

М. А. Юровская, О. Д. Митькин, Ф. В. Зайцева

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПИРИДИНОВ*

2**. СИНТЕЗ АЦИЛПИРИДИНОВ, ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

(ОБЗОР)

В обзоре обобщены литературные данные за последние 15 лет по методам синтеза ацилпиридинов, пиридинкарбонновых кислот и их производных, основанным на прямой функционализации пиридинового ядра и на модификации заместителей.

Предлагаемый вниманию читателей обзор является второй частью серии обзоров, посвященных методам функционализации пиридинового ядра. В этой части обобщены методы получения ацилпиридинов, пиридинкарбонных кислот и их производных, основанные как на прямой функционализации пиридинового ядра, так и на модификации имеющихся в ядре заместителей. Следует отметить универсальность большинства рассмотренных методов для получения разнообразных производных пиридина, содержащих помимо указанных функциональных групп самые разнообразные заместители. Ограничения тех или иных методов будут оговорены особо в каждом отдельном случае.

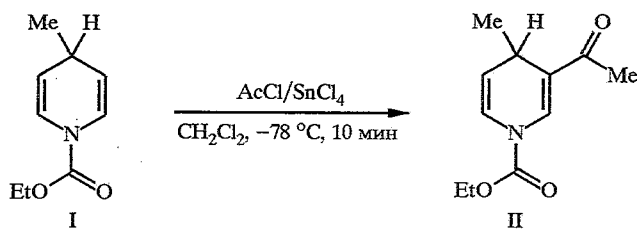
1. АЦИЛПИРИДИНЫ

1.1. Использование электрофильных процессов

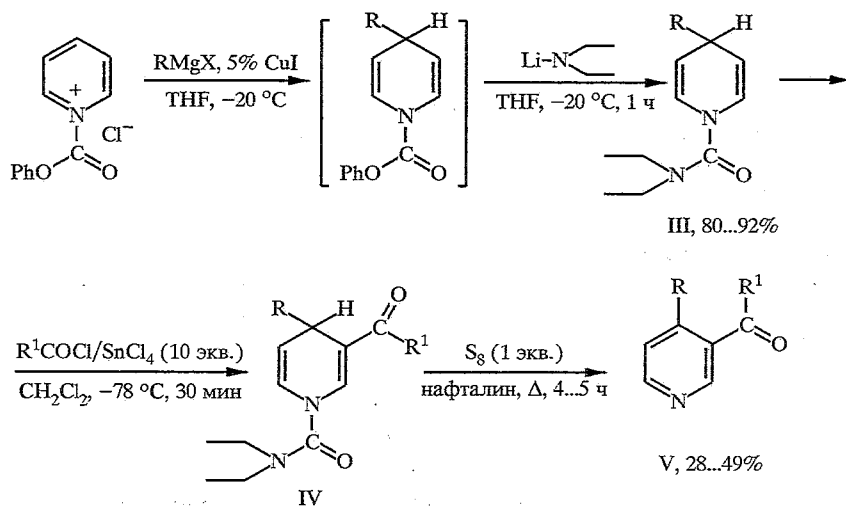
Широко известно, что одним из общепринятых методов введения ацильных групп в ароматические и гетероароматические ядра является прямое ацилирование по Фриделю—Крафтсу. Однако инертность пиридина к реакциям электрофильного замещения и способность его к комплексообразованию с кислотами Льюиса, еще более усиливающему электронодефицитность ядра, делают невозможным применение этого метода в ряду производных пиридина без предварительных структурных модификаций. Удобным вариантом такой модификации пиридинового ядра служит предварительное образование 1-ацил- или 1-алкокси(арилокси)карбонилдигидропиридинов, легко доступных по реакции Гриньяра с соответствующими пиридиниевыми солями (см., например, [1] и цитированные в обзоре ссылки). Действительно, поскольку электронная плотность в β -положении енаминной системы 1-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридинов повышена, а комплексообразующие свойства сведены на нет наличием электроноакцепторного заместителя у атома азота, ацилирование 1-этоксикарбонил-4-метил-1,4-дигидропиридина (I) хлористым ацетилдом в присутствии SnCl_4 идет по положению 3 пиридинового ядра [2].

* Посвящается проф. А. Катрицкому в связи с его 70-летием.

** Сообщение 1 см. [1].



Однако, по данным спектров ПМР, выход соединения II не превышает 50% за счет продуктов разложения дигидропиридина I кислотами Льюиса [2]. 1-Диалкилкарбамоил-1,4-дигидропиридины III более стабильны и являются лучшими субстратами для реакции Фриделя—Крафтса. Для получения исходных соединений III предложен «one-pot» синтез по следующей схеме:



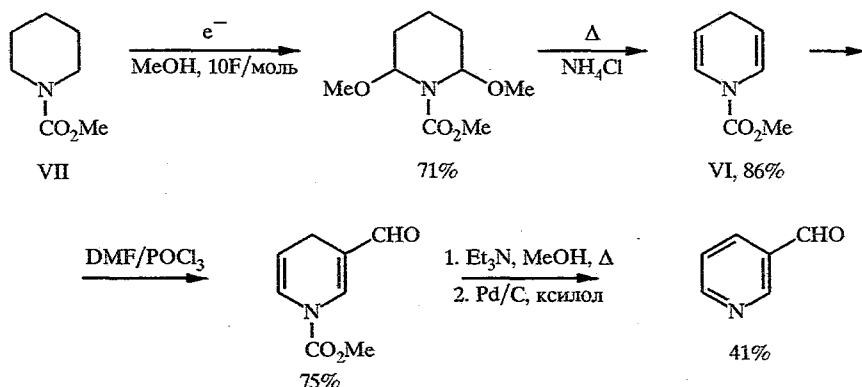
Образующиеся 3-ацил-1,4-дигидропиридины могут быть легко ароматизованы в соответствующие 3-ацилпиридины при использовании различных окислителей. Хотя общие выходы 4-замещенных 3-ацилпиридинов V не превышают 49% (табл. 1), этот трехстадийный процесс достаточно удобен и представляет собой пример непрямого ацилирования пиридинового ядра по Фриделю—Крафтсу [2].

Т а б л и ц а 1

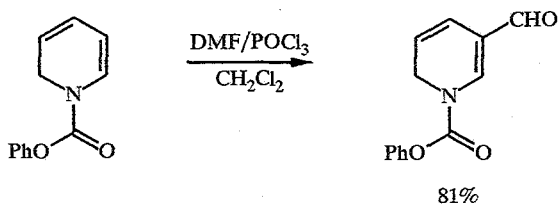
Ацилирование 1-диалкилкарбамоил-1,4-дигидропиридинов III по Фриделю—Крафтсу

R	R ¹	Выход, %
Bu	Me	38
Bu	Et	46
Bu	Pr	42
Bu	<i>i</i> -Pr	30
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Me	49
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Pr	43
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>i</i> -Pr	28
Ph	Me	28
Me	Et	36

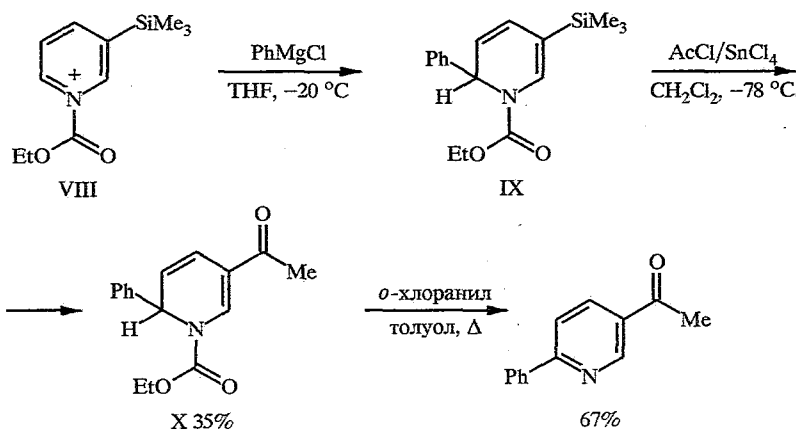
Аналогичные исходные соединения успешно формилируются по Вильсмейеру. Интересный способ получения субстрата для синтеза 3-формилпиридин — енкарбоната VI основан на использовании анодного диметоксилирования карбамата VII [3]:



Известен также пример региоселективного формилирования [4] незамещенного 1-феноксикарбонил-1,2-дигидропиридина по положению 5:

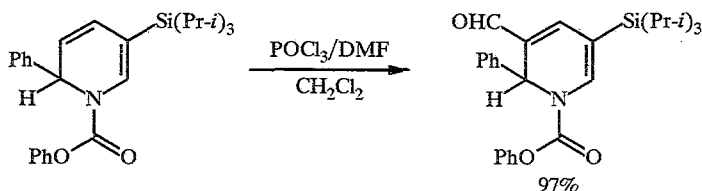


Применение указанного метода для синтеза 2-замещенных 5-ацилпиридинов осложнено большей, чем у 1,4-дигидропиридинов, нестабильностью 1,2-дигидроструктур по отношению к кислотам Льюиса и отсутствием региоселективности при синтезе исходных 2-замещенных 1,2-дигидропиридинов по реакции Гриньяра. Эти трудности удалось преодолеть при использовании в качестве исходных соединений 3-триметилсилил-1-этоксикарбонилпиридиновых солей VIII [2, 5].



Благодаря наличию триметилсилильной группы в положении 3 соединения VIII присоединение фенилмагнильбромид идет региоселективно по положению 6. Дигидропиридин IX, активированный к электрофильной атаке наличием атома кремния, ацилируется — десилилируется, давая соединение X, которое ароматизуется хлоранилом в 5-ацетил-2-фенилпиридин.

В противоположность этому использование объемной триизопропилсилильной группировки, видимо, в силу стерических факторов приводит не к *inco*-замещению, а к ацилированию по положению 3. Так, в условиях реакции Вильсмейера с очень высоким выходом образуется соответствующий 3-формил-1,2-дигидропиридин с сохранением триалкилсилильной группировки [5].



Реакции электрофильного *inco*-ацилирования могут подвергаться не только триалкилсилилированные дигидропиридины, но и другие элементоорганические производные самого пиридина. Например, 2-триметилстаннилпиридины [6—9] реагируют с хлорангидами кислот, давая соответствующие 2-ацилпроизводные с хорошими выходами, а для 3- и 4-триметилстаннилпроизводных требуется использование катализаторов — производных Pd (II): Pd(PPh₃)₂Cl₂ (XIa) или Pd(PPh₃)₂(COC₆H₄)₂ (XIб) (табл. 2.).

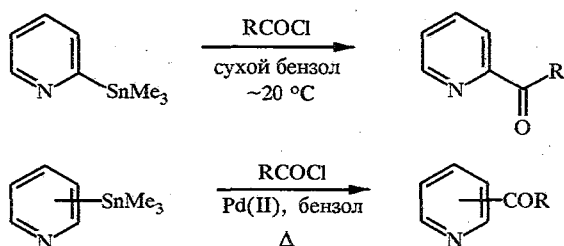
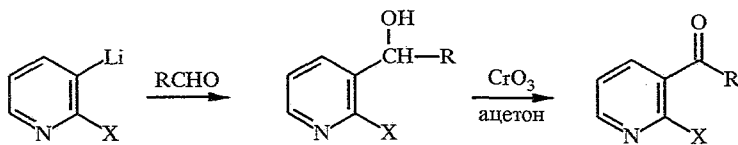


Таблица 2

Ацилирование 3- и 4-триметилстаннилпиридинов [6]

Пиридил	RCOCl	Катализатор	Время реакции, ч	Выход, %
Py-3	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	XIa	8	68
Py-3	Ph	XIa	8	67
2-MePy-3	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	XIa	8	67
2-MePy-4	Ph	XIa	8	60
2,6-Me ₂ Py-4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	XIa	8	73
2,6-Me ₂ Py-4	Ph	XIa	8	70
Py-4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	XIб	3	86

Проблема использования литированных пиридинов для получения ацилпроизводных неразрывно связана с вопросами региоселективности литирования пиридинового ядра, которые были детально рассмотрены в первой части нашего обзора (см. [1], раздел 4). В отличие от других элементоорганических производных пиридина, в большинстве работ, посвященных использованию литированных пиридинов, ацилпиридины получают не напрямую с использованием в качестве реагентов ацилгалогенидов, а двухступенчатым процессом с первоначальным взаимодействием литийпиридинов с карбонильными соединениями и с последующим окислением образующихся карбинолов [10—12]. Так, 2-галогенпиридины литируются диалкиламидами лития по положению 3 без обмена галоген — литий [10, 12], что позволяет по указанному выше маршруту получать 2-галоген-3-ацилпиридины:

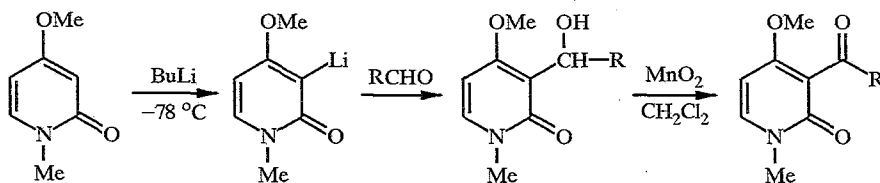


XII а X = Cl, б X = F, в X = Br, R = H

XIIа-в

2-Фтор-3-ацилпиридины XIIб образуются по этой схеме с высокими выходами: R = Me (84%), Ph (82%), тиенил-2 (81%), 2-метоксифенил (88%), 4-метоксифенил (88%), 2-нитрофенил (79%) [11].

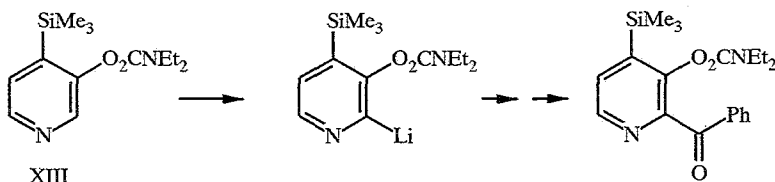
Аналогичным путем можно получить и 3-ацилпроизводные 1,4-дизамещенных пиридонов-2 [13]:



R = Ph (70%)

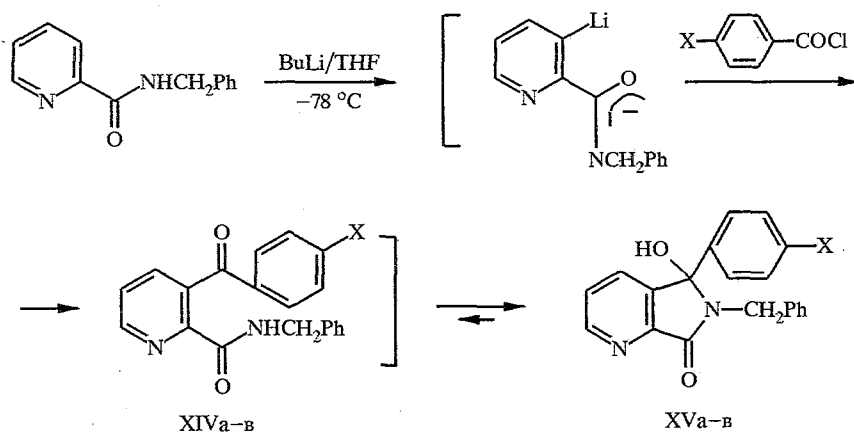
R = Ph (99%); R = бутен-2 (26%, суммарный выход без выделения спирта)

Металлирование N,N-диэтил-О-[(4-триметилсилил)-3-пиридил]карбамата (XIII) селективно идет по положению 2, что позволяет получать полизамещенные производные пиридина, содержащие ацильную группу [14].



