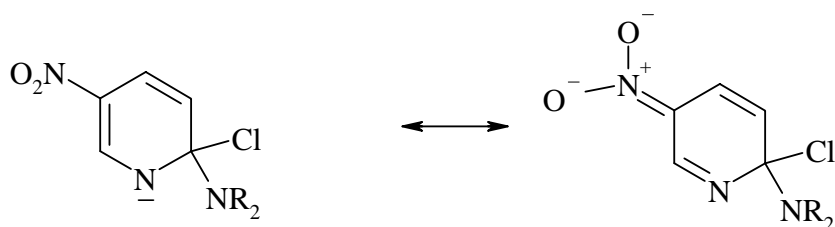


Наиболее характерными для пиридинов являются реакции нуклеофильного замещения. Нуклеофильное замещение идет по положениям 2 и 4. Механизм процесса – присоединение-отщепление.

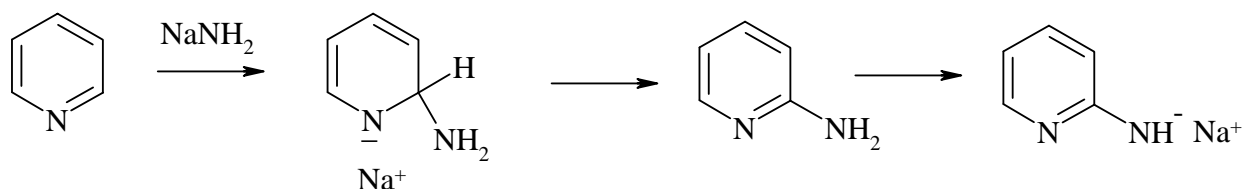
Факторы скорости нуклеофильного замещения:



Акцепторные заместители облегчают нуклеофильное замещение уходящей группы за счет дополнительной стабилизации анионного интермедиата:

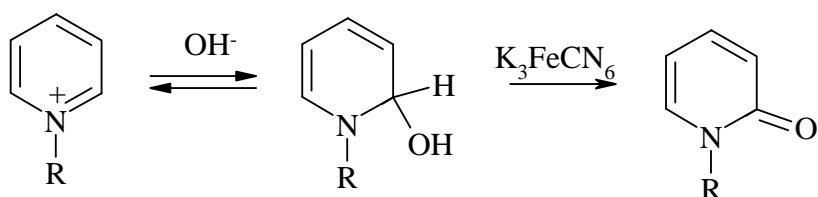


Нуклеофильное замещение гидрид-иона на аминогруппу под действием амида натрия известно как реакция Чичибабина:

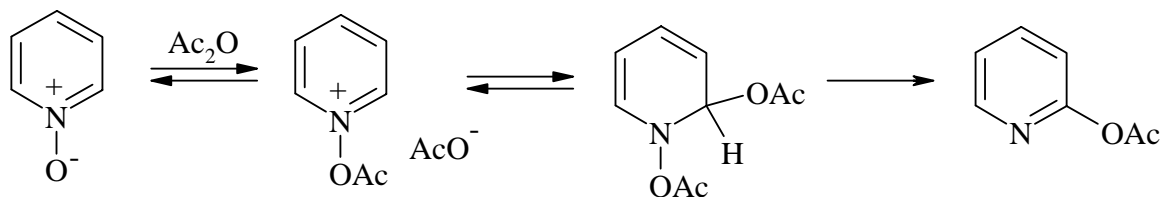


Элиминирование гидрид-иона, который не является независимой кинетической единицей, может происходить только в результате окислительного процесса. В последние годы в качестве окислителя с успехом используют перманганат калия (работы Ван дер Пласа).

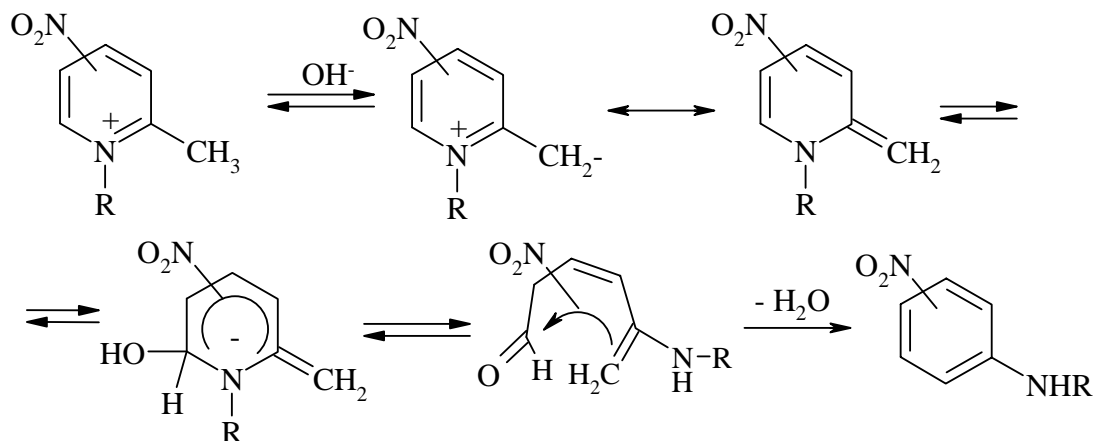
Соли пиридиния могут подвергаться гидроксигированию, приводящему к образованию 1-алкилпиридонов-2. Процесс идет аналогично аминированию, в качестве окислителя используют K_3FeCN_6 .



Реакция N-оксида пиридина с уксусным ангидридом приводит к получению 2-ацетоксипиридина по следующему механизму:



В 70-х годах на кафедре органической химии было открыто явление изомеризационной рециклизации α -метилнитропиридиниевых солей в анилины под действием оснований [А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов, *ДАН*, **236**, 634 (!977)]. Этот процесс включает в себя первоначальное образование ангидрооснований за счет высокой CH -кислотности α -метиленовой группы, нуклеофильное присоединение гидроксила, раскрытие кольца по связи C-N и рециклизацию с образованием новой связи C-C :



Более высокие выходы анилинов получаются при использовании в качестве основания водного раствора метиламина.