

М.-Г. А. Швехгеймер

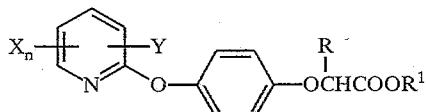
СИНТЕЗ ГАЛОГЕНОПИРИДИНОВ

(ОБЗОР)

Систематизированы и обобщены литературные данные по синтезу производных пиридина, содержащие атомы галогена непосредственно у атомов углерода пиридинового цикла.

ВВЕДЕНИЕ

Галогензамещенные пиридины представляют большой интерес как исходные вещества для синтеза соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Среди этих соединений наибольшее внимание исследователей привлекли галогензамещенные пиридиновые основания, проявляющие высокую гербицидную, инсектицидную, акарицидную, фунгицидную, биоцидную и рострегулирующую активность. Например, можно отметить гербициды ауксиноподобного типа: лантрел, тордон, гарлон, а также гербициды — эфиры α -замещенных карбоновых кислот общей формулы [1]:



X = галоген; Y = галогеналкил

В последние 20—30 лет появились многочисленные публикации, в которых описываются различные методы синтеза и превращения производных пиридина, содержащих атомы галогена у атомов углерода пиридинового цикла. В 1961 году опубликована монография [2], а в 1974 году дополнение к ней [3], в которых подробно описаны методы синтеза и превращения галогензамещенных пиридинов. В 1990 году опубликованы две статьи, обобщающие основные литературные данные по этим вопросам, появившиеся до 1987 года [1, 4].

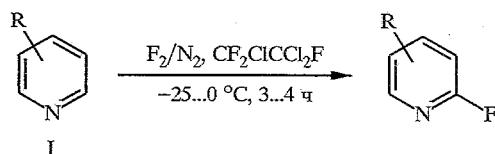
В связи с этим в настоящем обзоре, как правило, рассмотрены данные по синтезу хлорпроизводных пиридина, появившиеся в литературе после 1985 года. По синтезу фтор-, бром- и йодпроизводных пиридина обобщены и включены в обзор данные, которые увидели свет после 1973 года.

1. СИНТЕЗ ГАЛОГЕНОПИРИДИНОВ ЗАМЕЩЕНИЕМ АТОМОВ ИЛИ ГРУППИРОВОК, НАХОДЯЩИХСЯ У ПИРИДИНОВОГО ЦИКЛА, НА АТОМЫ ГАЛОГЕНОВ

1.1. Замещение водорода на галоген

В зависимости от условий реакции (используемого пиридинового основания, природы галогенирующего реагента, температуры, катализатора) замещение атомов водорода у пиридинового цикла на атомы галогенов протекает по радикальному или электрофильному механизму.

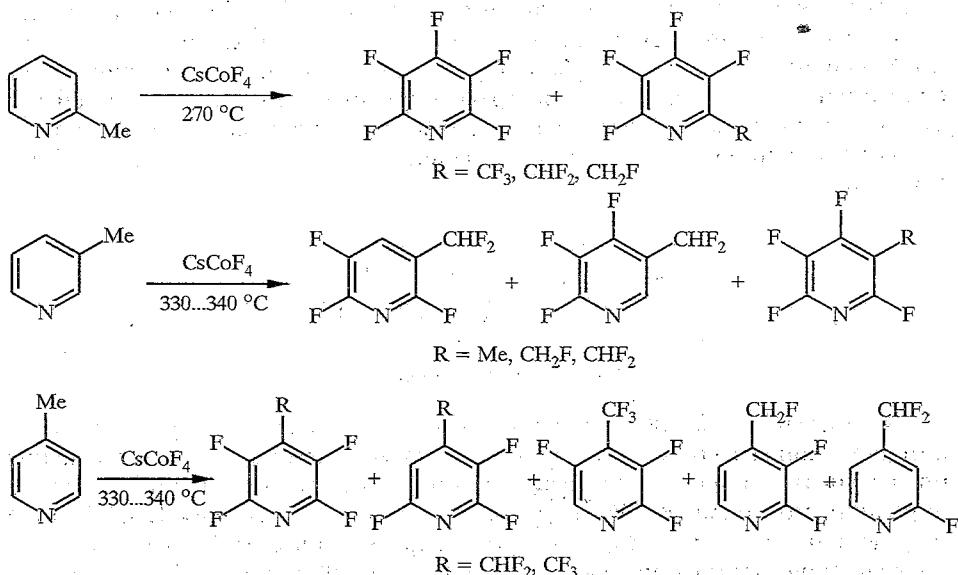
При действии газовой смеси F_2/N_2 на производные пиридина I атом водорода в положении 2 замещается на атом фтора [5, 6].



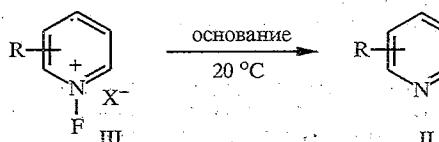
$R = 4\text{-Et}$ (32%) [5, 6]; 4-Me (31%); $4\text{-Me}_2\text{CH}$ (47%); 4-PhCH_2 (25%); 3-Me (43%); $3,5\text{-Me}_2$ (37%); $2,5\text{-Cl}_2$ (46%); 4-Ac (26%); 4-COOMe (61%); 3-COOMe (36%) [6]

2-Фторпиридин образуется с выходом 22% из пиридина в MeCN в присутствии $\text{Me}_4\text{NF} \cdot 2\text{HF}$ при электролизе (2,5 В) с использованием платинового анода [7].

Фторирование пиридина [8] и николинов [9] осуществлено обработкой тетрафторкобальтатом цезия. Реакцию с пиридином проводили в различных условиях: а) при 395...405 °C в течение 25...30 мин (продукты — 14,9% пентафторпиридина и другие фторпроизводные); б) при 310 °C в течение 3,5 ч (продукты — 6,8% пентафторпиридина, 1,5% 2,3,4-трифторпиридина, 2% 2,3,6-трифторпиридина, 1,6% 2,5-дифторпиридина, 1,6% 2,3-дифторпиридина и 1,2% 2,6-дифторпиридина) [8]. При реакции николинов с CsCoF_4 в течение 2,5 ч образуются смеси продуктов фторирования [9]:



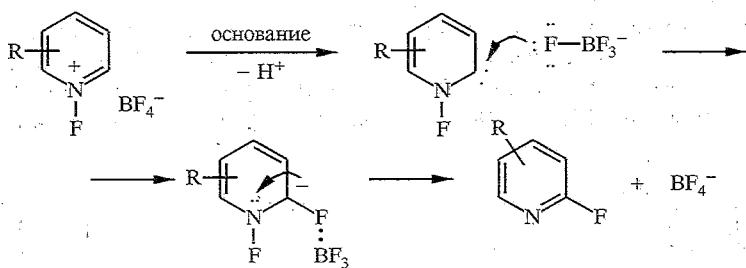
Большое число 2-фторпроизводных (II) было синтезировано обработкой солей (III) основаниями при 20 °C в течение 5 мин [10]; наилучшие результаты получены при использовании 10 эквивалентов основания [10]:



При $X = \text{BF}_4$: R , основание, выход II (%): H , Et_3N , 79; H , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 58; H , KF , 26; H , Bu_4^+F^- , 80; 4-Me , Et_3N , 80; $3,5\text{-Me}_2$, Et_3N , 87; $3,5\text{-Me}_2$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 30; $4\text{-Me}_3\text{C}$, Et_3N , 91; $4\text{-Me}_3\text{C}$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 24; 2-MeO , Et_3N , 75; 2-MeO , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 10; 4-Ph , Et_3N , 40; 4-COOMe , Et_3N , 69; 4-COOMe , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 49; 3-COOEt , Et_3N , 48; 2-Cl , Et_3N , 72; $3,5\text{-Cl}_2$, Et_3N , 62; $3,5\text{-Cl}_2$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 70; $3,5\text{-Cl}_2$, Et_2NH , 73; $3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2$, Et_3N , 99; 3-CN , Et_3N , 51; 3-CN , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 49; 2-CN , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 79; 4-NO_2 , Et_3N , 21; 4-CN , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 31. Если основание Et_3N : R , X , выход II (%): H , SbF_6 , 78; H , PF_6 , 74; 6-Cl , OSO_2CF_3 , 19; H , OSO_2CF_3 , 21.

Для $R = 3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2$, $X = \text{OSO}_2\text{CF}_3$, основание $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, выход II — 31 %

По мнению авторов [10], реакция протекает по карбеновому механизму:

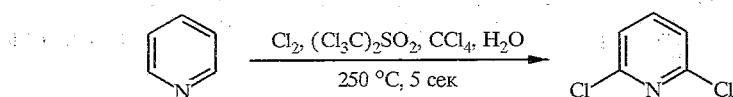


Прямое воздействие хлора на пиридин, приводит, как правило, к 2-хлорпиридину (выходы 20...61%) и 2,6-дихлорпиридину (выходы 29...41%) [11—16], хотя есть сообщения о получении исключительно 2-хлорпиридина (выходы 31...41%) [17—19]. Хлорирование пиридина проводят при 75...170 °C в присутствии воды при облучении УФ светом.