XIII

Известен лишь один пример непосредственного получения замещенных 3-бензоилпиридинов при действии бензоилхлоридов на литиевые производные — литирование 2-(N-бензилкарбамоил)пиридина бутиллитием с последующей обработкой соответствующими хлорангиридами действительно приводит к 3-бензоилпиридинам XIV, но эти 2,3-дизамещенные пиридины спонтанно циклизуются в устойчивые бициклические системы XV [15], т. е. подверженные



XIVа-в

XVа-в

XV а X = H (80%), б X = Cl (82%), в X = Me (89%)

кольчато-цепной таутомерии кетоны XV существуют преимущественно в таутомерной циклической 7-аза-3-гидрокси-3-арилизоиндолин-1-оной форме.

Изомерные бициклические структуры — 3-гидрокси-3-пиридилизоиндолины получают используя литированные производные бензанилидов и N,N-диметиламида (или этиловые эфиры) пиридин-2- и -4-карбоновых кислот [16]. 3-Пиридилизоиндолины XVI, XVII при кипячении с серной кислотой с высокими выходами превращаются в соответствующие (α -карбоксибензоил)пиридины XVIII и XIX (табл. 3).

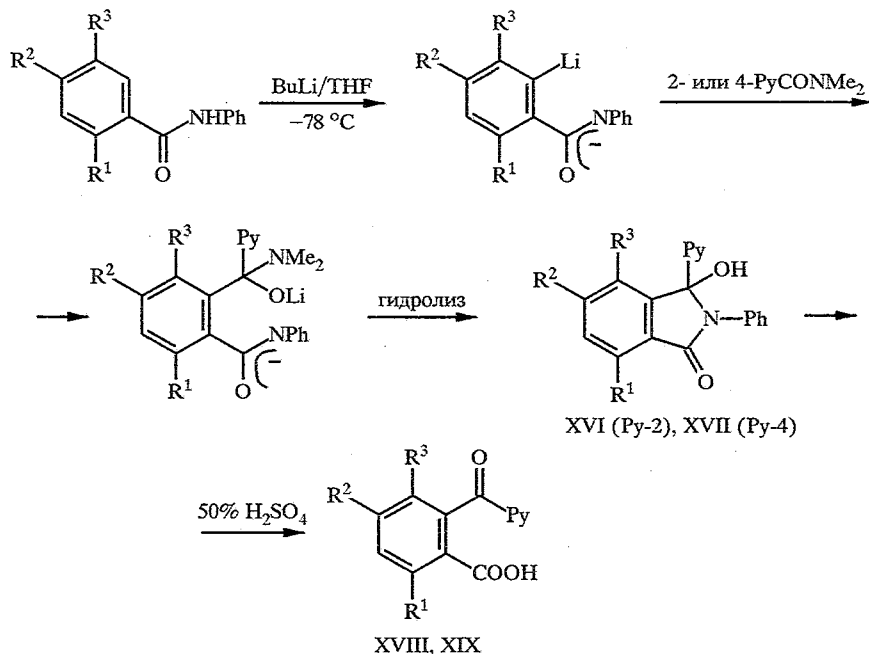
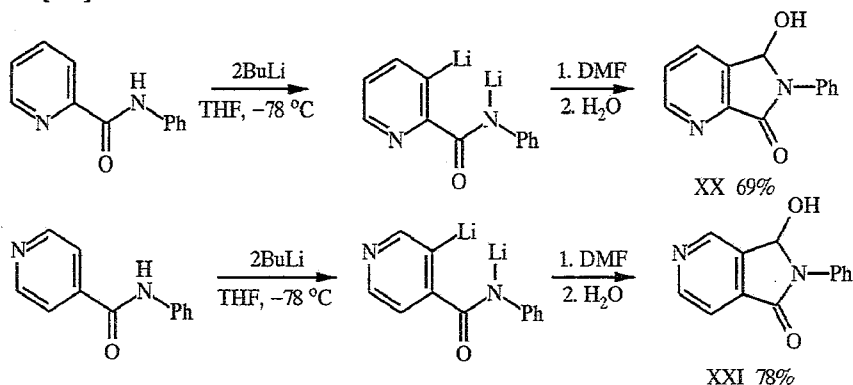


Таблица 3

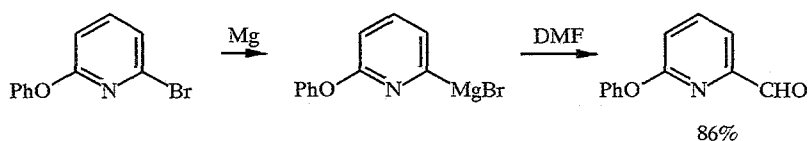
(α -Карбоксибензоил)пиридины

XVIII, XIX	R ¹	R ²	R ³	Выход, %			
				XVI	XVIII	XVII	XIX
а	OMe	H	H	69	92	85	89
б	H	OMe	H	63	85	77	89
в	H	Cl	H	71	91	90	93
г	H	H	OMe	19	95	6	95

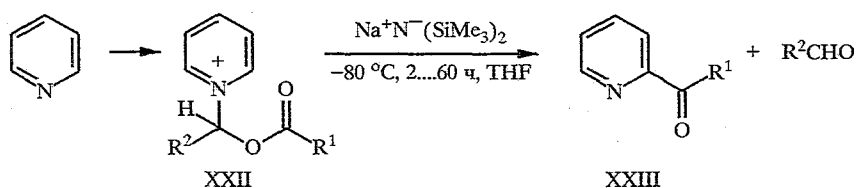
Аналогично при формилировании дилитиевых производных 2- и 4-(N-фенилкарбамоил)пиридинов ДМФА образуются 4- и 6-азафталиды XX и XXI [17]:



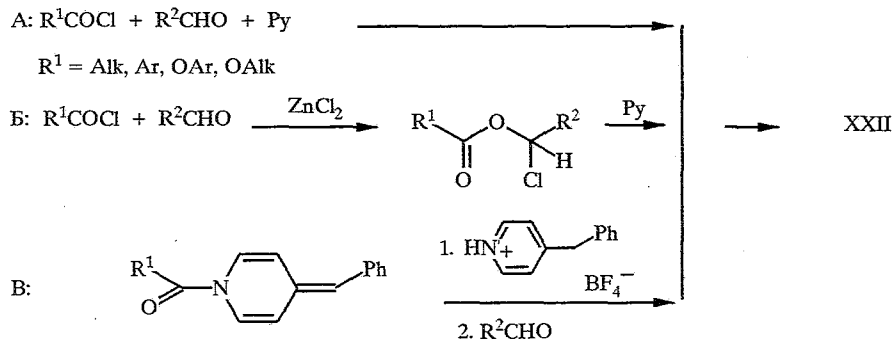
Для электрофильного введения ацильных заместителей в пиридиновое ядро можно использовать и пиридилмагнийгалогениды. Так, известно 2-формилирование 6-феноксипиридина, идущее через образование реактива Гриньяра с последующим действием на него ДМФА [18].



Особый интерес представляет простой метод введения ацильных групп в α -положение незамещенного пиридинового ядра, основанный на внутримолекулярном региоспецифичном электрофильном процессе, происходящем при действии на N-[1-(ацилокси)алкил]пиридиниевые соли XXII бис(триметилсилил)амида натрия [19]:



Описано три метода получения солей XXII (A—B). Метод А предполагает использование ацилхлоридов (в том числе этилхлорформиата), альдегидов и пиридина. По методу Б с пиридином взаимодействуют получаемые *in situ* из хлорангидридов и альдегидов в присутствии хлорида цинка 1-хлоралкиловые эфиры карбоновых кислот. Как правило, выходы солей XXII зависят от характера заместителей, но метод А обычно более эффективен. Метод В разработан специально для получения неустойчивых 4-бензилпиридиниевых солей XXIIн—с (табл. 4).



N-[1-(Алкокси)алкил]пиридиневые соли

Соль XXII	R ¹	R ²	Пиридин	X ⁻	Выход, %		
					А	Б	В
а	Ph	Ph	Py	Cl	89	69	
б	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Py	Cl	79	73	
в	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Py	Cl	67		
г	Ph	1-нафтил	Py	Cl	75		
д	Ph	Et	Py	Cl	75		
е	Ph	Pr	Py	Cl	78		
ж	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Py	Cl	46		
з	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	Py	Cl	79		
и	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	Py	Cl	89		
к	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	Py	Cl	91		
л	1-нафтил	Ph	Py	Cl	83		
м	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Py	Cl	81		
н	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4-BnPy	BF ₄			52
о	Ph	<i>i</i> -Pr	4-BnPy	BF ₄			53
п	Ph	CH ₂ Ph	4-BnPy	BF ₄			52
р	Ph	CH ₂ Ph	4-BnPy	BF ₄			72
с	Me	CH ₂ Ph	4-BnPy	BF ₄			42
т	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4-NMe ₂ -Py	Cl	63		
у	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4- <i>t</i> -BuPy	Cl	62		
ф	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4- <i>t</i> -BuPy	Cl	77		

Следует отметить влияние электронного характера заместителя R² на выходы солей XXII: если в случае электроноакцепторного заместителя (R² = *p*-NO₂C₆H₄) выход соли XXIIв составляет 67%, то в случае соли XXIIа (R² = Ph) он возрастает до 89%. Выходы солей XXII возрастают при увеличении времени реакции до 60 ч (табл. 5).

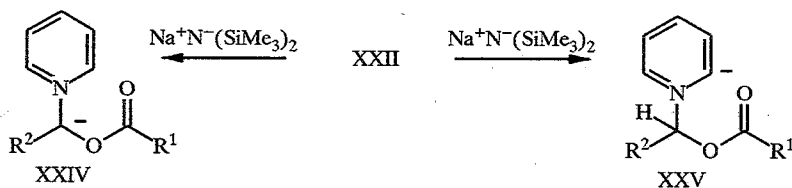
Таблица 5

2-Ацилпиридины

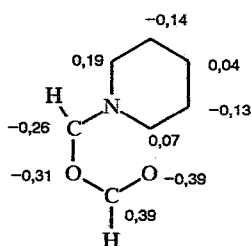
Исходная соль XXII	R ¹	Пиридин	Выход, %	
			2 ч	60 ч
а	Ph	Py	35	71
в	Ph	Py		36
л	1-нафтил	Py		50
ж	<i>t</i> -Bu	Py	51	
м	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Py		60
к	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Py		31
у	Ph	4- <i>t</i> -BuPy		46
ф	<i>n</i> -MeC ₆ H ₄	4- <i>t</i> -BuPy		32

Реакция региоспецифична, ни в одном случае не обнаружено образования 3- или 4-изомеров или продуктов полиацилирования.

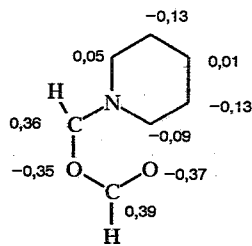
Информация о маршруте внутримолекулярного ацилирования может быть получена при рассмотрении строения интермедиатов XXIV и XXV — продуктов депротонирования солей XXII бис (триметилсилил) амидом натрия.



Экспериментальные и расчетные данные свидетельствуют о том, что в условиях кинетического контроля структура XXV выгоднее, чем XXIV ($\Delta\delta H_f = 26,4$ кДж/моль). Величины зарядов, рассчитанные методом MNDO для интермедиатов XXIV и XXV, демонстрируют, что только из структуры XXV за счет внутримолекулярной электрофильной атаки могут образовываться 2-ацилпиридины XXIII.

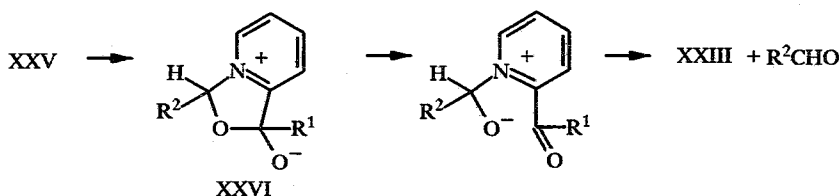


XXIV ($\delta H_f = 63,6$ кДж/моль)

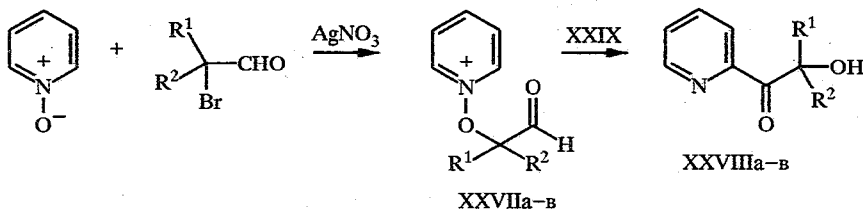


XXV ($\delta H_f = 37,2$ кДж/моль)

Процесс, по-видимому, идет через интермедиат XXVI:

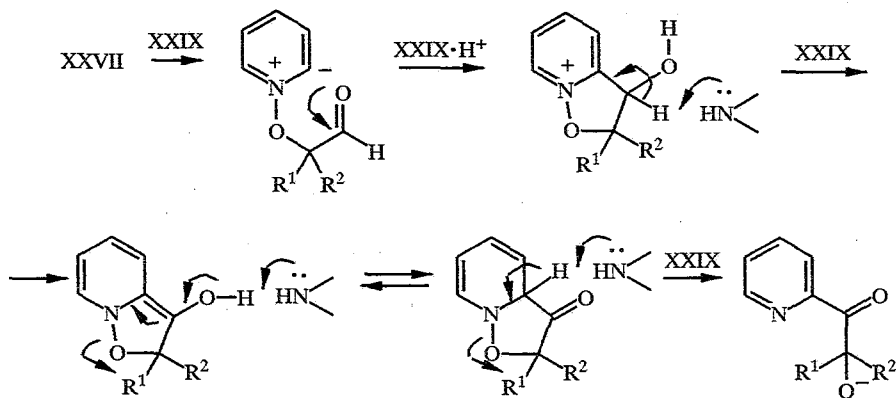


Аналогичной внутримолекулярной электрофильной перегруппировке под действием оснований подвергаются и N-алкоксипиридиниевые соли XXVII, получаемые при взаимодействии N-оксида пиридина с α -замещенными 2-бромальдегидами [20].



XXVIII а $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (85%), б $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (94%), в $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (92%)

В результате реакции образуются с высокими выходами 2-(α -гидрокси-ацил)пиридины. Во избежание побочных процессов — нуклеофильной атаки по карбонильной группе и раскрытия пиридинового ядра — в реакции используют стерически затрудненное основание 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (XXIX). Предполагается следующая схема процесса:



Как и в предыдущем случае, ключевой стадией процесса является α -депротонирование пиридинового ядра под действием основания XXIX, затем происходит замыкание изоксазолинового цикла и его последующее раскрытие. Переносчиком протона на всех стадиях служит основание XXIX.

1.2. Модификация заместителей

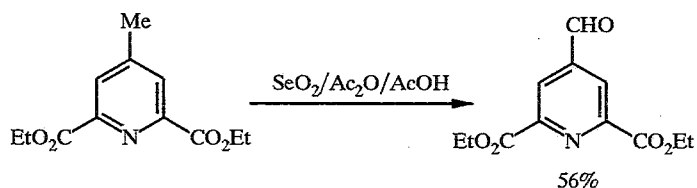
Помимо электрофильного введения ацильной группы в пиридиновое ядро, важное место в методах синтеза ацилпиридинов занимают процессы, основанные на модификациях имеющихся в молекуле пиридина заместителей. К таким модификациям прежде всего следует отнести окисление алкильных заместителей.

1.2.1. Окислительные процессы

Окислительные методы получения формил- и ацилпиридинов основаны как на каталитических, так и химических методах окисления. Так, например, окисление 2-пиколина в газовой фазе в пиридин-2-карбальдегид осуществляется в присутствии 4% катализатора V₂O₅/TiO₂ [21]. При парофазном каталитическом окислении 2,6-лутидина на ванадий-молибденовых катализаторах образование моно- и дипиридинкарбальдегидов определяется промотирующими добавками [22], причем основным продуктом окисления обычно является 2,6-диформилпиридин, добавление же в качестве промоторов Ag₂O или Bi₂O₃ приводит к получению моно- и дипиридинкарбальдегидов в равных количествах, тогда как использование V₂O₅, промотированного 8% CsF или RbF, приводит к преимущественному образованию 6-метил-2-формилпиридина.

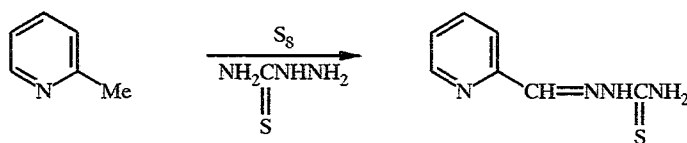
Разнообразные алкил- и бензилпиридины образуют соответствующие кетоны с высокими выходами при окислении *tert*-бутилпероксидом в присутствии катализатора ZrCrO₃-HTlc (HTlc—Hydrotalcite-like compounds — слоистые бинарные гидроксиды общей формулы [Mg_{1-x}Al_x(OH)₂] · [Al_{n-x/n} · (zH₂O)] [23].

При химическом окислении используют как стандартные, так и оригинальные окислительные агенты. Так, с применением общеизвестного окислителя диоксида селена получен не известный ранее 2,6-диэтоксикарбонил-4-формилпиридин [24].

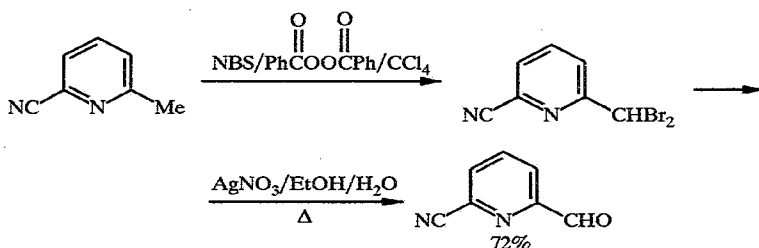


Для синтеза 3-фтор-4-формилпиридина из соответствующего 3-фтор-γ-пиколина в качестве окислителя был использован иод в ДМСО [25].

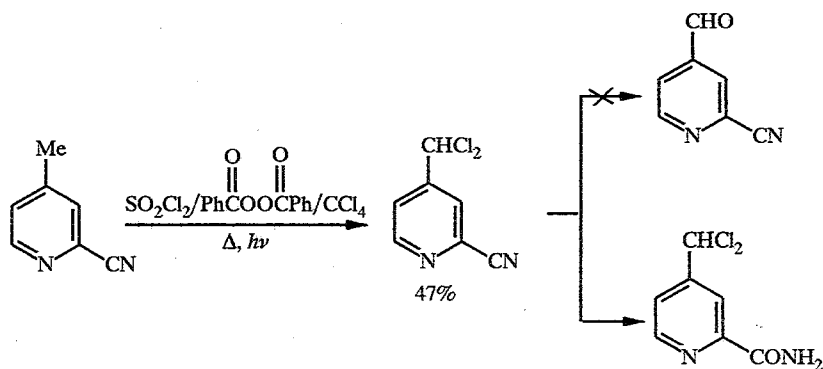
Окисление 2-пиколина серой в присутствии тиосемикарбазида приводит к образованию тиосемикарбазона 2-формилпиридина [26].



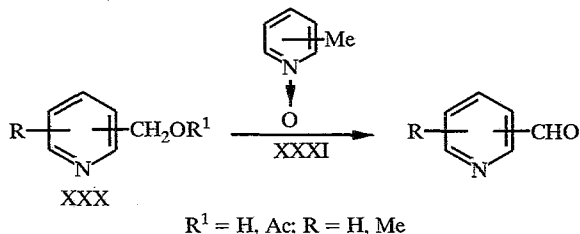
К окислительным модификациям алкильных заместителей можно отнести также фотохимическое дибромирование метильной группы в 2-метил-6-цианопиридине. Последующий гидролиз дибромпроизводного в присутствии AgNO_3 позволяет получить соответствующий формилпиридин с хорошим выходом [27].



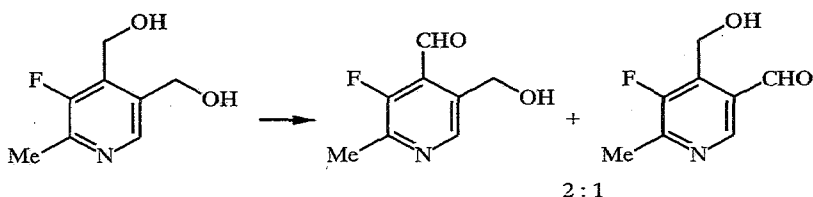
Следует отметить, что аналогичное дихлорпроизводное 4-метил-6-цианопиридина не образует при гидролизе 4-формил-6-цианопиридин, а превращается в соответствующий карбамид с сохранением дихлорметильного заместителя:



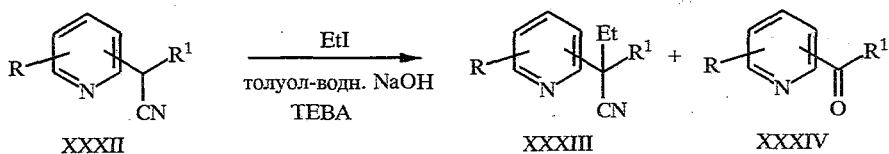
Окисление пиридилкарбинолов XXX или их ацетатов N-оксидом пиридина XXXI при 200...220 °С также приводит к соответствующим пиридинкарбоксальдегидам [28].



Одной из стадий синтеза аналога коэнзима В₆ является окисление хлорхроматом пиридиния 2-метил-3-фтор-4,5-ди(гидроксиметил)пиридина при комнатной температуре. Процесс идет с высоким выходом (85%), но неселективно, с образованием смеси соответствующих 4- и 5-формилпроизводных в соотношении 2 : 1 [29].



Необычный процесс окислительного децианирования был обнаружен при попытке алкилирования нитрила XXXII в условиях межфазного катализа [30]:



В указанных условиях без защиты от кислорода воздуха неожиданно вместо ожидаемого нитрила XXXIII авторы получили его смесь с кетоном XXXIV. В отсутствие алкилирующего агента в тех же условиях кетоны XXXIV образуются с очень высокими выходами. Таким образом, обнаруженный процесс окислительного децианирования может служить новым удобным препаративным методом получения самых разнообразных ацилпиридинов (таб. 6), тем более, что исходные нитрилы XXXII легко доступны с применением фотохимического S_NR процесса взаимодействия соответствующих пиридилгалогенидов с карбанионами различных нитрилов.

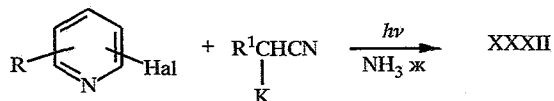


Таблица 6

Синтез ацилпиридинов окислительным децианированием нитрилов XXXI

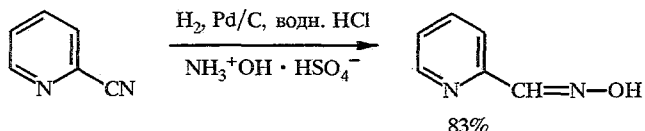
Пиридил	R	Выход, %	Пиридил	R	Выход, %
2-(6-BrPy)	Ph	95	4-Py	Ph	93
2-(6-ClPy)	Ph	96	3-Py	Ph	99
2-[6-(α-цианобензил)пиридил]	Ph	99	2-Py	Me*	45
2-Py	Ph	99	2-Py	i-Pr*	55

* Увеличение времени реакции с 3 до 48 и 24 ч соответственно

1.2.2. Восстановление

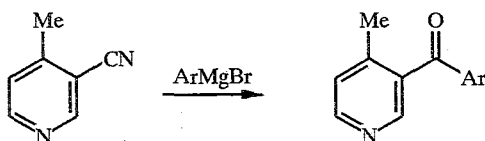
В литературе описано несколько примеров использования восстановления заместителей более высокой степени окисления для получения формилпиридинов. Так, электрохимическое восстановление пиколиновой кислоты на ртутном электроде в сильноокислых буферных средах приводит к получению в качестве основного продукта пиридин-2-карбальдегида [31].

Восстановление 4- и 5-замещенных пиколиновых кислот в присутствии гидроксилана дает оксимы соответствующих 2-формилпиридинов [32]. Оксимы пиридин-2-карбальдегида и их алкильные производные получены гидрированием 2-цианопиридинов в присутствии солей гидроксилана [33].

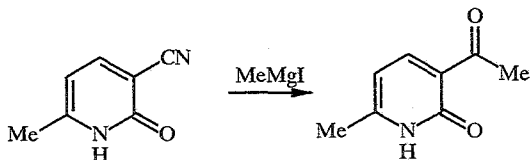


1.2.3. Модификации пиридинкарбоновых кислот

Наличие нитрильной группировки в пиридиновом ядре предоставляет широкие возможности для модификации ее в ацильную. Наиболее распространенным вариантом является взаимодействие с различными реактивами Гриньяра. Так, для получения различных гербицидов была использована реакция 4-метил-3-цианопиридина с замещенными фенилмагниобромидами [34], например:

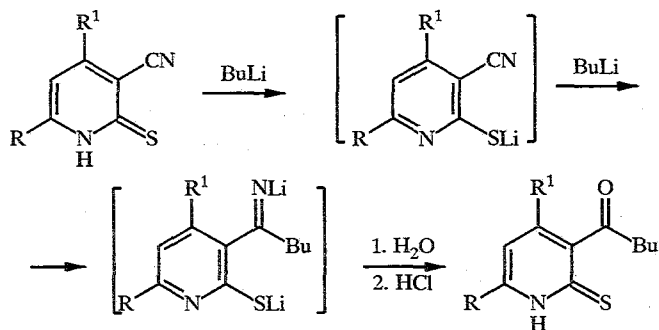


Аналогичное взаимодействие 6-метил-3-цианопиридина-2 с метилмагниодидом позволяет получать соответствующие 3-ацетильные производные [35].



Недавно на примере 3-цианопиридин-2(1H)-тионов была продемонстрирована возможность использования вместо реактива Гриньяра литийорганических соединений [36].

Реакция Гриньяра с хлорангидридами пиридинкарбоновых кислот также служит удобным методом получения ацилпроизводных, например, взаимодействие хлорангидрида 2-хлорникотиновой кислоты с метилмагниодидом позволяет получить 2-хлор-3-ацетилпиридин [37].

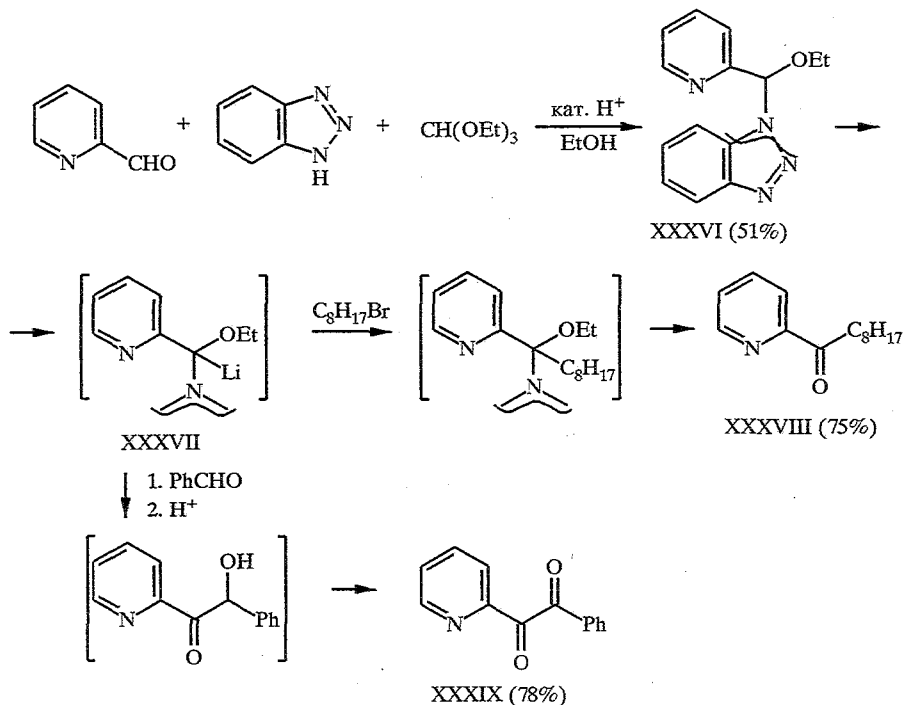


XXXVa-г

XXXV a R = Me, R¹ = H (60%), б R = Pr, R¹ = H (90%),

в R = *iso*-Bu, R¹ = H (70%), г R = R¹ = Me (80%)

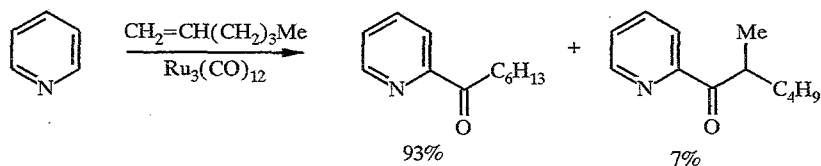
Перспективной для синтеза кетонов пиридинового ряда с различными заместителями в боковой цепи является предложенная А. Р. Катрицким и сотр. [38] общая для арил- и гетарилпроизводных трансформация альдегидной группы в кетонную. Процесс идет в несколько стадий и на примере пиридин-2-карбальдегида выглядит следующим образом:



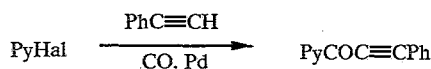
2-Пиридинкарбальдегид реагирует с бензотриазолом и триэтилортоформатом с образованием $[\alpha$ -(бензотриазол-1-ил)- α -(пиридин-2-ил)-метил]этилового эфира (XXXVI). Этот новый предшественник ациланиона гладко литируется по метиновой группе, последующая обработка литиевого производного XXXVII октилбромидом или бензальдегидом приводит к пиридин-2-кетонам XXXVIII и XXXIX с хорошими выходами. К сожалению, авторы работы [38] обошли молчанием образование в случае обработки литиевого интермедиата XXXVII бензальдегидом дикетона XXXIX вместо ожидаемого α -гидроксикетона. По-видимому, образование дикетона XXXIX может происходить только вследствие какого-то окислительного процесса. Какие-либо данные по этому поводу в статье отсутствуют, хотя структура соединения XXXIX не вызывает сомнений, так как она установлена на основании данных спектров ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения.