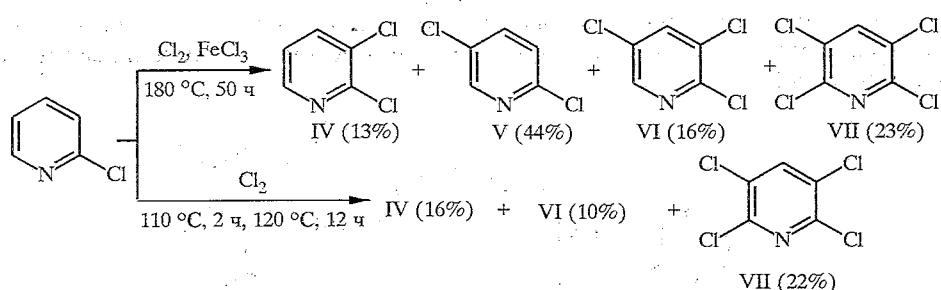
Для фотохимического хлорирования 2-хлорпиридина в 2,6-дихлорпиридин предлагаются разнообразные условия [20, 21]. Сообщается о проведении реакции при 75...76 °C в течение 60...75 мин и получении 2,6-дихлорпиридина с выходом 59,6...94,4%. Другие авторы проводили реакцию при 140...150 °C в присутствии бензофенона в течение 93 мин (выход 84,2%) [22], в присутствии сукцинимида [23] или N-хлорсукцинимида [24] в течение 93 мин (выходы 92,8% или 90,1% соответственно). Без сукцинимида выход 2,6-дихлорпиридина в этих условиях составил 46,2% [23].

2-Хлорпиридин был также получен с выходом 72,8% действием хлора на гидрохлорид пиридина при 400 °C [25].

Описано превращение пиридина в 2,6-дихлорпиридин с селективностью 78% и конверсией 100% [26]:



В результате хлорирования 2-хлорпиридина японские исследователи получили смеси продуктов различной степени хлорирования (IV—VII) [27, 28]:

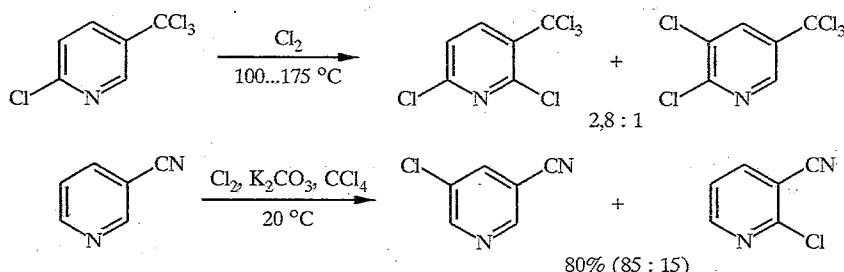


Состав продуктов хлорирования 2,6-дихлорпиридина зависит от температуры процесса: при 410 °C получается 3,9% 2,3,6-трихлорпиридина, 5,1% 2,4,6-трихлорпиридина и 0,5% 2,3,5,6-тетрахлорпиридина [29]; при 520 °C образуется в основном пентахлорпиридин (выход 83%). Последний был получен также хлорированием 2,3,6-трихлорпиридина или 2,3,5,6-тетрахлорпиридина [30].

Хлорирование 3,5-дихлорпиридина при 140 °С в течение 15 ч при облучении УФ приводит к смеси 2,3,4-трихлорпиридина (выход 69,4%) и 2,3,5,6-тетрахлорпиридина (выход 4,8%) [31].

2,3,6-Трихлорпиридин превращается в 2,3,5,6-тетрахлорпиридин с выходом 15,7% под действием Cl₂ при 410 °С в течение 0,49 с [29].

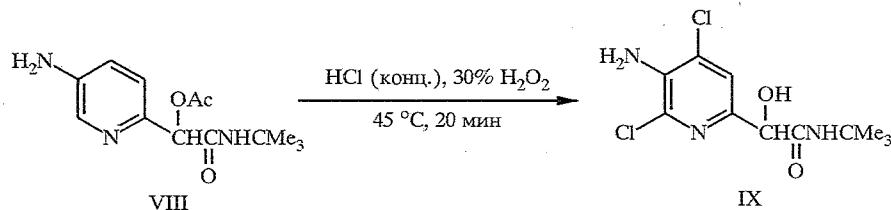
В результате реакции Cl₂ с 2-хлор-5-трихлорметилпиридином [32] или с 3-цианопиридином [33] в каждом случае образуется по два соединения:



При хлорировании (50 °С в CHCl₃) 2-гидрокси-5-трифторпиридина образуется 3-хлор-2-гидрокси-5-трифторпиридин [34], а при реакции 3-амино-4-алкил(C₁...C₃)пиридинов с Cl₂ (5...30 °С, 0,5...2 ч, pH 0,01...2) — 2-хлор-3-амино-4-алкилпиридины [35].

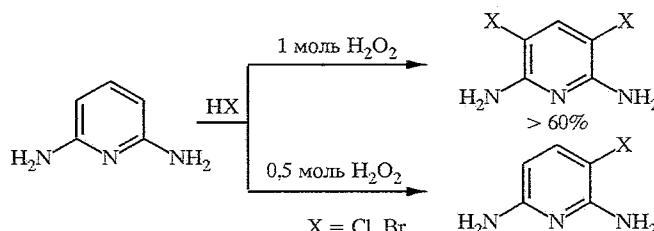
Под действием Cl₂ на 2,3-диметилпиридин в паровой фазе протекает хлорирование не только в ядро, но и по метильной группе и образуется 2-хлор-5,6-ди(хлорметил)пиридин [36].

Амин (VIII) при реакции с концентрированной соляной кислотой и пероксидом водорода в мягких условиях превращается в соединение (IX) с выходом 50% [37]:



При реакции 3-гидроксиникотиновой кислоты с концентрированной соляной кислотой и пероксидом водорода при 20...35 °С в течение 15 ч замещается только один атом водорода и с выходом 30% образуется 5-хлор-2-гидроксиникотиновая кислота [38].

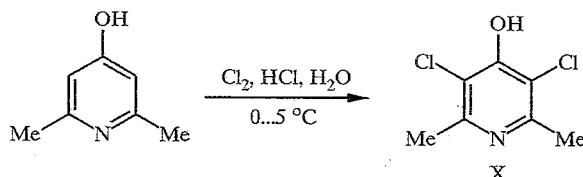
Действием соляной или бромистоводородной кислоты и пероксида водорода в молекулу 2,6-диаминопиридина можно ввести один или два атома галогена [39]:



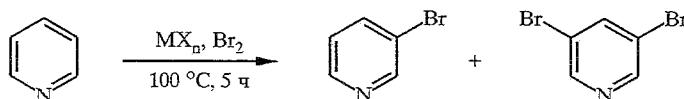
2,6-Диамино-3-хлорпиридин действием HBr и H₂O₂ превращен в 2,6-диамино-5-бром-3-хлорпиридин. Последний получен также при обработке 2,6-диамино-3-бромпиридина (X = Br) HCl и H₂O₂ [39].

2-Гидрокси-5-нитропиридин превращен в 3-хлор- и 3-бром-2-гидрокси-5-нитропиридины действием соляной кислоты или бромистоводородной кислоты и KClO_3 в воде при $50\text{--}60^\circ\text{C}$ в течение 15 мин с выходами 93% и 91% соответственно [40].

Запатентован метод введения двух атомов хлора в молекулу 4-гидрокси-2,6-диметилпиридинина действием хлора и соляной кислоты при $0\text{--}5^\circ\text{C}$ и $\text{pH} 3$; выход продукта реакции (X) — 70% [41]:



Довольно подробно изучено получение бромпроизводных пиридиновых оснований прямым действием брома. Систематически исследована реакция пиридинина с Br_2 в присутствии различных кислот Льюиса MCl_n (где $\text{M} = \text{B}, \text{Al}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Zr}, \text{In}, \text{Sn}, \text{Sb}, \text{Te}, \text{Hg}$ или Bi , а также BiBr_3) при температуре 100°C и продолжительности реакции 5 ч.

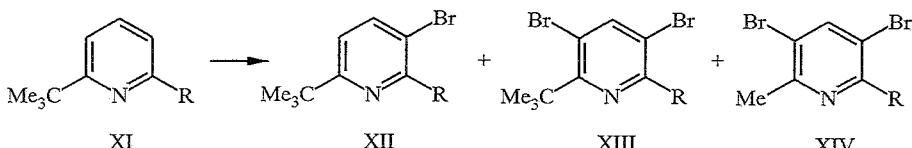


При использовании BF_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , BiBr_3 продукты бромирования получены не были. При реакции Br_2 в присутствии $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{SnCl}_4$ образуется только 3,5-дигидропиридин с невысоким выходом, в остальных случаях — смеси 3-бромпиридинина и 3,5-дигидропиридинина с выходами 3,8...28,2% и 0,7...43,1% соответственно. Наиболее высокий выход 3-бромпиридинина получен при использовании комплекса $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{CuCl}_2$, а 3,5-дигидропиридин — при использовании комплекса $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{InCl}_3$ [42]. Этот процесс был изучен и при использовании катализитических количеств кислот Льюиса при $100, 150$ и 200°C и соотношениях $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} : \text{Br}_2 = 1 : 1$ и $1 : 2$. Оказалось, что с повышением температуры реакции выходы 3,5-дигидропиридинина становятся значительно выше, а выходы 3-бромпиридинина изменяются хаотично [42].

В результате реакции 3-фторпиридинина с Br_2 при 590°C в течение 30 с образуются смеси 2-бром-3-фторпиридинина с 2-бром-5-фторпиридином (выход 15%, соотношение 1 : 1) и 2,4,6-трибром-3-фторпиридинина с 2,5,6-трибром-3-фторпиридином (выход 25%, соотношение 1 : 2), а также 2,6-дигидропиридин (выход 40%) [43].

Бромирование пиридиновых оснований проводили в присутствии олеума. При бромировании 2-метилпиридинина в присутствии 65% олеума в ампулах при 90°C в течение 7 ч образуется смесь 3-бром-2-метилпиридинина и 5-бром-2-метилпиридинина с общим выходом 40...57% [44].