1.3. Использование металлокомплексного катализа для синтеза ацилпиридинов

Успех метода синтеза ацилпиридинов, основанного на прямом каталитическом карбонилировании пиридина или его галогенпроизводных, обязан широкому внедрению металлокомплексного катализа в современную синтетическую органическую химию. Так, при обработке незамещенного пиридина гексенон-1 и СО в присутствии додекакарбонила рутения при 150 °С в автоклаве региоселективно образуется 2-пиридилгексилкетон (выход 93%) с небольшой примесью 2-пиридил-(1-метилнентил)кетона (7%) [39].

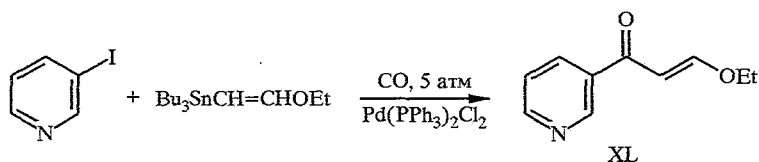


Для получения ацетиленовых пиридилкетонов используется Pd-катализируемое карбонилирование галогенпиридинов в присутствии терминальных ацетиленов и триэтиламина при давлении CO 20 атм и температуре 120 °C [40].



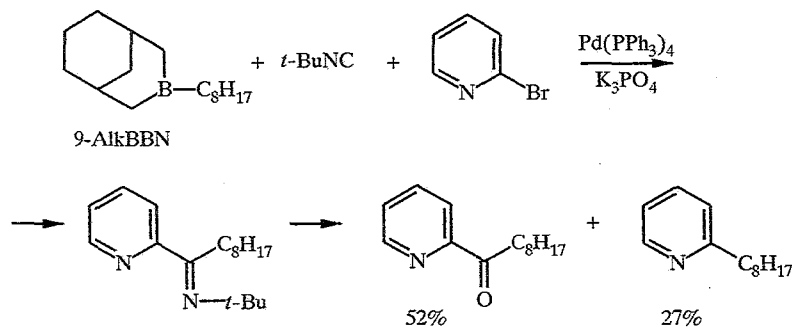
Наилучшими лигандами для комплексного палладиевого катализатора служат: фосфины — $\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PR}_2$ ($\text{R} = \text{Ph}, \text{Bu}, \text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$), 1,1'-бис(дифенилфосфино)- или 1,1'-бис(дифениларсино)ферроцены.

Катализируемое $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ карбонилирование 3-йодпиридина в присутствии (*Z*)-1-этокси-2-(трибутилстаннил)этилена в хлороформе приводит к образованию пиридилкетона XL с выходом 44%, тогда как 2-бром- и 2-йодпиридины реагируют в этих условиях с гораздо меньшими выходами (8 и 32% соответственно) [41].



Для синтеза ацилпиридинов можно использовать также процессы кросс-сочетания. Например, катализируемое Pd^0 кросс-сочетание 2-бромпиридина с 9-октил-9-борабицикло[3.3.1]нонаном (9-алкилBBN) и трет-бутилизонианом в диоксане при 50 °C в присутствии фосфата калия приводит к 2-пиридилкетону через промежуточное образование иминного интермедиата [42]. 9-Алкил BBN генерируют *in situ* реакцией гидроборирования терминальных алкенов.

В реакционной смеси было обнаружено 27% 2-октилпиридина.

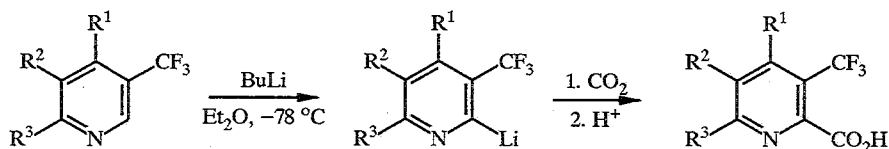


Авторы считают, что процесс кросс-сочетания включает в себя следующие стадии: 1) окислительное присоединение бромпиридина к $\text{Pd}(0)$ -комплекс; 2) образование иминоацилпалладий(II) галогенида; 3) перенос алкильной группы с бора на палладий и 4) восстановительное элиминирование иминокетона.

2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

2.1. Использование электрофильных процессов

Распространенным методом подготовки пиридинового ядра к атаке электрофилами является литирование. Известно, что при отсутствии акцепторного заместителя в кольце пиридины не литируются. Как и следовало ожидать, 3-фторметилпиридины селективно литируются по положению 2, что обеспечивает легкий путь получения трифторметилпиридинкарбоновых кислот [43] (табл. 7):



Т а б л и ц а 7

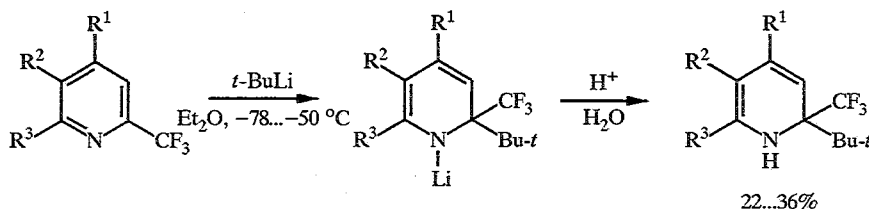
Трифторметилпиридинкарбоновые кислоты

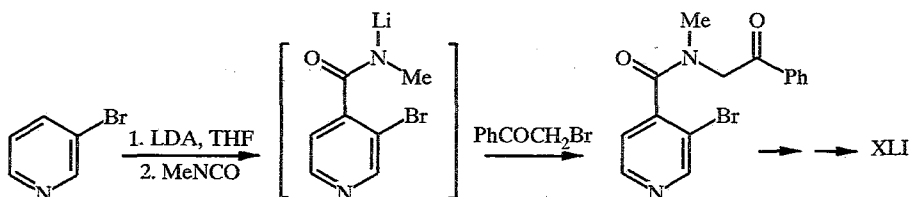
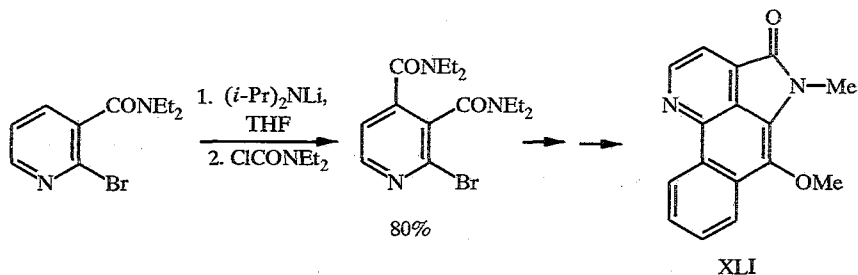
R ¹	R ²	R ³	Время реакции, мин	Выход, %
H	H	H	40...60	72...76
CF ₃	H	H	40	57
H	CF ₃	H	3...15	81...89
H	H	CF ₃	40	51...58

В этих же условиях 2-трифторметил-, 2,4- или 2,6-бистрифторметилпиридины реагируют с бутиллитием с образованием полимерных соединений. Однако при реакции с *трет*-бутиллитием удается выделить продукты присоединения *трет*-бутиллития по связи C=N.

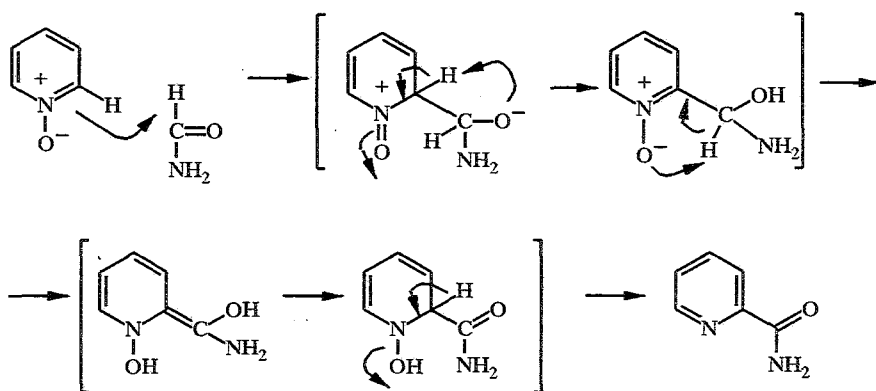
Интересно отметить, что 2,5-бистрифторметилпиридин, который реагирует при -78°C как с бутиллитием, так и с *трет*-бутиллитием, давая металлизированные производные, при -50°C реагирует с *трет*-бутиллитием с образованием только продукта присоединения с выходом 18%.

Металлирование пиридинов с дальнейшим образованием производных пиридинкарбоновых кислот использовалось также в различных синтезах пиридинового алкалоида *eupolauramine* (XLI) [44, 45].

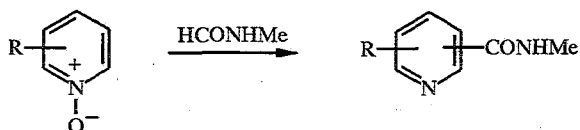




Другим методом модификации пиридинового ядра для электрофильной атаки является получение N-оксида. Так, пиридин-N-оксиды реагируют при кипячении в избытке формамида с образованием 2-карбамоилпиридинов. Авторы предлагают следующий механизм этого процесса [46]:



При этом выходы карбамоилпиридинов составляют 2% в случае незамещенного пиридина и 10% для 3-метилпиридина. Немного более высоких выходов удается добиться при реакции с N-метилформамидом [47] (табл. 8):



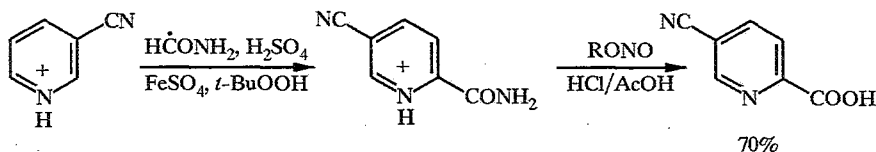
Т а б л и ц а 8

N-Метилкарбамоилпиридины

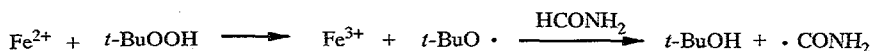
N-Метилкарбамоилпиридины		Время реакции	Выход, %
R	Положение группы CONHMe		
H	2	5 дн	17
	4		2
2-Me	6	57 ч	11
3-Me	6	7 дн	21
4-Me	2	32 ч	38
2,6-Me2	4	29 ч	8

2.2. Атака нуклеофильными частицами

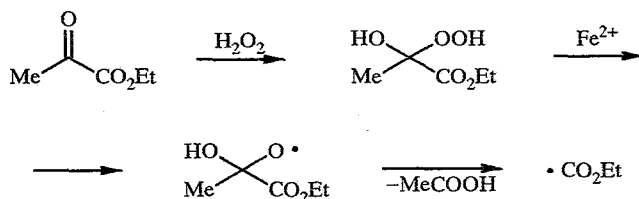
Протонированное ядро пиридина является нуклеофугным, однако нуклеофил в реакции с ним не должен обладать основными свойствами, чтобы избежать депротонирования. Такому критерию отвечают алкоксикарбонильные и аминокарбонильные радикалы $\text{RO}\dot{\text{C}}=\text{O}$, $\text{H}_2\text{N}\dot{\text{C}}=\text{O}$. Так, при реакции никотинонитрила с аминокарбонильным радикалом образуется амид 5-цианопиколиновой кислоты, который может быть избирательно гидролизован до 5-цианопиколиновой кислоты [48]:



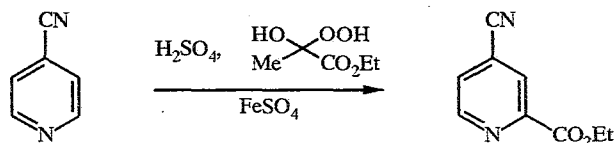
Аминокарбонильный радикал получают при окислении формамида *tert*-бутоксильным радикалом по следующей схеме:



Этоксикарбонильный радикал генерируют восстановительным расщеплением продукта присоединения пероксида водорода к этилпирувату:



Известно, что при реакции изоникотинонитрила с этоксикарбонильным радикалом образуется смесь продуктов ди- и тризамещения вследствие того, что электронодефицитность ядра возрастает при образовании продукта монозамещения. Однако полизамещение можно предотвратить при проведении реакции в двухфазной системе ($\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Из-за увеличения липофильности и уменьшения основности продукт монозамещения переходит в органическую фазу. Действительно, при использовании такой методики продукт монозамещения изоникотинонитрила — 2-этоксикарбонил-4-цианопиридин — образуется с выходом 80% [49].



При проведении этой реакции с никотинонитрилом образуется смесь трех возможных продуктов монозамещения, которые могут быть разделены хроматографически [49].