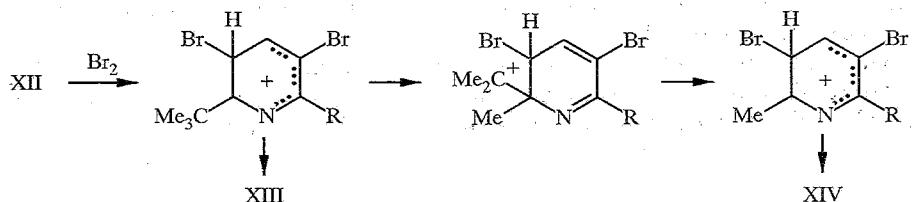
Реакцией алкилпиридинов (XI) с Br_2 в 65% олеуме (55°C , 5 ч, ампула) в зависимости от расположения алкильных заместителей в пиридиновом цикле были получены смеси соединений (XII, XIII и XIV) в различных соотношениях [45]:



При $\text{R} = \text{H}$ образуются: XII (60...65%) и XIII (2...3%). При $\text{R} = \text{Br}$ — XIV (1...2%) и XIII (10...15%). При $\text{R} = \text{Me}$ образуются XII (10...15%), XIII (30...35%) и XIV (25...30%).

При $\text{R} = \text{CMe}_3$ — XII (15...20%), XIII (30...35%) и XIV (10%).

Авторы работы [45] считают, что соединение XIV образуется в результате перегруппировки с участием *трет*-бутильного радикала:



Различные смеси продуктов были получены в результате реакций этилзамещенных пиридинов с Br₂ в присутствии 65% олеума. Из 2-этилпиридина получены 3-бром-2-этилпиридин (20%) и 4-бром-2-этилпиридин (52%); из 3-этилпиридина — 4-бром-3-этилпиридин и 2-бром-3-этилпиридин; из 2,5-диэтилпиридина — 3-бром-2,5-диэтилпиридин (26%) и 2,5-дibrom-3,6-диэтилпиридин (21%) [46].

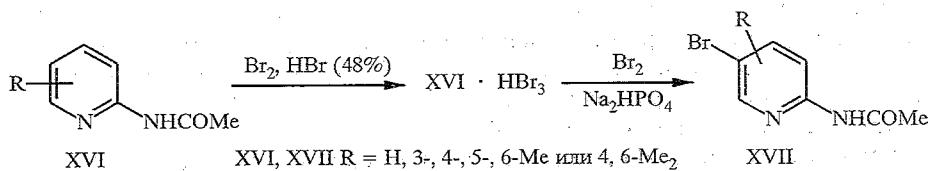
Другие авторы бромирование производных пиридина (XV) проводили в 20% олеуме при 185...190 °C в течение 18 ч в присутствии HgSO₄ [47] или при 155...175 °C в течение 20...24 ч [48]:



R, R¹, положение Br, выход (%): H, 4-Me, 3,59 [47]; 2-Me, 6-Me (3,9 + 3,5-Br₂, 61); 2-Me, 4-Me (5,11 + 3,17 + 6, 63); 2-Me, 5-Me (3,63 + 6,4 + 3,6 25); 2-Me, 3-Me (5,37 + 5,6-Br₂, 33); 3-Me, 4-Me (5,44 + 5,6-Br₂, 47); 3-Me, 5-Me (2,34 + 2,6-Br₂, 49) [48]

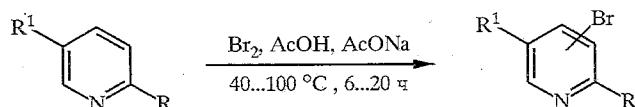
2,4-Дигидрокипиридин превращается в 3-бром-2,4-дигидропиридин при обработке бромом в присутствии 48% бромистоводородной кислоты [49].

2-Ацетиламинопроизводные (XVI) с хорошими выходами превращаются в продукты бромирования (XVII) при обработке HBr₃ (HBr + Br₂) в присутствии Na₂HPO₄ или AcONa; авторы [50] считают, что активными частицами являются Br⁺NaHPO₄ или Br⁺CH₃COO⁻:



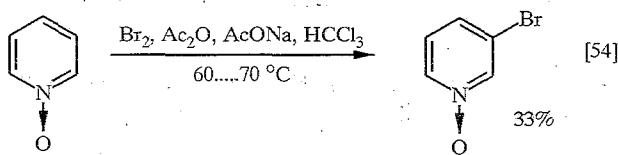
5-Бром-2-аминопиридин получен с выходом 86% при обработке 2-аминопиридина бромом в ледяной уксусной кислоте при 20 °C в течение 1,5 ч [51].

Введение брома в пиридиновое кольцо было осуществлено действием брома в уксусной кислоте [52, 53] или в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия:

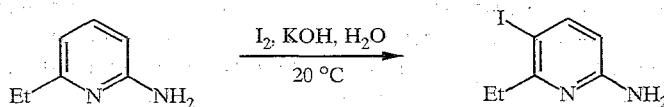


R, R¹, положение Br, выход (%): OMe, H, 5, 41; OMe, CHO, 3, — [52]; OMe, Cl, 3, 74; OMe, Cl, 3,5-Br₂, 71 [53]

Описано также бромирование N-оксида пиридина:



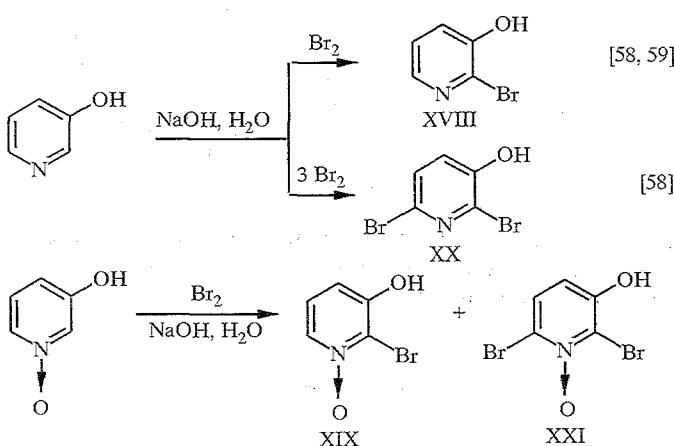
Под воздействием I₂ на 2-амино-6-этилпиридин в щелочной среде образуется 2-амино-5-йод-6-этилпиридин [55]:



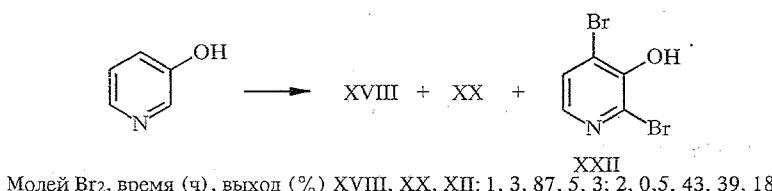
При действии I₂ на 3-гидроксипиридин в присутствии Na₂CO₃ в воде при 20 °C в течение 0,5 ч природа продуктов йодирования зависит от соотношений используемых галогенирующего агента и основания: при соотношении I₂ : Na₂CO₃ = 1 : 2, в основном, образуется 2-йод-3-гидроксипиридин (выход 85%), а при соотношении I₂ : Na₂CO₃ = 2 : 3 основным продуктом реакции является 2,6-дийод-3-гидроксипиридин (выход 94%); во второй реакции получен 2,4,6-трийод-3-гидроксипиридин (выход 4%) [56].

Описаны многочисленные случаи введения в пиридиновый цикл атомов галогена действием различных галотенсодержащих реагентов. Запатентовано превращение 2-гидроксипиридина в 3,5-дихлор-2-гидроксипиридин нагреванием первого с HCl в ДМФА в течение 1 ч [57].

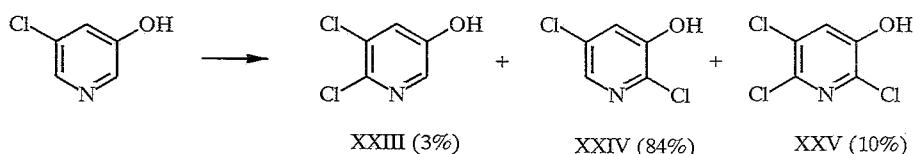
3-Гидроксипиридин или его N-оксид при обработке Br₂ в 10% водном едком натре образует продукты монобромирования (XVIII и XIX) или дигромпроизводные (XX и XXI) с выходами 60% [58] и 30...35% [59] или 44% [58]:



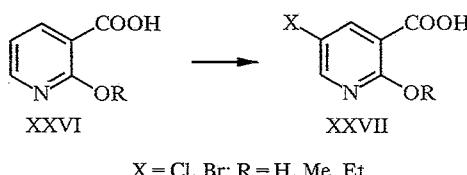
Позже было показано, что в аналогичных условиях из 3-гидроксипиридина кроме соединений XVIII и XX образуется также 2,4-дигром-3-гидроксипиридин (XXII) [56]:



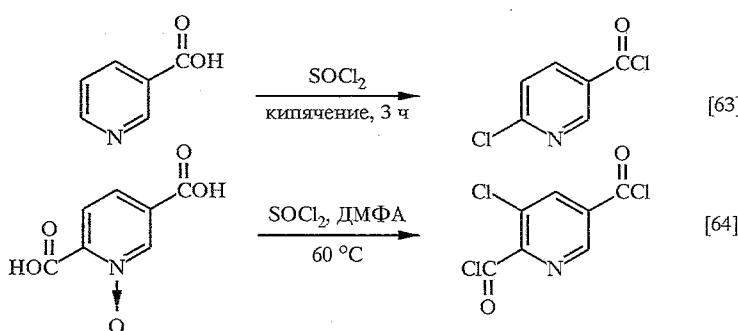
5-Хлор-3-гидроксиридин с NaOCl в водном едком натре в течение 1 ч также образует три соединения (XXIII, XXIV и XXV) [40]:



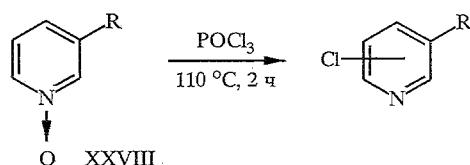
С хорошими выходами (61...84%) производные никотиновой кислоты (XXVI) превращаются в соединения (XXVII), содержащие атомы хлора или брома в положении 5 при действии гипохлорита или гипобромита натрия при 20 °C в течение 16...48 ч [38, 60—62].