2.3. Окисление заместителей

Промышленным методом получения пиридинкарбоновых кислот является окисление алкилпиридинов кислородом воздуха в присутствии различных катализаторов. Так, 3-пиколин окисляют в газовой фазе кислородом в присутствии водяного пара и катализаторов на основе V и Ti при 250...290 °С, получая никотиновую кислоту с выходом 82...86% [50]. Пиколины окисляют кислородом воздуха в жидкой фазе при температуре около 200 °С и давлении 21 атм в присутствии ацетатов кобальта и марганца в соответствующие пиколиновые кислоты, причем степень конверсии для 3-, 4- и 2-пиколина составляет 57, 66 и 27% соответственно [51] (табл. 9).

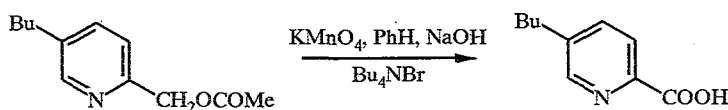
Таблица 9

Жидкофазное окисление пиколинов

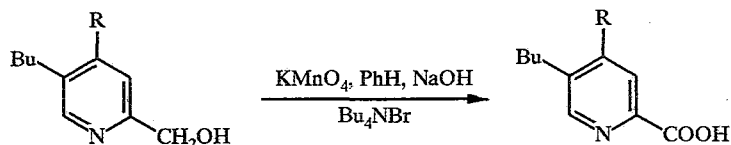
Пиколин	Температура, °С	Время, ч	Основание	Выход, %
4-	25	96	КОН	80
4-	25	12	<i>t</i> -BuOK	57
2-	25	96	КОН	85
2-	60	12	КОН	58
3-	60	12	<i>t</i> -BuOK	25

Окисление пиколинов в жидкой фазе может быть проведено и в более мягких условиях — в диметоксизтане в присутствии основания и краун-эфира [52, 53]. Эта система эффективно генерирует и окисляет карбанионы, образующиеся из пиколинов. Окисление β -пиколина наиболее затруднено в связи с его невысокой СН-кислотностью (выход никотиновой кислоты не превышает 25% даже при 80 °С), тогда как окисление γ - и α -пиколинов при 25 °С приводит к получению изоникотиновой и пиколиновой кислот с выходами 80...85% [53].

В качестве окислителя часто используют перманганат калия. Так, в синтезе фузариновой кислоты соответствующий ацетат окисляется в двухфазной системе с выходом 77% [54]:

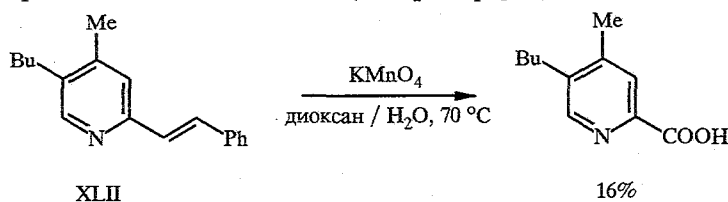


Такой же метод был использован для получения аналогов фузариновой кислоты [55]:

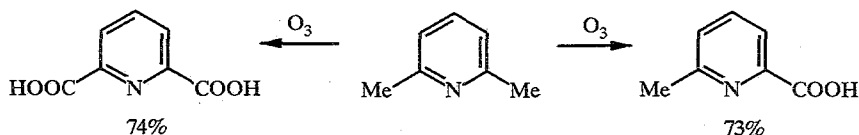


R = NO₂ (85%), OMe (69%), OEt (27%), Cl (17%)

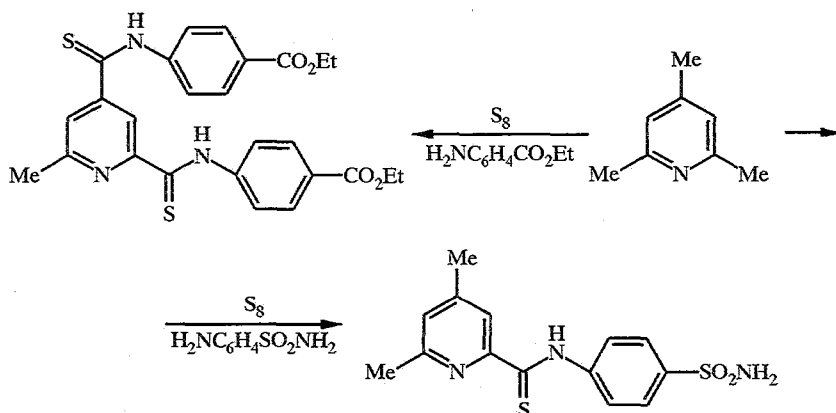
Бензилиденовые производные типа XLII окисляются перманганатом калия с гораздо меньшими выходами, например [55]:



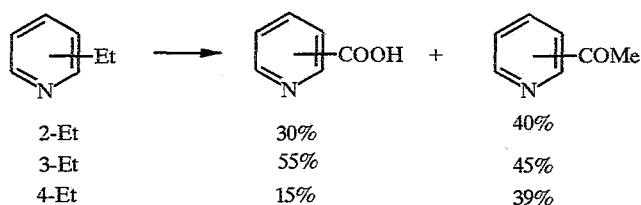
Пиколины можно с хорошим выходом окислять озоном. Так, 2,6-лутидин может быть окислен озоном в водной среде при комнатной температуре в присутствии уксусной кислоты и гидрофосфата марганца как в моно-, так и в дикислоту [56]:



сим-Коллидин окисляется серой в условиях реакции Вильгеродта—Киндлера, причем в зависимости от применяемого амина образуются моно- или бистиамиды [57]:



Известно электрохимическое окисление алкилпиридинов в кислоты в мембранной ячейке с PbO₂-анодом [58]. Анионитом служит раствор сульфата натрия и серной кислоты, а катионитом — раствор NaOH. 2-, 3- и 4-Пиколины окисляются до пиколиновой, никотиновой и изоникотиновой кислот с выходами 90, 65 и 75% соответственно. 2,6-Лутидин дает при электрохимическом окислении дикислоту с выходом 40%. При окислении 3,5-лутидина образуется смесь 3,5-пиридиндикарбоновой (35%) и 5-метилникотиновой (5%) кислот. Этилпиридины в этих условиях дают смесь кислот и ацетилпиридинов:



Из других методов можно отметить окисление метильной группы в субстратах типа 3-алкокси-6-метилпиридинов диоксидом селена при 140...150 °C [59] и получение никотиновой кислоты ферментацией 3-алкилпиридинов [60].

2.4. Использование металлокомплексного катализа

Для трансформации галогенпиридинов в производные пиридинкарбоновых кислот наиболее эффективным является использование металлокомплексного катализа.

Галогенпиридины, особенно бромпиридины, обычно легко реагируют с СО и спиртами в присутствии палладиевых катализаторов [61, 62] (табл. 10).

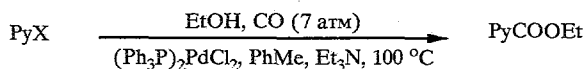
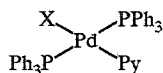


Таблица 10

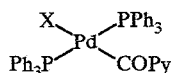
Трансформация галогенпиридинов в эфиры пиридинкарбоновых кислот

Галогенпиридин	Продукт реакции	Выход, %
3,5-Br ₂ Py	Диэтилдиникотинат	100
3,5-Cl ₂ Py	5-Хлорэтилникотинат	35
5-Br-3-CNPy	5-Цианоэтилникотинат	100

При реакции галогенпиридинов с трифенилфосфиновыми комплексами палладия образуются комплексы состава XLIII, последующее внедрение CO по связи Py-Pd этого комплекса приводит к интермедиатам XLIV, при разложении которых спиртами происходит образование эфиров пиридинкарбоновых кислот [63].



XLIII

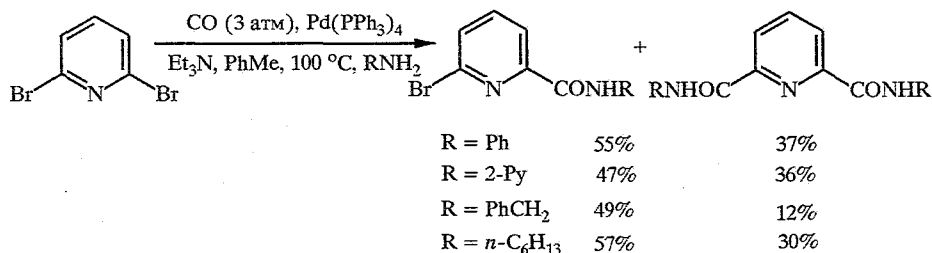


XLIV

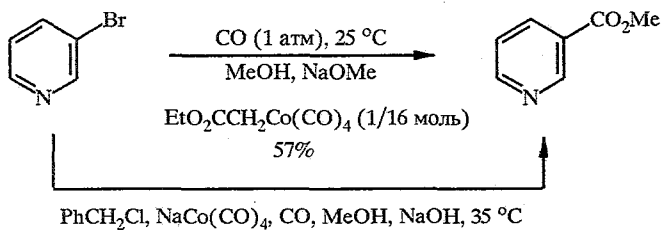
Если в качестве лиганда используется триэтилфосфин, а не трифенилфосфин, то CO не реагирует с образующимся комплексом, так как триэтилфосфин является более эффективным σ-донором.

В отличие от 3- и 5-галогенпиридинов, 2-бром- или 2-хлорпиридины, не имеющие в ядре других заместителей, образуют комплекс состава [PdX(Py)PPh₃]₂, который далее с CO не реагирует.

2,6-Дибромпиридин образует с Pd(PPh₃)₄ реакционноспособный по отношению к CO комплекс, который, после встраивания CO, можно разлагать аминами, что приводит в данном случае к образованию смеси моно- и диамидов [64]:

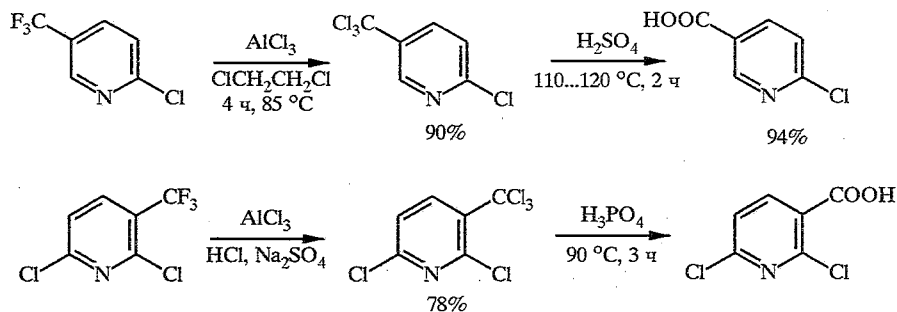


Катализаторами в процессах карбонилирования могут выступать также комплексы кобальта, приготовленные как заранее, так и *in situ*, например [65]:

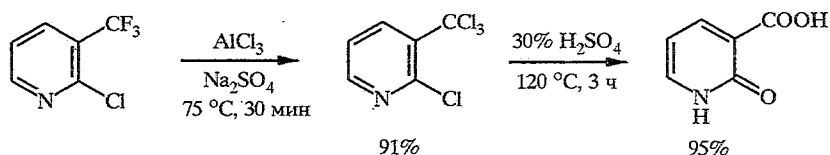


2.5. Получение пиридинкарбоновых кислот гидролизом различных производных

Триформетилпиридины можно конвертировать в кислоты, превращая их сначала в трихлорметилпиридины нагреванием с AlCl_3 , а затем гидролизом. Такой метод удобен, например, для получения хлорникотиновых кислот [66, 67]:



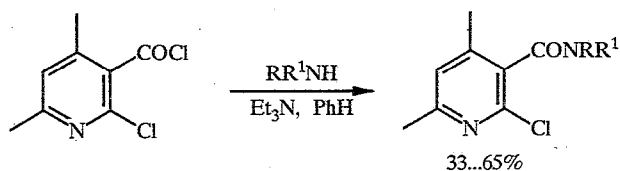
При гидролизе более разбавленной кислотой получается пиридонкарбоновая кислота [68]:



Нитрил пиколиновой кислоты гидролизуется водой до пиколинамида с выходом 70...72% в автоклаве при 200...220 °C в разведении 1 : 8300 [69]. Никотино- и изоникотинитрилы гидролизуются водным раствором аммиака (при содержании 0,08...0,1 моль аммиака на 1 моль нитрила) при 280 °C до соответствующих амидов с выходами около 75% [70]. При содержании аммиака 2,0...2,5 моль на 1 моль нитрила образуются кислоты с выходами 90...95%.

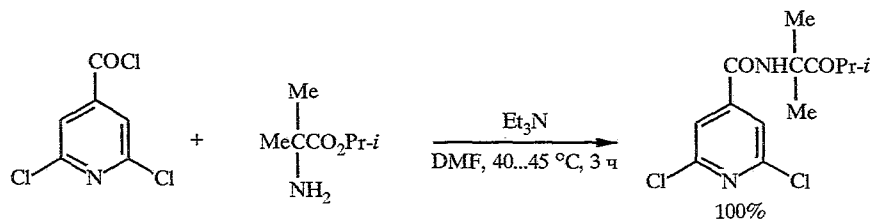
2.6. Модификация функциональных заместителей

Для получения производных пиридинкарбоновых кислот, как правило, используют стандартные методы. Так, амиды пиридинкарбоновых кислот, например, получают обычным способом из хлорангидридов соответствующих кислот [71, 72]:

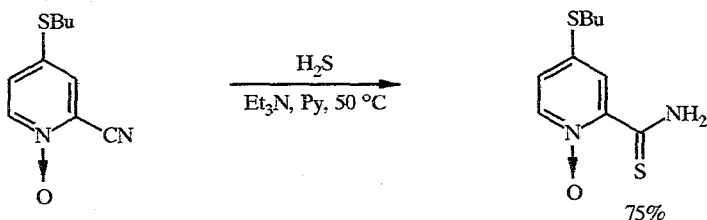
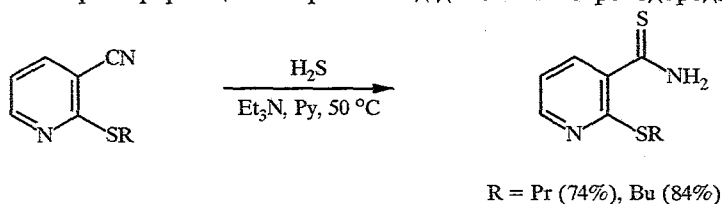


$R = \text{H}$, $R^1 = \text{Pr}$, Bu , $t\text{-Bu}$, $i\text{-Am}$, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, $c\text{-C}_3\text{H}_5$, $R, R^1 = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$

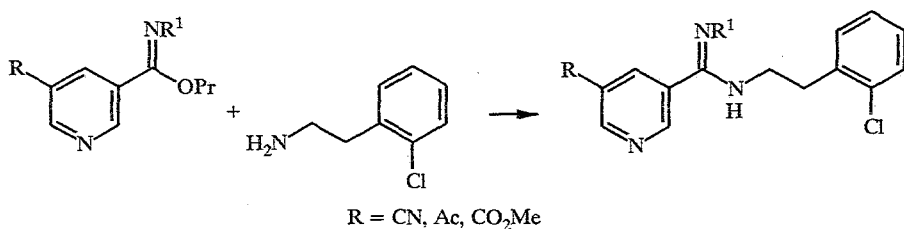
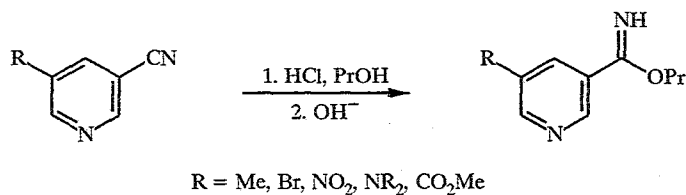
Есть патентные данные о получении этим методом с количественным выходом амидов, содержащих объемный аминный фрагмент (остаток изопропилового эфира 2-метилаланина), при проведении реакции в ДМФА [72]:



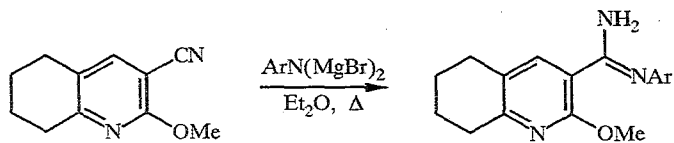
Нитрильная группа цианопиридинов служит очень удобным заместителем для модификации в самые разнообразные производные пиридинкарбоновых кислот. Так, для получения тиоамидов пиридинкарбоновых кислот была использована трансформация нитрилов под действием сероводорода [73]:



Реакция пиридинкарбонитрилов со спиртами в присутствии HCl служит удобным методом получения иминоэфиров [74], которые, в свою очередь, под действием первичных аминов могут быть превращены в соответствующие амидины [74, 75].