Нагревание производных никотиновой кислоты с SOCl_2 наряду с замещением атомов водорода в цикле на атомы хлора приводит к превращению групп $-\text{COOH}$ в группы $-\text{COCl}$ [63, 64]:



При действии POCl_3 на производные N-оксида пиридина (XXVIII) наряду с хлорированием в гетероциклическое ядро происходит дезоксидирование исходных соединений [65, 66]:



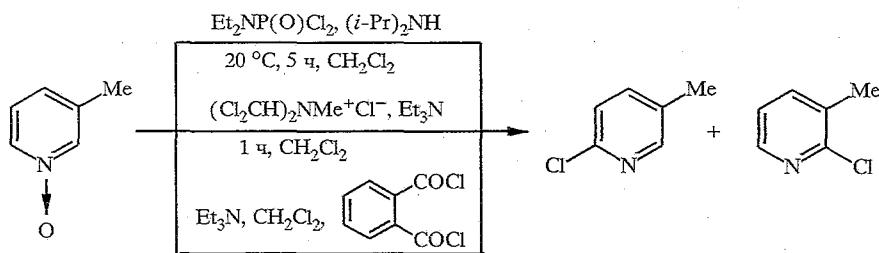
R, общий выход (%), положение Cl, выход от общего (%): H, 82, 2, 70, 4, 30; CN, 83, 2, 88, 6, 10, 4, —; COOH, 75, 2, 86, 6, 14; CONH₂, 69, 2, 86, 6, 12, 4, 2; CONEt₂, 93, 2, 80, 6, 20; COOEt, 93, 2, 80, 6, 20; NO₂, 68, 2, 73, 6, 27; Cl, 74, 2, 47, 6, 38, 4, 15; Br, 77, 2, 64, 6, 46, 4, 8; Me, 77, 2, 30, 6, 27, 4, 43; Ph, 84, 2, 32, 6, 46, 4, 22; Me₂, 80, 2, 34, 6, 47, 4, 19 [65]; Me, 2, 15, 6, 81 (в CH_2Cl_2 при -10°C , 2,5 ч в присутствии $i\text{-Pr}_2\text{NH}$) [66]

Действием POCl_3 в ДМФА N-оксид 2-амино-3-циано-5-(пиридинил-4)пиридина превращен в 6-хлор-2-амино-3-циано-5-(пиридинил-4)пиридин [67].

Введение атома хлора и удаление атома кислорода наблюдается и при обработке N-оксида 3-метилпиридинина хлорангидридом $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ в

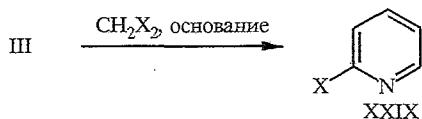
присутствии Et_3N в CH_2Cl_2 , когда с выходом 48% образуется 5-хлор-3-метилпиридин [68].

Описано несколько способов превращения N-оксида 3-метилпиридинина в смесь 2-хлор-5-метилпиридина и 2-хлор-3-метилпиридина: действием $\text{Et}_2\text{NP}(\text{O})\text{Cl}_2$ (общий выход 83%, соотношение изомеров 85 : 15) [69], реакцией с $(\text{Cl}_2\text{CH})_2\text{NMe}_2^+\text{Cl}^-$ (общий выход 80%, соотношение изомеров 77 : 23) [70], обработкой дихлорангидридом фталевой кислоты (общий выход 85%, соотношение изомеров 84 : 16) [71]:



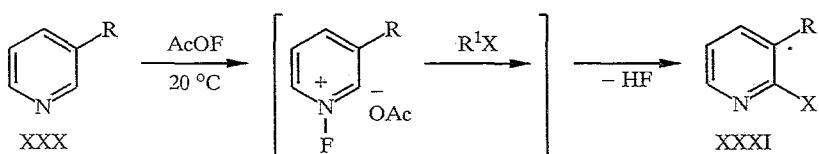
2-Бромпиридин синтезирован с выходом 10% реакцией пиридинина с F_3CBr в присутствии йода при 600°C [72].

Необычный метод введения атомов хлора или брома заключается в обработке трифлата N-фторпиридиния III основаниями в соответствующем дигалогенометане при 20°C в течение 5...10 мин, в результате получены 2-галогенпиридины (XXIX) [73]:



Основание, X, выход (%): Et_3N , Cl, 62; Et_2NH , Cl, 63; MeONa , Cl, 25; Me_3COK , Cl, 35; $\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3\text{OH}^-$ (3 ч), Cl, 34; Et_3N , Br, 60

В другом оригинальном методе превращения производных пиридинина, содержащих заместители в положении 3 (XXX), в 2-галогенозамещенные (XXXI) используются в качестве реагентов ацетилгипофторит (образующийся *in situ* из F_2 и AcONa) и алкилгалогениды [74, 75]:



$\text{R}, \text{R}^1\text{X}$, выход (%): H, CH_2Cl_2 , 70; 4-Me, CH_2Cl_2 , 70; 3-Me, CH_2Cl_2 , 15 (+15% 6-Cl); 3-Cl, CH_2Cl_2 , 80; 3-PhO, CH_2Cl_2 , 80; 3-COOMe, CH_2Cl_2 , 60; 3-F, CH_2Cl_2 , 40; H, CH_2Br_2 , 60; 3-Cl, CH_2Br_2 , 80; 4-MeO, CH_2Br_2 , 60 [74]; H, CH_2Cl_2 , 70; Me_3CCl , 20; H, CH_2Br_2 (или CH_3Br), 50...60; 4-Me, CH_2Cl_2 , 60; 3-Cl, CH_2Br_2 , 80 [75]

На ход этих реакций влияют основность производных пиридинина, растворитель (алкилгалогениды) и пространственные эффекты. При использовании в качестве алкилгалогенидов CHCl_3 , CCl_4 , BuCl галогенированные продукты не были получены. Реакция не идет с соединениями XXX, где $\text{R} = 2\text{-CN}$, 2-Cl или 3,5-Cl₂. В этом процессе нельзя использовать MeI , CH_2I_2 — идут окислительные процессы с выделением I_2 [75].

При проведении реакции пиридинина с AcOF в смеси CH_2Cl_2 и CH_2Br_2 была получена смесь 3-хлорпиридинина и 3-бромпиридинина в соотношении 1 : 1

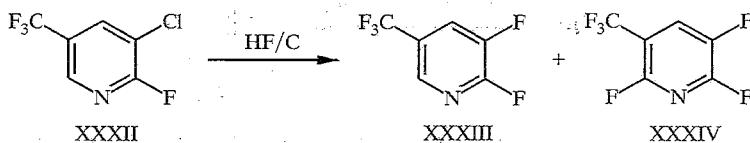
(конкурируют два фактора: малый объем CH_2Cl_2 и прочность связей $\text{C}-\text{Cl} > \text{C}-\text{Br}$). Взаимодействие пиридина с AcOF в хлорбромметане приводит к смеси 3-хлорпиридина и 3-бромпиридина в соотношении 2 : 3. В этом случае основную роль играет тот факт, что связь $\text{C}-\text{Cl}$ более прочная, чем связь $\text{C}-\text{Br}$ [75].

1.2. Обмен галогенов в галогенопирилинах

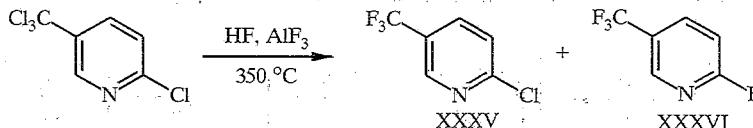
Для реакций замещения галогенов, связанных непосредственно с С-атомами пиридинового цикла, на другие атомы галогенов характерен либо радикальный (при высоких температурах), либо нуклеофильный механизм (чemu способствует использование полярных растворителей).

Наиболее подробно разработаны процессы замещения атомов хлора на атомы фтора. 2-Хлорпиридин превращен в 2-фторпиридин с выходом 94% при нагревании с фтористым водородом в γ -коллидине при 150...200 °C с удалением выделяющегося хлористого водорода [76]. Реакцией 2-хлорпиридина с KF в PhCN в присутствии Ph₄PBr при 200 °C в автоклаве в течение 10 ч получен 2-фторпиридин с селективностью 88% и конверсией 82% [77].

Хлорпроизводное (XXXII) при действии HF над активированным углем при 508 °C в течение 12...15 с с выходом 15,3% превращается в соединение XXXIII [78]. При 525 °C и значительно большей продолжительности реакции (5,5 ч) хлорпроизводное XXXII реагирует с HF в присутствии активированного угля с образованием смеси соединений XXXIII (выход 20,7%) и XXXIV (выход 9,4%) [79].



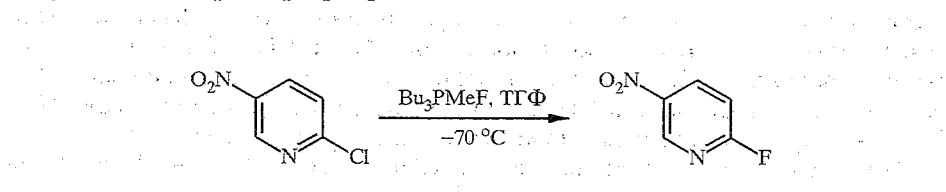
2-Хлор-5-(трихлорметил)пиридин, обработанный HF в присутствии AlF_3 , с общим выходом 89,6% приводит к смеси соединений (XXXV и XXXVI) в соотношении 71,4: 28,6 [80]:



Если вместо HF в реакцию с 2-хлор-5-(трихлорметил)пиридином берут KF, то получают только соединение XXXVI с выходом 77% (температура реакции 142 °C, время 8 ч, в присутствии $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_16\text{H}_{33}\text{Br}^-$) [81].

С выходом 88% протекает превращение 3-фтор-2,5-дихлорпиридина в 2,3-дифтор-5-хлорпиридин при реакции с KF в присутствии CsF в сульфолане при 140 °C [82].

Необычное фторирующее средство было использовано авторами [83] для получения 5-нитро-2-фторпиридина:



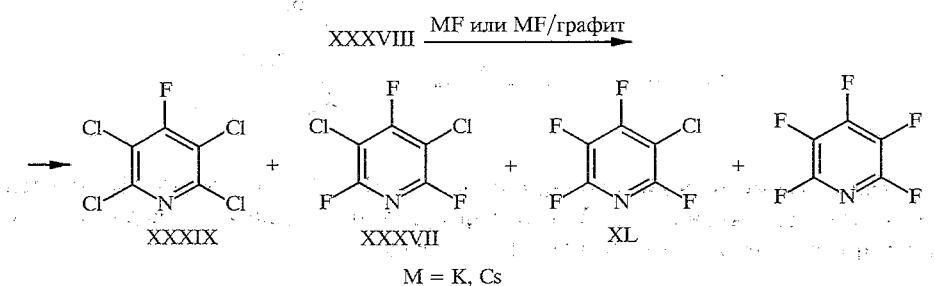
Синтез 2,4,6-трифтор-3,5-дихлорпиридина (XXXVII) из пентахлорпиридина (XXXVIII) был осуществлен в различных условиях с использованием KF [84, 85] или фтористого водорода [86]:



Условия, выход (%): (комплекс MeCN с 18-краун-6, KF, кипячение 2 ч в MeCN под N_2), 60 [84]; KF ($FeCl_3$, 300 $^{\circ}C$, 5 ч), 88,7 [85]; HF (220 $^{\circ}C$ в N-метилпирролидоне-2, под давлением), — [86]

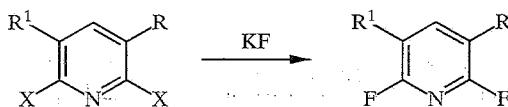
Смесь, содержащая 83% соединения XXXVII и 4% 2,4,5,6-тетрафтор-3-хлорпиридина, была получена в результате реакции XXXVIII с KF в присутствии $FeCl_3$ при 300 $^{\circ}C$ в течение 16 ч под азотом в автоклаве [87].

Изучив реакцию XXXVIII с KF, CsF, KF/графит или CsF/графит, авторы [88] установили, что при использовании KF образуется только соединение XXXIX (выход 8%); при использовании KF/графит образуется смесь соединений XXXIX и XXXVII (выходы 32% и 5%); при использовании CsF/графит — соединения XXXIX, XXXVII, XL и пентафторпиридин; выходы 39%, 4%, 9% и 2% соответственно:



В патенте [89] описывается синтез пентафторпиридина с выходом 75,8% при нагревании пентахлорпиридина с KF без растворителя до 330 $^{\circ}C$ в течение 5 ч.

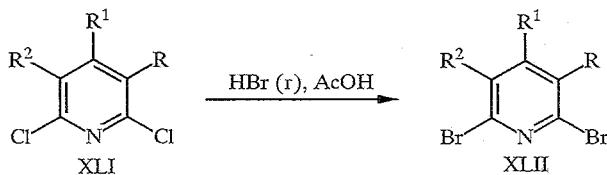
Подробно изучена реакция замещения атомов хлора или брома на атомы фтора [90] в присутствии фторида калия. При замещении хлора на фтор (200 $^{\circ}C$) выходы продуктов замещения, как правило, высоки; выход продукта замещения атома брома на атом фтора (100 $^{\circ}C$) значительно ниже [90]:



X, R, R¹, продолжительность реакции (ч), выход (%): Cl, Cl, Cl, 5, 77; Cl, H, Cl, 7, 72; Cl, H, Me, 328, 33; Cl, Cl, Me, 34, 69; Cl, H, CF₃, 1,5, 83...94; Br, H, NO₂, 24, 14

Описан случай замещения атома фтора во фторпиридинах на атомы хлора или брома действием $CaCl_2$ или $CaBr_2$ в сульфолане при 210 $^{\circ}C$ [91].

Систематически исследована реакция замещения атомов хлора на атомы брома в соединениях XLII действием бромистого водорода при 80...120 $^{\circ}C$ в уксусной кислоте и получены дибромпроизводные (выходы 70..93%) (XLII) [91]:

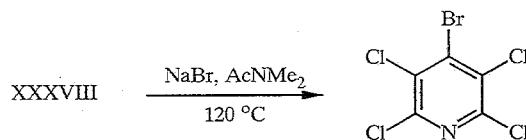


R, R¹, R², время (ч): H, H, H, 9; Cl, H, H, 14; Cl, H, Cl, 12; NO₂, H, H, 4; NO₂, H, Cl, 4; CHO, H, H, 1,5; CHO, H, Cl, 6; COOH, H, H, 6; COOH, H, Cl, 6; CF₃, H, H, 4,5; NH₂, H, Cl, 12

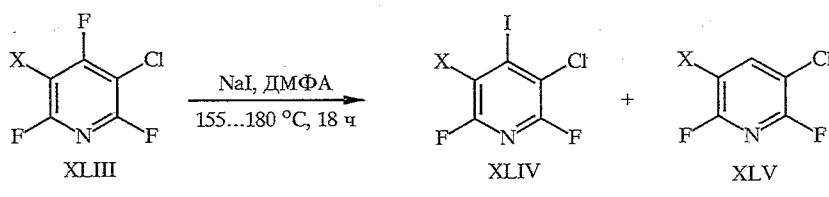
В одном случае из соединения XXXVIII (110 °C, 21 ч) с выходом 72% был получен 3,5-дихлор-2,4,6-трибромпиридин. При реакции соединений XL (R = CH₂Cl, R¹ = R² = H; R = CH₂Cl, R¹ = H, R² = Cl; R = CH₂Cl, R¹ = H, R² = NO₂, 110 °C, 6...11 ч) образуются соединения XLII, где R = CH₂Br, R¹ = R² = H, R = CH₂Br, R¹ = H, R² = Cl и R = CH₂Br, R¹ = H, R² = NO₂, с выходами 95%, 94% и 98% соответственно [91].

2,6-Дихлорпиридин превращен в смесь 2-хлор-6-бромпиридина (выход 5,5%) и 2,6-дигромпиридина (93,8%) при действии бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте при 110 °C в течение 7 ч [92].

В пентахлорпиридине XXXVIII при нагревании с NaBr в DMAA при 120 °C один атом хлора замещается на атом брома (выход 39,7%), селективность 96,7% [93]:

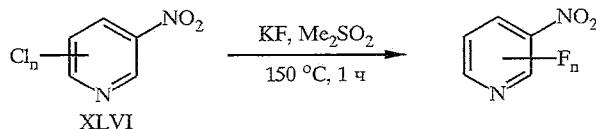


При реакции пергалогенопиридинов (XLIII) с NaI в DMAA образуются смеси двух соединений: XLIV (атом фтора замещен на атом йода) и XLV (атом фтора замещен на атом водорода) [94]:



X, выход (%) XLIV и XLV: F, 63 и 6; Cl, 65 и 4

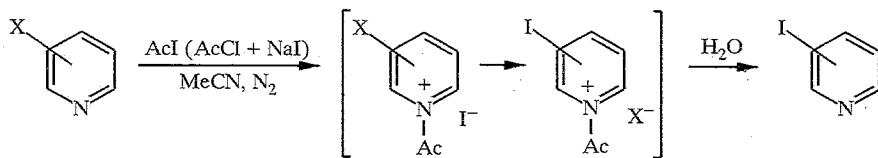
С выходами 55...85% протекает замещение атомов хлора на атомы фтора в хлорнитропиридинах XLVI при нагревании с KF в диметилсульфоне [95]:



Cl_n, F_n: 2,4-Cl₂, 2,4-F₂; 2,6-Cl₂, 2,6-F₂; 4,6-Cl₂, 4,6-F₂; 2,4,6-Cl₃, 2,4,6-F₃

В случае соединения XLVI (Cl_n = 2,5-Cl₂) с выходом 80% образуется 2-фтор-5-хлор-3-нитропиридин [95].

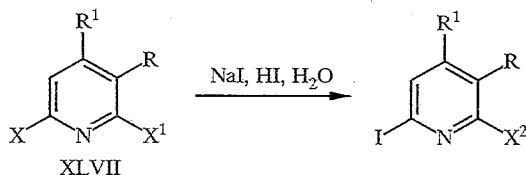
Атомы хлора или брома в пиридиновом цикле можно заменить на атомы йода действием ацетилйодида (образуется *in situ* из ацетилхлорида и йодистого натрия) [96]:



X, положение I, длительность реакции (ч), выход (%): 2-Cl, 2, 24, 55; 2-Br, 2, 3, 64; 2,4-Cl₂, 2,4-I₂, 24, 35

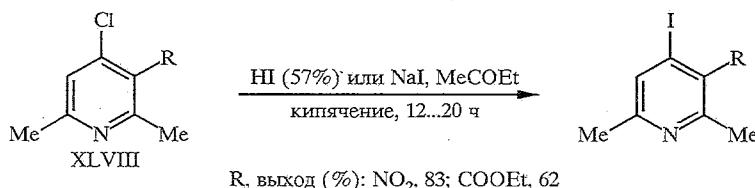
Эту реакцию не удалось провести с 2,6-дихлорпиридином, 2-хлор-3-метоксикиридином, 2-бром-5-этоксикиарбонилпиридином [96].