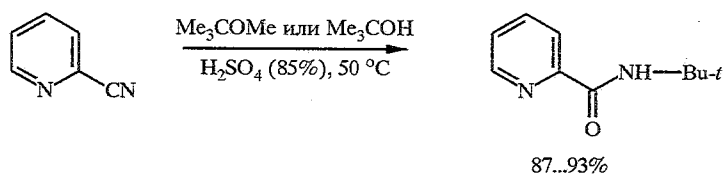


Пиридинкарбонитрилы могут быть превращены в соответствующие амидины минуя стадию образования иминоэфиров, под действием N-димагневых производных ароматических аминов [76]:

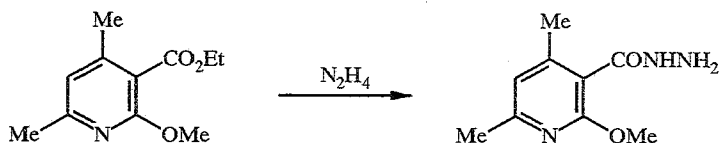


Ar = Ph (61%), *n*-MeC₆H₄ (50%), *n*-MeOC₆H₄ (55%), *n*-ClC₆H₄ (60%),
n-BrC₆H₄ (54%)

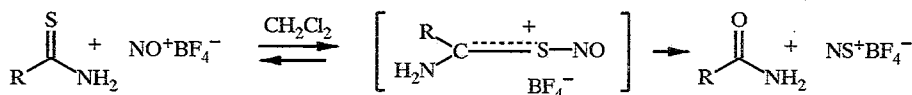
Трансформация нитрилов в амиды с высокими выходами происходит под действием третичных карбокатионов (реакция Риттера) [77]:



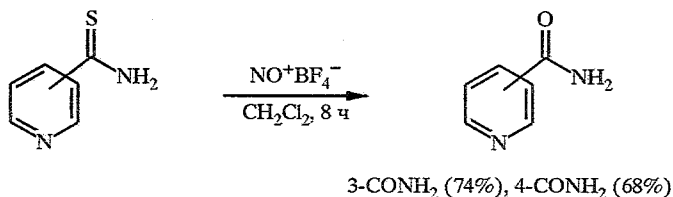
Обычным образом происходит превращение эфиров пиридинкарбоновых кислот в гидразиды, например [78]:



Тиоамиды можно конвертировать в амиды под действием тетрафторбората нитрозония [79]. Превращение идет по следующей схеме:



Этот путь был использован для превращения 3- и 4-тиокарбамоилпиридинов в никотин- и изоникотинамиды соответственно:

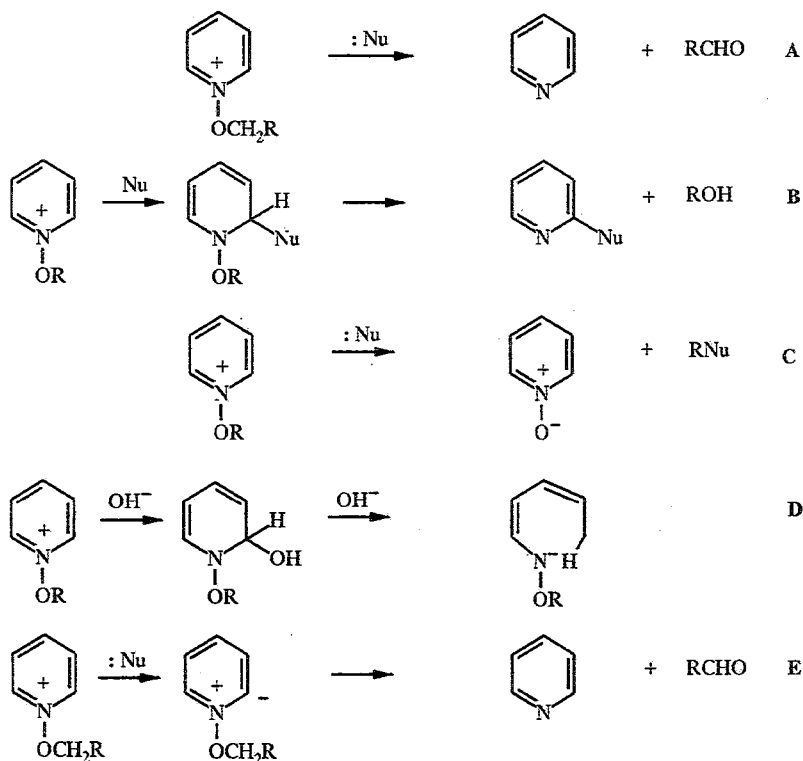


3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИДИНКАРБОНИТРИЛОВ

3.1. Прямое цианирование пиридинового ядра

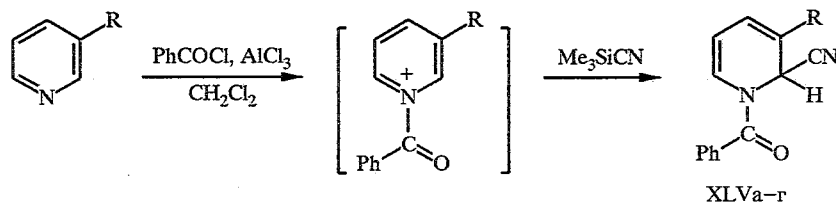
Прямое введение цианогруппы требует предварительной активации пиридинового ядра, которая чаще всего осуществляется за счет образования различных пиридиновых солей. Одним из вариантов подобной активации служит предварительное образование алкокси-, ацилокси- или этоксикарбонилпиридиновых солей по реакции Рейссера—Хенца. Этому высокоэффективному и региоспецифичному методу получения 2- и 4-цианопиридинов посвящен обзор [80], обобщающий литературный материал до 1984 г. В связи с этим в данном разделе нашего обзора будут использованы более поздние литературные источники.

Реакцию Рейссера—Хенца следует рассматривать в общем контексте реакций N-алкокси- и N-ацилоксипиридиновых солей с нуклеофилами, которые были классифицированы А. Р. Катрицким по типам А—D [81] и Р. А. Абрамовичем по типу Е [82]:



Согласно этой классификации, интересующий нас процесс прямого цианирования пиридинового ядра принадлежит к типу В и идет по механизму присоединения—элиминирования [83].

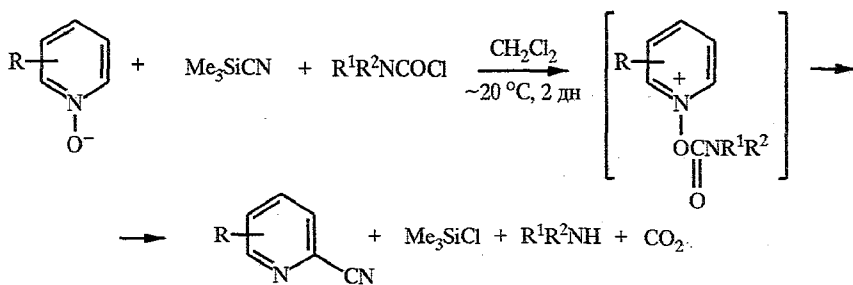
Одним из источников цианид-иона для селективного введения нитрильной группы в положение 2 служит триметилсилилцианид. Так, при действии Me_3SiCN на N-бензоилпиридиновые соли впервые были получены соединения Рейссера XLV пиридинового ряда, содержащие у атома азота бензоильный, а не алкоксильный или ацилоксизаместитель [84]:



а R = H (80%), б R = COMe (30...45%), в R = CO₂Me (16%), г R = CN (13%)

Низкие выходы соединений XLVб—г обусловлены преимущественной атакой цианидона по карбонильной группе бензоильного остатка, а не по положению 2. Доказательством этого служит образование с высоким выходом бензоилцианида, сопровождающее получение соединений XLVб—г (т. е. процесс, аналогичный типу С по классификации А. Р. Катрицкого).

Предварительная обработка пиридин-N-оксида диалкилкарбамоилхлоридами с последующим взаимодействием с Me_3SiCN с высокими выходами селективно приводит к 2-цианопиридинам [85, 86].



В более поздних работах было показано, что реакция с триметилсилилцианидом не всегда региоселективна. Так, при использовании 1-этоксикарбонилпиридиниевых солей образуются 1,2- и 1,4-изомеры, соотношение которых зависит как от полярности растворителя, так и добавок CuI (табл. 11) [87].

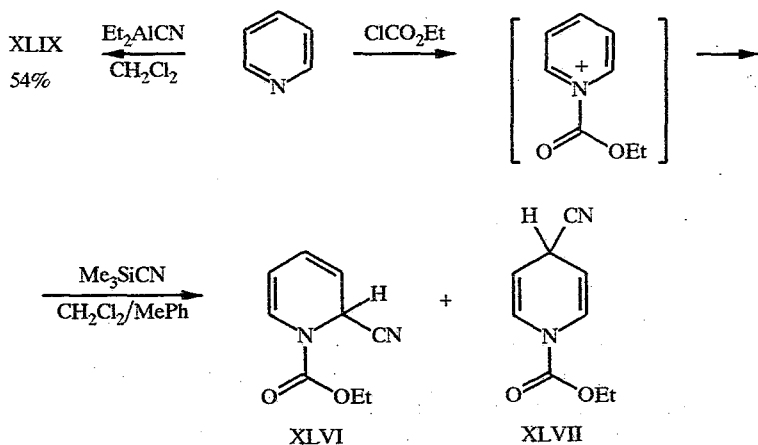


Таблица 11

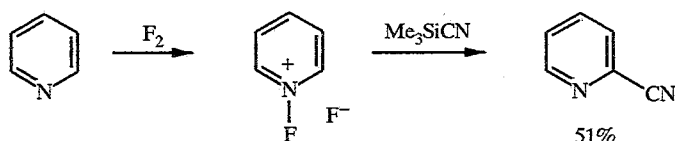
Зависимость региоориентации цианирования Me_3SiCN от полярности среды

CH_2Cl_2 , %	Толуол, %	Соотношение изомеров, %		Общий выход, %
		XLVI	XLVII	
100	0	69	31	62
75	25	79	21	90
50	50	86	14	27
25	75	100	0	66
0	100	100	0	65
100% CH_2Cl_2 (CuI)		100	0	53
ТГФ (CuI)		100	0	65
MeCN (CuI)		100	0	21

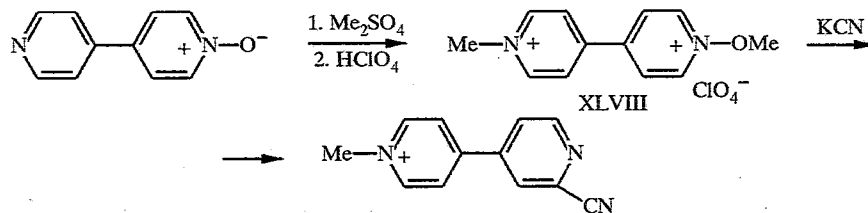
При уменьшении полярности среды (увеличении содержания толуола) количество 1,2-региоизомера XLVI растет и реакция становится региоспецифичной уже при 75% содержании толуола в реакционной смеси, такой же эффект вызывает применение в качестве катализатора безводного иодида меди (I).

Специфическим реагентом для получения 1,4-дигидропиридинкарбонитрилов XLVII из N-этоксикарбонилпиридиниевых солей служит диэтилалюминийцианид [87, 88].

Новая стратегия получения нитрила пиколиновой кислоты связана с использованием в качестве субстрата в реакции с триметилсилилцианидом N-фторпиридинийфторида [89]:



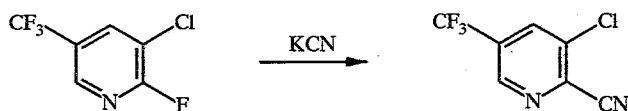
Цианирование цианистым калием пиридиниевой соли XLVIII, полученной обработкой диметилсульфатом моно-N-оксида 4,4'-бипиридила, селективно идет в α -положение N-метоксипиридиниевого фрагмента [90]:



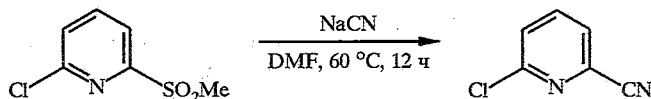
3.2. Нуклеофильное замещение атома галогена

Атом галогена в положении 2 пиридинов, активированных наличием дополнительного электроакцепторного заместителя, способен нуклеофильно замещаться на цианогруппу. Так, при взаимодействии 2,6-дихлор-3-нитропиридина с цианидом меди(I) нуклеофильному замещению селективно подвергается атом хлора в положении 2 [91].