В производных пиридина XLVII атомы хлора или брома, находящиеся в положениях 2 и 6, замещаются на атомы йода при кипячении с раствором NaI в концентрированной йодистоводородной кислоте [97]:



X, X¹, R, R¹, X², выход (%): Cl, Cl, COOH, H, 51; Cl, H, COOH, H, H, 45; Br, Br, H, H, I, 55; Cl, CF₃, H, H, CF₃, 43; Cl, Cl, CF₃, H, H, 39; Cl, Cl, H, CF₃, I, 37

Атом хлора в положении 4 соединения XLVIII замещается на атом йода при кипячении с йодистоводородной кислотой или NaI в МЭК [98, 99]:



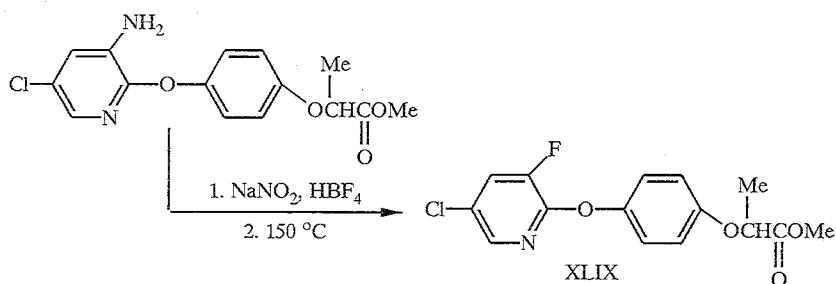
R, выход (%): NO₂, 83; COOEt, 62

Как следует из рассмотренных в параграфе 1.2 данных, разработаны пути превращения фторпиридинов в хлор-, бром- и йодпиридины, хлорпиридинов в фтор-, бром- и йодпиридины, а бромпиридинов — только в йодпиридины.

1.3. Замещение аминогрупп на атомы галогенов

Замещение аминогрупп, находящихся непосредственно у пиридинового цикла, на атомы галогенов осуществляется действием галогенсодержащих неорганических соединений на соли diazonия, образующиеся в результате diaзотирования исходных аминопиридинов. Действием NaNO₂ и HBF₄ можно замещать на атом фтора аминогруппы в любом положении пиридинового цикла. Так, в этих условиях 4-аминопиридин был превращен в 4-фторпиридин [100], а 2-амино-6-метилпиридин — в 2-фтор-6-метилпиридин [101].

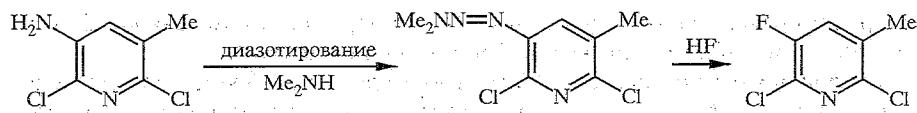
Соединение XLIX — потенциальный гербицид — синтезировано с выходом 67% замещением аминогруппы на атом фтора [102]:



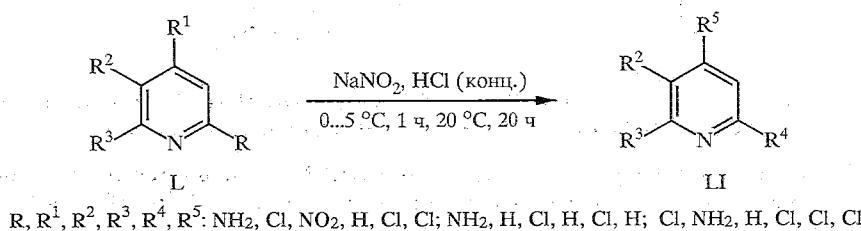
2-Бром-3-фторпиридин получен с выходом 15% при обработке 2-бром-3-аминопиридина NaNO_2 , HCl (конц.) и HgF_6 при $-5\text{...}0^\circ\text{C}$ [103].

С более высоким выходом (85%) 3-амино-2,5-дихлорпиридин превращается в 3-фтор-2,5-дихлорпиридин при реакции с NaNO_2 и HF в воде [82].

Необычный способ замещения аминогруппы на атом фтора был запатентован в 1986 году [104]:



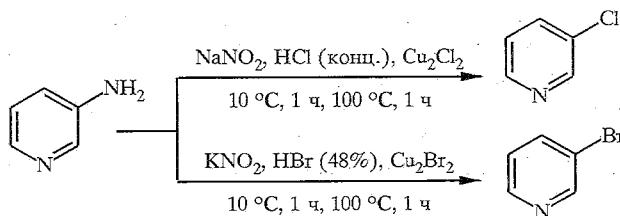
При действии нитрита натрия и концентрированной соляной кислоты на аминопроизводные (L) получены соединения (LI) (выходы 45...53%), содержащие два или три атома хлора [95]:



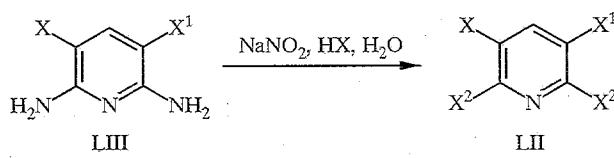
В аналогичных условиях в присутствии металлической порошкообразной меди 2-хлор-5-амино-3-метилпиридин превращен в 2,5-дихлор-3-метилпиридин (выход 62%), а 2-бром-5-амино-3-метилпиридин или 2-бром-3-амино-5-метилпиридин — в 2-бром-5-хлор-3-метилпиридин или 2-бром-3-хлор-5-метилпиридин с выходами 60% или 53% соответственно [105, 106].

Обработка 2-амино-5-метилпиридина NOCl в воде, насыщенной хлористым водородом, дает 5-метил-2-хлорпиридин (выход 94%) [107]. Последний получен из того же аминопиридина действием MeONO_2 или EtONO_2 и хлористого водорода в PhCl с выходом 87% [108] или действием MeONO и хлористого водорода в MeOH с выходом 86,1% [109].

3-Аминопиридин превращен с высокими выходами в 3-хлорпиридин (82...87%) или 3-бромпиридин (73...84%) диазотированием с последующей обработкой в присутствии солей меди [110]:

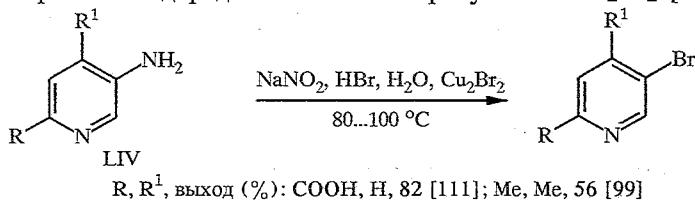


2,3,5,6-Тетрагалогенопиридины (LI) были синтезированы обработкой 2,6-диамино-3,5-дигалогенопиридинов (LIII) NaNO_2 и соответствующими галогеноводородными кислотами [39]:

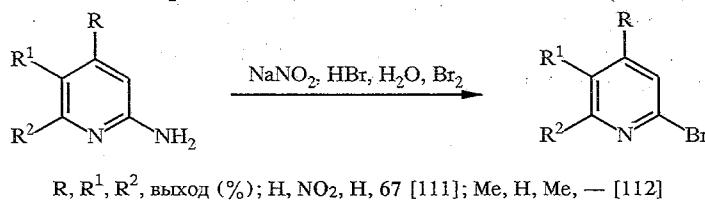


$\text{X, X}^1, \text{X}^2$, выход (%): $\text{Cl, Cl, Cl, 45}; \text{Cl, Cl, Br, —}; \text{Cl, Br, Br, —}; \text{Br, Br, Br, 65}; \text{Br, Br, Cl, —}; \text{Br, Cl, Cl, —}; \text{H, Cl, Cl, —}$

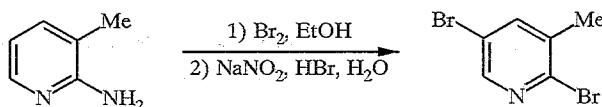
В 3-аминопиридинах (LIV) аминогруппу замещали на бром действием NaNO_2 и бромистоводородной кислоты в присутствии Cu_2Br_2 [99, 111]:



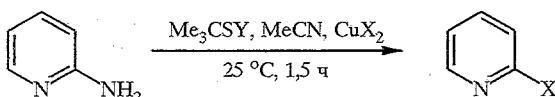
При diazotировании аминопиридинов действием NaNO_2 и бромистоводородной кислоты в присутствии Br_2 наблюдается только замещение аминогруппы на атом брома [111, 112]:



2-Амино-3-метилпиридин был превращен в 2,5-дигром-3-метилпиридин в две стадии: действием брома в спирте с последующей обработкой продукта бромирования нитритом натрия и бромистоводородной кислотой [113]:

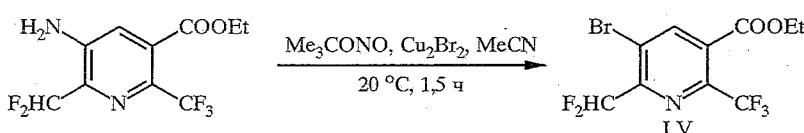


Японские исследователи разработали оригинальный способ замещения аминогруппы на атомы галогенов действием Me_3CSNO или Me_3CSNO_2 в MeCN в присутствии солей меди в атмосфере аргона [114]:

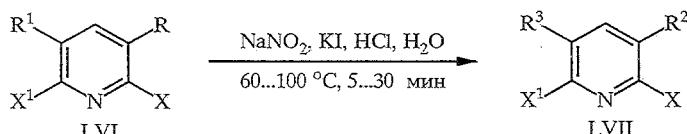


Y, X, выход (%): NO, Cl, 35; NO, Br, 7; NO₂, Cl, 64; NO₂, Br, 13

Другие авторы [115] использовали Me_3CONO вместо Me_3CSNO ; выход продукта реакции (LV) 91%:

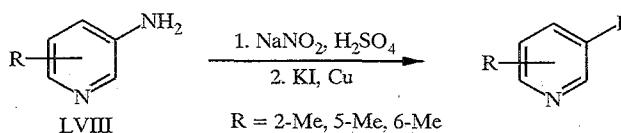


Ряд производных 3-аминопиридина (LVI) превращается с выходами 62...92% в соответствующие 3-йодопроизводные (LVII) при реакции с Na_2NO_2 и KI в присутствии соляной кислоты [98, 105, 106, 111]:

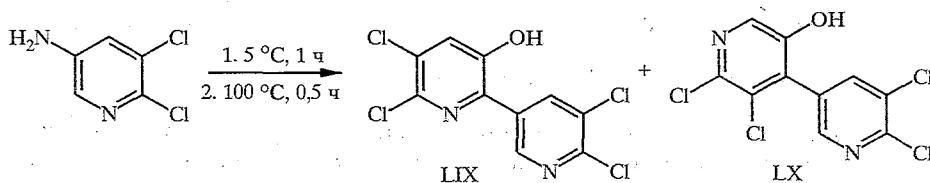


X, X¹, R, R¹, R², R³: Cl, H, NH₂, H, I, H [98]; Cl, H, Me, NH₂, Me, I; H, Cl, Me, NH₂, Me, I [105]; Br, H, Me, NH₂, Me, I; H, Br, Me, NH₂, Me, I [106]; COOH, H, H, NH₂, H, I [111]

В аминопроизводных николинов (LVIII) аминогруппа замещается на атом йода при диазотировании действием NaNO_2 и H_2SO_4 с последующей обработкой образующихся солей диазония KI в присутствии меди (выходы 16...45%) [116]:



Производные бипиридила (LIX и LX) были получены с общим выходом 74% в соотношении 3 : 2 при последовательной обработке 5-амино-2,3-дихлорпиридина сначала NaNO_2 в H_2O и H_2SO_4 под аргоном с последующим действием H_2SO_4 (H_2O) и CuSO_4 [40]:



1.4. Замещение кислородсодержащих функциональных групп на атомы галогена

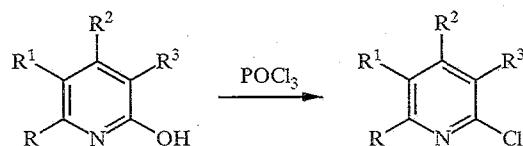
Довольно распространенным методом получения галогенипиридинов является замещение гидроксильных или алcoxильных групп, находящихся у пиридинового цикла, действием галогенопроизводных серы или фосфора.

Замещение гидроксильной группы на атом хлора в пиридиновом цикле можно проводить действием тионилхлорида в ДМФА. Так, в 5-хлор(бром)-2-гидроксиникотиновой кислоте [38] или в 2-гидрокси-3-циано-4-метоксими-5-нитро-6-метилпиридине [117] при действии SOCl_2 в ДМФА гидроксильная группа легко замещается на атом хлора.

2-Гидрокси-5-нитро-3-метилпиридин действием РВгз при 130 °C в течение 2 ч с выходом 37,9% превращается в 2-бром-4-нитро-3-метилпиридин [63].

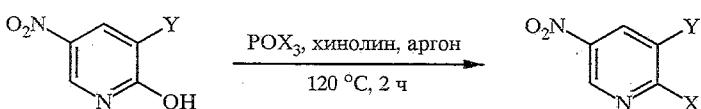
Наиболее распространенным способом замещения кислородсодержащих функциональных групп на атом хлора в пиридиновом цикле является действие POCl_3 [57, 65, 118—123]. Это превращение можно осуществлять кипячением с POCl_3 [65, 120] или нагреванием с POCl_3 в запаянных ампулах при 190 °C в течение 4 ч; выходы 70...91% [121—123].

2,3,5-Трихлорпиридин был синтезирован с выходом 89,9% нагреванием 3,4-дихлор-2-гидроксипиридина с POCl_3 в ДМФА при 150 °C в течение 1 ч [57].



$\text{R, R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3: \text{H, COOH, H, H}$ [65]; H, Ph, Ph, H [120]; H, Cl, H, Cl [121]; Me, Cl, H, Cl ; Et, Cl, H, Cl ; Pr, Cl, H, Cl [122]; H, Cl, H, Me ; Me, H, H, Me [123]

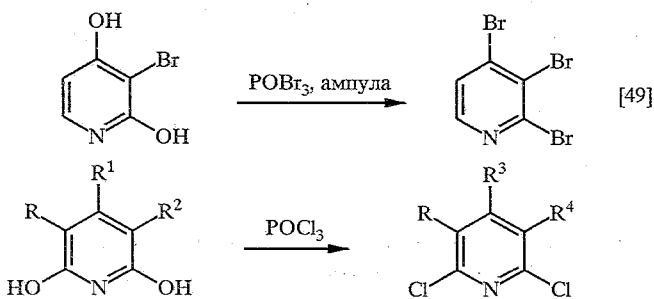
Наряду с POCl_3 для замещения гидроксильной группы на галоген была использована бромокись фосфора [40]:



X, Y, выход (%): Cl, Cl, 98; Br, Cl, 90; Cl, Br, 94

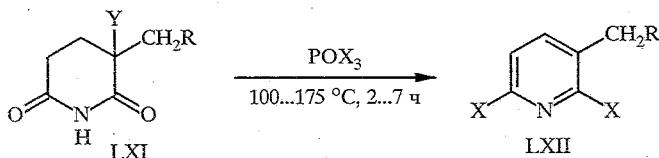
2-Гидрокси-5-нитро-3,4-диметилпиридин превращается в 2-хлор-5-нитро-3,4-диметилпиридин с выходом 81,5% при реакции с POCl_3 и PCl_5 при 110...120 °C в течение 8 ч [63].

Действием POX_3 (X = Cl, Br) можно заместить на атомы галогенов две или три гидроксильные группы [35, 49, 124]:



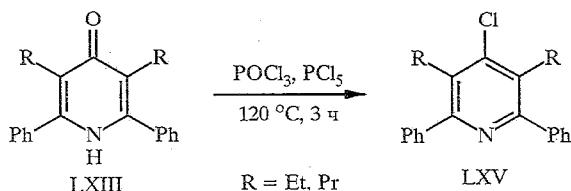
R, R¹, R², R³, R⁴, условия: H, Cl₁₋₃ алкил, CONH₂, C₁₋₃ алкил, CN, 110...180 °C, 6...24 ч [35]; F, OH, COOR⁵, H, COCl, в присутствии Li-фосфата [124]

При действии POX_3 (X = Cl, Br) на соединения LXI при нагревании одновременно с замещением атомов кислорода на атомы галогенов происходит ароматизация; выходы продуктов реакции LXII, как правило, хорошие [125—128]:



R, X, Y: Cl, Cl, Cl [125]; Br, Br, Br [126]; Ph, Cl, Cl [127, 128]; 4-MeC₆H₄, Cl, Cl; 4-MeOC₆H₄, Cl, Cl; 4-ClC₆H₄, Cl, Cl; 4-FC₆H₄, Cl, Cl; 3-CF₃C₆H₄, Cl, Cl; 4-O₂NC₆H₄, Cl, Cl; 2-MeOOC, Cl, Cl; 2,5-Cl₂C₆H₃, Cl, Cl; 3,4-Cl₂C₆H₃, Cl, Cl; 2-Me, 4-NO₂C₆H₄, Cl, Cl; 2-CF₃, 5-NO₂C₆H₄, Cl, Cl; 3-O₂N, 4-ClC₆H₄, Cl, Cl; пиридин-3, Cl, Cl; 2-Cl-пиридин-3, Cl, Cl; 2,6-Cl₂-пиридин-3, Cl, Cl; 2-MeOOC-3-тиенил-2, Cl, Cl [128]

Превращение γ -пиридонов (LXIII) в хлорпиридины (LXIV) было проведено нагреванием со смесью POCl_3 и PCl_5 ; выходы 85...90% [129]:



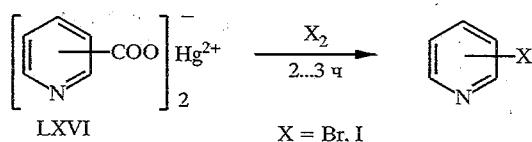
Сообщается о возможности замещения алcoxильных радикалов в пиридиновом цикле на атомы хлора при действии либо фосгена [130, 131], либо смеси POCl_3 и PCl_5 [132] с образованием соединений LXV.



R, R^1 , выход (%): $\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{Cl}, - [130]$; $\text{CHO}, \text{CHCl}_2, 80$ [131];
 $\text{CH}_2\text{OMe}, \text{CH}_2\text{Cl}, 45$ [132]

5,6-Дихлорникотиновая кислота при реакции с Br_2 в присутствии HgO декарбоксилируется, а продуктом реакции является 3-бром-5,6-дихлорпиридин [133].