Одной из стадий синтеза гербицидов пиридинового ряда является замещение цианидом калия атома фтора в положении 2, активированного группой 5-CF₃ [92]:



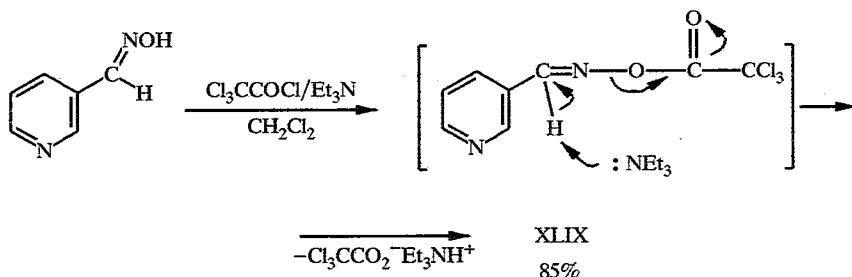
При наличии в молекуле пиридина двух различных способных к нуклеофильному замещению группировок в положениях 2 и 6 обмену на цианогруппу подвергается более легко уходящая группа [93]:



Если атомы галогена в положениях 2 и 6 молекулы пиридина легко подвергаются нуклеофильному замещению, то превращение 3-галогенпиридинов в никотинонитрилы требует применения металлокомплексного катализа. Так, цианирование 3-бромопиридина удается провести в присутствии генерируемого *in situ* $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ с использованием биполярных растворителей и цианидов калия или натрия. При этом из 3-бромопиридина с хорошим выходом образуется никотинонитрил (XLIX) [94].

3.3. Превращение производных пиридинкарбальдегидов в нитрилы

Как *E*-, так и *Z*-изомеры оксимов пиридинкарбальдегидов способны превращаться в нитрилы пиридинкарбоновых кислот под действием системы трихлорацетилхлорид—триэтиламин. Реакция идет по следующей схеме [95]:



Применение этой методики к пиридин-3-альдоксиму позволяет получать никотинонитрил XLIX с высоким выходом [95].

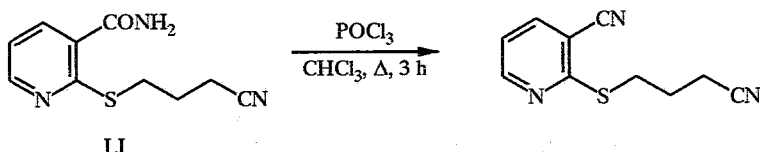
Известно также окислительное превращение *N,N*-диметилгидразонов пиридинкарбальдегидов в соответствующие нитрилы под действием пероксида водорода или 3-хлорнадбензойной кислоты [96].

3.4. Превращение амидов пиридинкарбоновых кислот в нитрилы

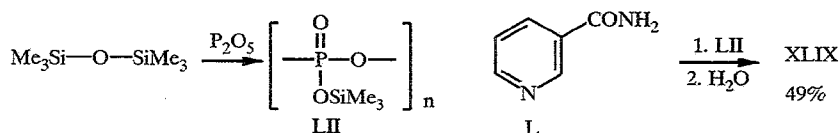
Одним из наиболее удобных способов получения пиридинкарбонитрилов, не связанных с применением токсичных цианидов, является дегидратация соответствующих амидов. Для этого метода характерно использование как традиционных, так и новых оригинальных водоотнимающих средств.

Среди традиционных реагентов следует отметить, прежде всего, фосфорный ангидрид, использованный для превращения 3-карбамоилпиридина (L) в никотинонитрил (XLIX) [97].

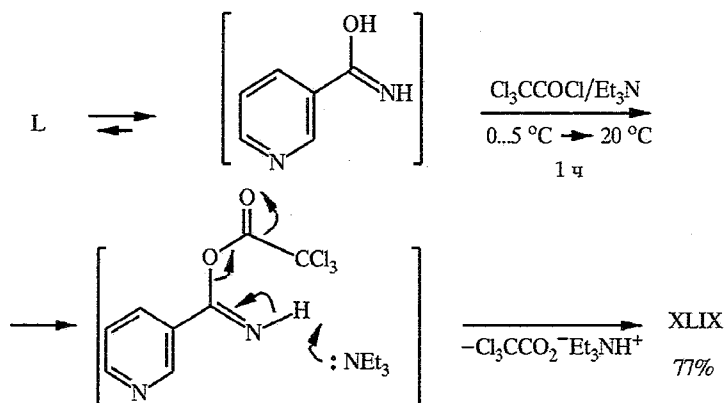
Одной из ключевых стадий синтеза новой гетероциклической системы тиено[2,3-*f*]нафтиридина было превращение амида LI в нитрил под действием хлороксида фосфора в кипящем хлороформе [98]:



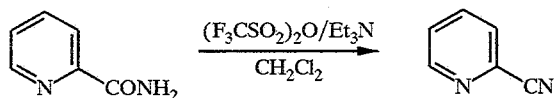
Вместо традиционно используемого в качестве дегидратирующего агента этилового эфира ПФК, приготовление которого требует очень длительного времени (2...3 сут), авторы работы [99] предложили триметилсилилполифосфат (LII), легко получаемый кипячением P_2O_5 с ГМДС в органических растворителях (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , бензол) за 20...30 мин.



При обработке никотиноамида L реагентом LII первоначально образуется триметилсилильное производное никотинонитрила, которое при обработке водой дает свободный нитрил. Реакция заканчивается за 5 мин. В качестве дегидратирующих агентов могут быть использованы ангидриды сильных органических и сульфокислот в присутствии триэтиламина. Так, хлорангидрид трихлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина превращает амид L в нитрил XLIX в очень мягких условиях [100]:

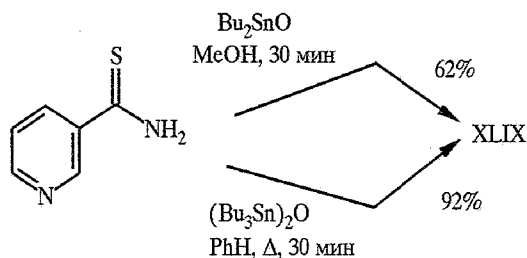


Для превращения пиколинамида в соответствующий нитрил был использован ангидрид трифторметансульфокислоты [101]:

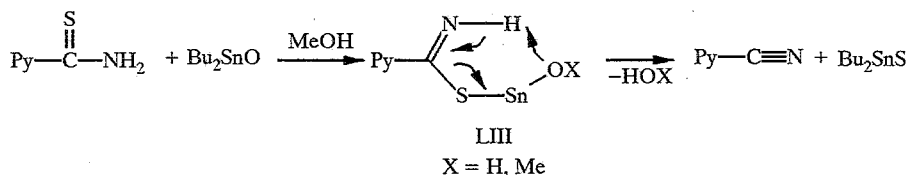


Известна дегидратация карбамоилпиридинов в нитрилы цеолитами [102].

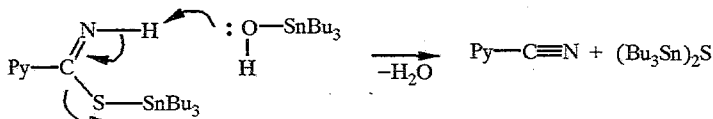
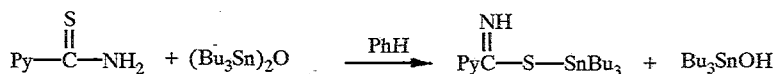
Специфическими реагентами для трансформации тиоамидов (амиды в этих условиях не реагируют) в нитрилы служат оксиды дибутил- и бис(трибутил)олова [103]:



При использовании оксида дибутилолова дегидросульфуризация включает в себя первоначальную атаку серой по группировке $\text{Sn}=\text{O}$ с образованием интермедиата LIII, который подвергается β -элиминированию, превращаясь в нитрил XLIX и сульфид дибутилолова:



По аналогичному механизму идет реакция и с оксидом бис(трибутил)олова:



3.5. Окислительный аммонолиз алкилпиридинов

Одним из распространенных методов получения цианопиридинов, а в некоторых случаях и наиболее удобным, служит модификация алкильных групп соответствующих алкилпиридинов в результате окислительного аммонолиза. Процесс осуществляется в газовой фазе при температуре выше 320 °С в присутствии различных катализаторов. Сорреагентами являются кислород воздуха и аммиак. В качестве катализатора наиболее часто используют оксид ванадия.

Этим методом, например, с хорошим выходом (более 60%) получают 3-цианопиридин (XLIX) из 3-пиколина [104—107]. Исследования различных оксидов ванадия в качестве катализаторов показали, что наибольшей активностью и селективностью обладают V₂O₅ и V₆O₁₃ либо их комплекс [104, 106]. Добавление к реакционной смеси паров воды повышает активность катализатора и обеспечивает выход нитрила XLIX 85% и выше, однако в этом случае параллельно основному процессу наблюдается образование никотиновой кислоты и ее амида (до 1...1,5%) [108, 109]. Различные модификации катализатора добавлением оксида титана [110], оксидов сурьмы и урана [111] или использование SiO₂ [112] или Al₂O₃ [113] в качестве носителя также приводят к увеличению выхода нитрила XLIX до 93%. При окислительном аммонолизе 3-пиколина в присутствии плавленного катализатора состава V₂O₅ · 0,5SnO₂ никотиннитрил XLIX образуется с выходом 90% [114]. В этой работе также показано, что при увеличении подачи аммиака от 0,5 до 1,5 моль на 1 моль 3-пиколина активность контакта повышалась: при 320...340 °С конверсия возрастала, а при 360 °С становилась практически полной. При этом увеличивалась селективность образования никотиннитрила XLIX и снижалось содержание продуктов глубокого окисления. Добавление паров воды оказывало такое же влияние. Дальнейшее увеличение соотношения аммиак — 3-пиколин приводило к снижению степени конверсии, по-видимому, за счет блокирования контакта аммиаком, при этом снижалась и селективность образования 3-цианопиридина XLIX, а количество продуктов глубокого окисления возрастало.

Процесс окислительного аммонолиза различных 4-замещенных пиридинов (4-этил-, 4-винил- и 4-ацетилпиридины) [115] и 4-пиколина [116] представляет собой также один из наиболее эффективных путей синтеза 4-цианопиридина. В качестве катализатора этой реакции рекомендованы плавленные ванадий—титановая, ванадий—оловянная и другие более сложные оксидные композиции. При использовании катализатора V · 4Ti · 4Sn · xO при 330...390 °С достигается выход 85%. Добавление паров воды повышает и активность катализатора и селективность процесса (выход 4-цианопиридина достигает 97...99%).

Аналогичным способом на оксидном ванадий-фосфорном катализаторе (соотношение $P : V = 1,15$) получают 2-цианопиридин из 2-пиколина, причем увеличение мольного соотношения аммиак—2-пиколин с 5 до 15 вызывает возрастание скорости общего превращения и увеличивает выход 2-цианопиридина с 40 до 80...90% [117].

Исследования окислительного аммонолиза 2,6-, 2,5- и 3,5-лутидинов в присутствии оксидов ванадия и паров воды при 360...400 °С показали, что селективность образования соответствующих дицианопроизводных составляет 60...80% [117—119], причем наибольшей реакционной способностью обладает 2,6-лутидин, что обусловлено, с одной стороны, электронным строением молекулы, а с другой — ориентацией ее на поверхности катализатора. Ванадий-титановый катализатор состава $V_2O_5 : TiO_2 = 1 : 16$ проявляет в этом процессе более низкую активность, вследствие чего основным продуктом реакции становится 2-метил-6-цианопиридин [120].

При окислительном аммонолизе 2,6-лутидина на оксидном ванадий-фосфорном катализаторе продуктами реакции являются также 2-метил-6-цианопиридин и 2,6-дицианопиридин [117]. С повышением температуры от 340 до 420 °С конверсия исходного 2,6-лутидина возрастает от 65 до 100%, выход 2-метил-6-цианопиридина при этом уменьшается от 40 до 4%, но одновременно растет выход 2,6-дицианопиридина от 10 до 55%. В этих условиях выход продуктов деструктивного окисления (2-цианопиридина и пиридина) не превышает 15%. Наиболее благоприятные условия для образования 2,6-дицианопиридина — мольное соотношение лутидин—кислород—аммиак 1 : (96...120) : 28, при 420 °С. Динитрил образуется в этих условиях с выходом 64...66% с примесью 2-цианопиридина (выход 10%). Добавление паров воды способствует деструктивному окислению, что снижает выход динитрила до 44%, при этом возрастает выход 2-цианопиридина.

Окислительный аммонолиз 2-метил-5-этилпиридина на ванадиевых катализаторах проходит менее однозначно и с более низкими (~25%) выходами [107]. Одним из наиболее эффективных катализаторов данного процесса является ванадий-титановый [121]. В зависимости от условий можно получить в качестве основного продукта реакции 2-циано-5-этил-, 2,5-дициано- или 3-цианопиридин, который представляет наибольший интерес в плане дальнейшего использования. В связи с этим в работах по исследованию окислительного аммонолиза промышленно доступного 2-метил-5-этилпиридина основное внимание уделяется получению 3-цианопиридина. При использовании ванадий-титанового катализатора удается получить 3-цианопиридин в качестве основного продукта реакции с выходом 69% [121], добавление же к оксиду ванадия небольших количеств оксидов вольфрама, титана и алюминия заметного влияния на выход 3-цианопиридина не оказывает (65...72%) [109].

Таким образом, в химической практике имеется очень много самых разнообразных подходов к получению ацилпиридинов и производных пиридинкарбоновых кислот, которые, в свою очередь, могут быть использованы в качестве строительных блоков в синтетической практике и для поиска новых производных пиридина, обладающих полезными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 96-03-32157а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юровская М. А., Карчава А. В. // ХГС. — 1994. — № 11/12. — С. 1536.
2. Comis D. L., Mantlo N. B. // Tetrah. Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 3683.
3. Shono T., Matsumura Y., Tsubata K., Sugihara Y., Yamane S., Kanazawa T., Aoki T. // J. Amer. Chem. Soc. — 1982. — Vol. 104. — P. 6697.

4. Comis D. L., Mantlo N. B. // *J. Org. Chem.* — 1986. — Vol. 51. — P. 5456.
5. Comis D. L., Myoung Y. Ch. // *J. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 55. — P. 292.
6. Yamamoto Y., Yanagi A. // *Heterocycles.* — 1982. — Vol. 19. — P. 41.
7. Yamamoto Y., Yanagi A. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1982. — Vol. 30. — P. 2003.
8. Yamamoto Y., Tanaka T., Ouchi H., Miyakama M., Morita Y. // *Heterocycles.* — 1995. — Vol. 41. — P. 817.
9. Yamamoto Y., Ouchi H., Tanaka T. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1995. — Vol. 43. — P. 1028.
10. Marsais F., Quequiner G. // *Tetrahedron.* — 1983. — Vol. 39. — P. 2009.
11. Gungor F., Marsais F., Quequiner G. // *J. Organomet. Chem.* — 1981. — Vol. 215. — P. 139.
12. Melnyk P., Gasche J., Thal C. // *Synth. Commun.* — 1993. — Vol. 23. — P. 2727.
13. Judith B., Madelley J. P., Pattenden G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1992. — N 1. — P. 67.
14. Tsukazaki M., Snieckus V. // *Heterocycles.* — 1993. — Vol. 35. — P. 689.
15. Katritzky A. R., Rahimi-Rastgoo S., Ponkshe N. K. // *Synthesis.* — 1981. — N 1. — P. 127.
16. Epszajn J., Jozwiak A., Krysiak J. A. // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol. 50. — P. 2907.
17. Ishiyama T., Oh-e T., Miyaura N., Suzuki A. // *Tetrah. Lett.* — 1992. — Vol. 33. — P. 4465.
18. Ozawa K., Ishii S., Hatanaka M. // *Chem. Lett.* — 1985. — N 12. — P. 1803.
19. Anders E., Boldt H. G., Clark T., Fuchs R., Gaßner T. // *Chem. Ber.* — 1986. — Bd 119. — S. 296.
20. Sliwa H., Randria-Raharimana C., Cordonnier C. // *Heterocycles.* — 1990. — Vol. 31. — P. 427.
21. Tewary P., Lal G., Ganesan K. // *Indian J. Chem. Technol.* — 1995. — Vol. 2. — P. 178; *C. A.* — 1995. — Vol. 123. — 198582.
22. Абеле Р., Иовель И., Шпманская М. // *Латв. хим. журн.* — 1994. — № 1. — С. 119.
23. Chouday B. M., Bhuma V., Narender N. // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1996. — Vol. 35(B). — P. 281.
24. Chavarot M., Socquet S., Kotera M., Lhomme J. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53. — P. 13749.
25. Sorof J. M., Carrell H. L., Geusker J. P., McLick J. // *Acta crystallogr. Sect. C.* — 1985. — Vol. C41. — P. 785.
26. Huang Taishang // *Xiamen Daxue Xuebao Ziran Kexuebon.* — 1993. — Vol. 32. — P. 741; *C. A.* — 1994. — Vol. 121. — 82977.
27. Eichinger K., Berbalk H., Kronberger H. // *Synthesis.* — 1982. — N 12. — P. 1094.
28. Liu Maoqin, Zhu Cuili // *Huaxue Xuebao.* — 1981. — P. 196; *C. A.* — 1983. — Vol. 98. — 215451.
29. Pieper P. A., Ding-yah Yang, Hui-qiang Zhou, Hung-wen Liu // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119. — P. 1809.
30. Hermann C. K., Sachdera Y. P., Wolfe J. F. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 1061.
31. Veerabhadraram G., Swamy P. Y., Sastry K. S. // *J. Electrochem. Soc. India.* — 1984. — Vol. 33. — P. 103; *C. A.* — 1984. — Vol. 101. — 237160.
32. Reyes-Rivera H. M., Hutchins R. O., Dalton D. R. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1995. — Vol. 32. — P. 665.
33. Pat. 3223913 Ger. Offen / Haags G. // *C. A.* — 1984. — Vol. 100. — 34419.
34. Pat. 4400451 Ger. Offen / Walter H., Landes A., Rentzea C., Meyer N., Kast J., Planth P., Koenig H., Harreous A., Kardoff U. // *C. A.* — 1994. — Vol. 121. — 300767.
35. Hassan M. A., Soliman E. A., Hamed A. A. // *Pol. J. Chem.* — 1982. — Vol. 56. — P. 419.
36. Фролова Н. Г., Завьялова В. К., Лутсинов В. П. // *XГС.* — 1996. — № 2. — С. 231.
37. Pat. 62238264 Jpn. / Toshibe S., Wada K. // *C. A.* — 1988. — Vol. 108. — 167311.
38. Katritzky A. R., Lang Hehgyuan, Wang Zuoquan, Zhang Zhongxing, Song Huimin // *J. Org. Chem.* — 1995. — Vol. 60. — P. 7619.
39. Pat. 5081250 USA / Moore E. J., Pretzer W. R. // *C. A.* — 1992. — Vol. 116. — 174011.
40. Tanaka M., Kobayashi T., Sakakura T. // *Nippon Kagaku Kaishi.* — 1985. — N 3. — P. 537; *C. A.* — 1986. — Vol. 104. — 129561.
41. Sakamoto T., Yasuhara A., Kondo Y., Yamanaka H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1992. — Vol. 40. — P. 1137.
42. Epszajn J., Jozwiak A., Szczesniak A. K. // *Synth. Commun.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1789.
43. Poznisiak J., Dmowski W. // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol. 50. — P. 12259.
44. Wang X., Snieckus U. // *Tetrah. Lett.* — 1991. — Vol. 32. — P. 4883.
45. Goehring R. // *Tetrah. Lett.* — 1992. — Vol. 33. — P. 6045.
46. Kayama T., Nanba T., Hirota T., Ohmori S., Yamato M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1977. — Vol. 25. — P. 964.
47. Hirota T., Nanba T., Sasaki K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1986. — Vol. 34. — P. 3431.
48. Langhals E., Langhals H., Ruchardt C. // *Chem. Ber.* — 1984. — Bd 117. — S. 1259.
49. Heinisch G., Lotsch G. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1985. — Vol. 24. — P. 692.
50. Pat. 9520577 WO / Alkaeva E. M., Andrushkevich T. V., Zenkovets G. A., Makarenko M. G. // *C. A.* — 1996. — Vol. 129. — 8632.
51. Bhattachesryya D., Guha D. K., Roy A. N. // *Indian Chem. Eng.* — 1983. — Vol. 24. — P. 46.

52. *Артамкина Г. А., Гринфельд А. А., Белецкая И. П.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1984. — № 10. — С. 2284.
53. *Artamkina G. A., Grinfeld A. A., Beletskaya I. P.* // *Tetrah. Lett.* — 1984. — Vol. 25. — P. 4989.
54. *Schroetter E., Niedrich H., Schick H.* // *Pharmazie.* — 1984. — Bd 39. — S. 155.
55. *Oehlke J., Schroetter E., Dove S., Schick H., Niedrich H.* // *Pharmazie.* — 1983. — Bd 38. — S. 591.
56. *Бернашевский Н. В., Тюрало Н. Ф., Степанянц А. А., Семенюк Т. Н.* // Науч. труды ВНИИ хим. реакт. и особо чистых хим. веществ. — 1991. — № 53. — С. 5.
57. *Vuyuktimkin S.* // *Doga. Seri C.* — 1982. — Vol. 6. — P. 11; *C. A.* — 1983. — Vol. 98. — 53621.
58. *Pat. 4482439 USA / Toomey J. E.* // *C. A.* — 1985. — Vol. 102. — 102453.
59. *Yas K. D., Trivedi K. N., Gulati O. D.* // *Indian Drugs.* — 1985. — Vol. 22. — P. 299; *C. A.* — 1985. — Vol. 103. — 141776.
60. *А. с. 910617 / Кулиев А. М., Джафаров Е. Д., Кулиева Д. М., Шахгельдиев М. А.* // *Б. И.* — 1982. — № 9. — С. 83.
61. *Head R. A., Ibbotson A.* // *Tetrah. Lett.* — 1984. — Vol. 25. — P. 5939.
62. *Pat. 127276 Eur. / Head R. A., Ibbotson A.* // *C. A.* — 1985. — Vol. 102. — 113312.
63. *Isobe K., Kawaguchi S.* // *Heterocycles.* — 1981. — Vol. 16. — P. 1603.
64. *Horino H., Sakaba H., Arai M.* // *Synthesis.* — 1989. — N 9. — P. 715.
65. *Foa M., Francalanci F., Bencini E., Garadano A.* // *J. Organomet. Chem.* — 1985. — Vol. 285. — P. 293.
66. *Pat. 92117 Eur. / Haga T., Koyanagi T., Nakajima T., Ohsima T.* // *C. A.* — 1984. — Vol. 100. — 68179.
67. *Pat. 58213760 Jpn. / Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.* // *C. A.* — 1984. — Vol. 101. — 23343.
68. *Pat. 58210065 Jpn. / Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.* // *C. A.* — 1984. — Vol. 101. — 23342.
69. *Багирова С. Б., Серазетдинова В. А., Суворов Б. В.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1985. — № 4. — С. 76.
70. *Каргалицкий А. Д., Суворов Б. В.* // Тр. ин-та хим. наук АН КазССР. — 1979. — Т. 49, Ч. 12. — С. 3.
71. *Данилова В. К., Демина Л. М., Дровосекова Л. П., Колла В. П., Кошкин М. Е.* // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27. — № 7. — С. 34.
72. *Pat. 06228101 Jpn. / Sugiura H., Tanaka T., Kimura S., Morikuni K., Takada K.* // *C. A.* — 1994. — Vol. 121. — 300774.
73. *Klimesova V.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1993. — Vol. 58. — P. 1195.
74. *Nakajima T., Nakajima S., Izawa T., Kashiwabara T., Manezuka Y.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1994. — Vol. 42. — P. 2483.
75. *Pat. 07188172 Jpn. / Nakajima Y., Nakajima T.* // *C. A.* — 1996. — Vol. 124. — 8628.
76. *Халдеева В. А., Гаврилов М. Ю., Кошкин М. Е.* // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28. — С. 24.
77. *Pat. 3537762 Ger. Offen / Marzolph G., Streicher W., Blank H. U.* // *C. A.* — 1986. — Vol. 105. — 190963.
78. *Botros S., Osman A. N., Kandeel M. M., Abd El-Latif H. A.* // *Bull. Fac. Pharm. (Cairo Univ.).* — 1992. — Vol. 30. — P. 203; *C. A.* — 1994. — Vol. 120. — 77138.
79. *Olan G. A., Arvanaghi M., Ohannesian L., Prakash G. K. S.* // *Synthesis.* — 1984. — N 9. — P. 785.
80. *Fife W. K., Seriven E. F. V.* // *Heterocycles.* — 1984. — Vol. 22. — P. 2375.
81. *Eisental R., Katritzky A. R.* // *Tetrahedron.* — 1965. — Vol. 21. — P. 2205.
82. *Abramovitch R. A., Smith E. M.* // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1974. — Vol. 14. — P. 1.
83. *Смит В. Д.* // Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. — М.: Химия, 1985. — Т. 8. — С. 42.
84. *Popp F. D., Takenchi I., Kant J., Hamada Y.* // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1987. — N 23. — P. 1765.
85. *Fife W. K.* // *J. Org. Chem.* — 1983. — Vol. 48. — P. 1375.
86. *Pat. 319524 Eur. / Dagger R. E., Motyka L. A.* // *C. A.* — 1990. — Vol. 112. — 35687.
87. *Duarte F. F., Popp F. D., Holder A. J.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30. — P. 893.
88. *Duarte F. F., Popp F. D.* // *Heterocycles.* — 1991. — Vol. 32. — P. 723.
89. *Kislyov A. S., Strekowski L.* // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 4476.
90. *Saika T., Iyoda T., Shimidzu T.* // *Chem. Lett.* — 1990. — N 10. — P. 1955.
91. *Colbry N. L., Elslager E. F., Werbel L. M.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 1521.
92. *Pat. 97460 Eur. / Johnson H., Troxell L. H.* // *C. A.* — 1984. — Vol. 100. — 138965.
93. *Pat. 60185764 Jpn. / Furukawa N., Kawai T., Daikyo S.* // *C. A.* — 1986. — Vol. 104. — 109483.
94. *Sakakibara Y., Ido Y., Sasaki K., Saki M., Uchino N.* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1993. — Vol. 66. — P. 2776.
95. *Saednya A.* // *Synthesis.* — 1983. — N 9. — P. 748.

96. *Mlochowski J., Klos K., Kubicz E.* // J. prakt. Chem. Chem. Ztg. (Engl.). — 1994. — Vol. 336. — P. 467.
97. *Huang Yicheng* // Huaxue Shiji. — 1985. — Vol. 7. — P. 226; C. A. — 1986. — Vol. 105. — 17287.
98. *Sasaki K., Shamasur R. A. S., Kashino S., Hirota T.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1994. — N 15. — P. 1767.
99. *Yokoyama M., Yoshida S., Imamoto T.* // Synthesis. — 1982. — N 7. — P. 591.
100. *Saednya A.* // Synthesis. — 1985. — N 2. — P. 184.
101. *Rhee J., Lim J., Yang J.* // Bull. Korean. Chem. — 1993. — Vol. 14. — P. 301; C. A. — 1994. — Vol. 120. — 163912.
102. *Rao A. V. R., Rao M. N., Garyali K.* // Chem. Ind. (London). — 1984. — N 7. — P. 270.
103. *Lim M. I., Ren W. Y., Klein R. S.* // J. Org. Chem. — 1982. — Vol. 47. — P. 4594.
104. *Andersson A., Bovin J. O., Walter P.* // J. Catal. — 1986. — Vol. 98. — P. 204.
105. *Andersson A.* // J. Catal. — 1986. — Vol. 100. — P. 414.
106. *Andersson A., Bovin J. O.* // Naturwissenschaften. — 1985. — Bd 72. — S. 209.
107. *Baiker A., Zollinger P.* // Appl. Catal. — 1984. — Vol. 10. — P. 231.
108. *Суворов Б. В., Белова Н. А.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1983. — № 4. — С. 75.
109. *Суворов Б. В., Кан И. И., Торопова Л. А., Любарский А. Г.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1983. — № 4. — С. 50.
110. *Герман Е. Н., Гусейнов Е. М.* // Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20. — С. 357.
111. Pat. 80/43119 Eur. / *Isatsugu O., Itsuo F., Ichiro M.* // С. А. — 1982. — Vol. 96. — 6438.
112. Pat. 3107755 Ger. Offen. / *Beschke H., Friedrich H., Heilos J.* // С. А. — 1982. — Vol. 97. — 216020.
113. *Shanshal M., Tahir S. F., Al-Khateeb H. M. F., El-Ghatta H. K.* // J. Pet. Res. — 1982. — Vol. 1. — P. 89.
114. *Суворов Б. В., Белова Н. А.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1985. — № 6. — С. 47.
115. *Воробьев П. Б., Суворов Б. В., Михайловская Т. П.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1991. — № 6. — С. 44.
116. *Суворов Б. В., Михайловская Т. П.* // Ж. прикл. химии. — 1995. — Т. 68. — С. 275.
117. *Берстнев С. В., Воробьев П. Б., Кан И. И., Суворов Б. В.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1989. — № 3. — С. 70.
118. *Суворов Б. В., Белова Н. А., Голубовский Л. К., Берстнев С. В.* // Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероцикл. соед.: Тез. докл. — Черногловка, 1991. — Т. 1. — С. 97.
119. А. с. 1330132 СССР / *Суворов Б. В., Кан И. И., Берстнев С. В.* // Б. И. — 1987. — № 30. — С. 108.
120. *Суворов Б. В., Кан И. И., Берстнев С. В., Неведовский Г. Г.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1985. — № 5. — С. 57.
121. *Суворов Б. В., Сембаев Д. Х., Кан И. И., Саурмабаева Л. И., Неведовский Г. Г.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1982. — № 6. — С. 63.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 08.04.98