Ртутные соли пиридинкарбоновых кислот (LXVI) при нагревании с бромом или йодом подвергаются декарбоксилированию с образованием соответствующих бромпиридинов или 3-йодпиридинов [134]:



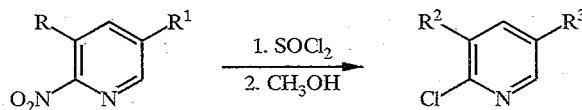
В результате взаимодействия соли никотиновой кислоты с Br_2 при $180\text{...}185$ $^\circ\text{C}$ выход 3-бромпиридина составил 27%, а при реакции в течение 17 ч — 48%. Из соли никотиновой кислоты и Br_2 при $150\text{...}160$ $^\circ\text{C}$ образуется 2-бромпиридин с выходом 3%.

При проведении реакции никотиновой кислоты с Br_2 или I_2 в присутствии HgO в PhNO_2 ($180\text{...}185$ $^\circ\text{C}$, 15 ч) выходы 3-бромпиридина или 3-йодпиридина составляют 21% или 50% соответственно. При использовании таллиевых солей никотиновой кислоты выход 3-бромпиридина составил 8% (165 $^\circ\text{C}$, 2 ч), а 3-йодпиридина — 9% ($180\text{...}185$ $^\circ\text{C}$, 2 ч). С изоникотиновой кислотой реакция не идет [134].

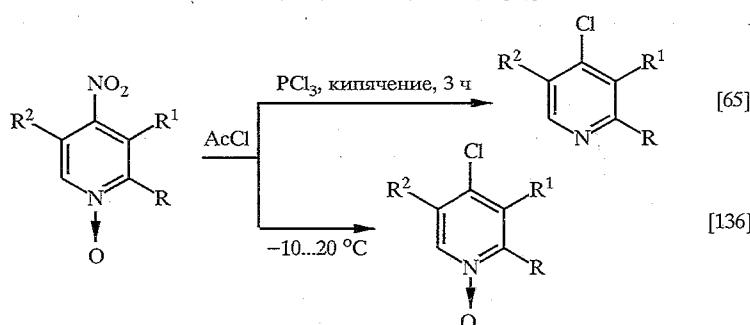
1.5. Замещение других группировок на галоген

В результате взаимодействия 2,5-дихлор-3-нитроаминопиридина с BF_3 в AcOH или с $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ образуется 2,5-дихлор-3-фторпиридин [135].

Нитрогруппу в пиридиновом цикле можно заменить на атом хлора действием SOCl_2 [63] или AcCl [65, 136]:

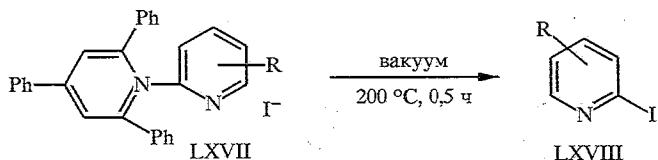


$\text{R, R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$, выход (%): Me, COOH , Me, COOMe , 26,7;
 COOH , Me, COOMe , Me 13,8 [63]



$\text{R, R}^1, \text{R}^2$, выход (%): H, CONEt_2 , H, 94 [65]; Me, Me, Me, — [136]

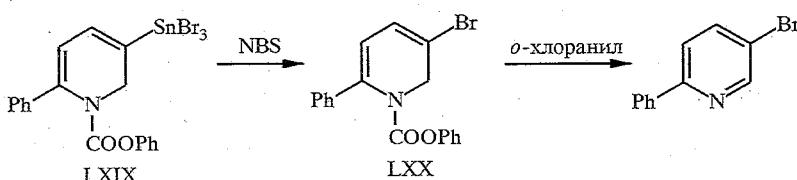
При нагревании соли LXVII пиридиниевый радикал замещается на атом йода и образуются йодпроизводные (LXVIII) [137]:



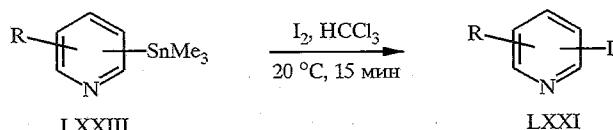
R, выход (%): H, 75; 3-Me, 71; 4-Me, 62

Оригинальный метод синтеза пентабромпиридина, запатентованный в 1975 году, заключается в нагревании пентагидрата натриевой соли пентасульфопиридина с PBr_5 при $210\text{--}220$ °С в течение 4 ч [138].

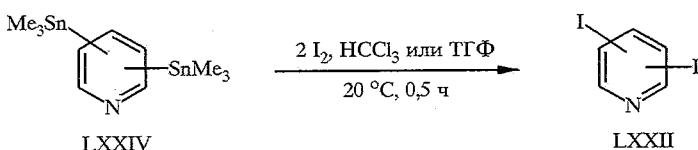
В результате обработки соединения LXIX N-бромусукцинимидом и последующей ароматизации образующегося продукта (LXX) действием *o*-хлоранила с выходом 87% получен 3-бром-6-фенилпиридин [139]:



Серия моноиод- (LXXI) (выходы 75...78%) или дийодпроизводных (LXXII) (выходы 80...91%) была синтезирована действием йода на моно(триметилстанил)замещенные (LXXXIII) или бис(триметилстанил)замещенные (LXXIV) пиридиновые основания [140].

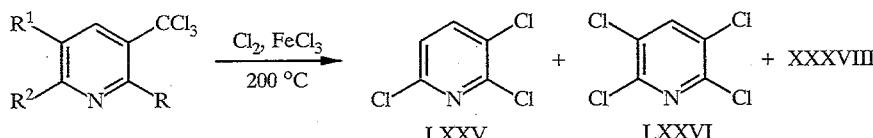


R, положение SnMe_3 (I): H, 2; H, 3; H, 4; 2-Me, 4; 2,6-Me₂



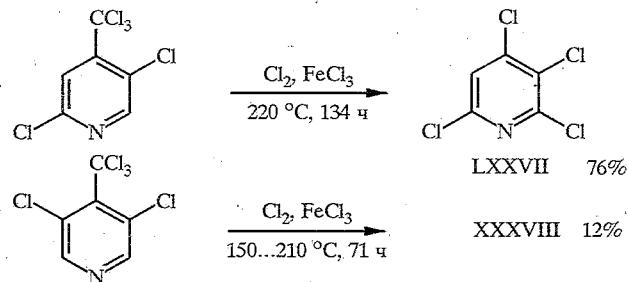
Положения SnMe_3 (I): 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 3,4; 3,5

Группировка CCl_3 , находящаяся в положении 3 пиридинового цикла, может замещаться на атом хлора при действии Cl_2 в присутствии FeCl_3 с образованием три- (LXXV), тетра- (LXXVI) и пентахлорпиридина (XXXVIII) [141—143]:



R, R^1 , R^2 , выход (%): LXXV, LXXVI и XXXVIII: Cl, H, Cl, —, 40,5 [141]; Cl, Cl, H, смесь Cl, Cl, Cl+H, H, Cl+Cl, Cl, Cl, 38,1, 40,1, 4,7 [142]; H, H, H, —, —, — [143]

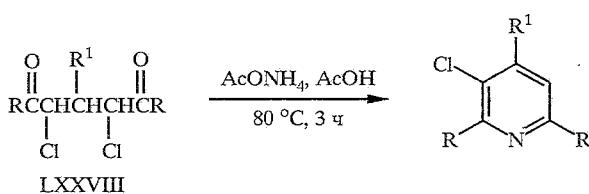
В аналогичных условиях при действии хлора в присутствии FeCl_3 может замещаться CCl_3 группа, находящаяся в положении 4 пиридинового цикла. Так, 2,5-дихлор-4-трихлорпиридин и 3,5-дихлор-4-трихлорпиридин превращаются в соединения LXXVII и XXXVIII соответственно [144]:



2. СИНТЕЗ ГАЛОГЕНИПИРИДИНОВ РЕАКЦИЯМИ ЦИКЛИЗАЦИИ

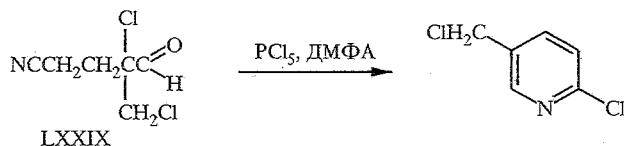
Одним из классических методов синтеза соединений ряда пиридина является циклизация бифункциональных соединений, характеризуемых этими функциями в определенных взаимных положениях — дикарбонильных соединений, кетонитрилов, динитрилов и некоторых других соединений.

С высокими выходами (80...92%) образуются производные пиридина, содержащие атом хлора в положении 3, при нагревании соединения LXXVIII с ацетатом аммония в уксусной кислоте [145]:

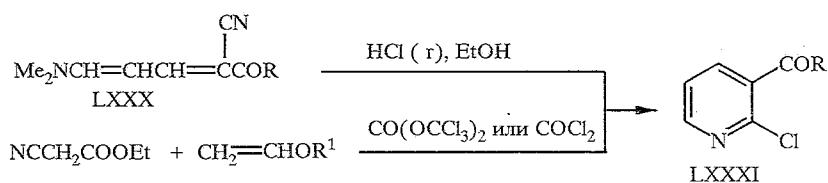


$\text{R}, \text{R}^1: \text{Ph}, \text{H}; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{H}$ (45 ч); $\text{Ph}, \text{Me}; \text{Ph}, \text{Ph}$

Альдегид (LXXIX) при обработке PCl_5 в ДМФА циклизуется в 2-хлор-5-хлорметилпиридин [146]:

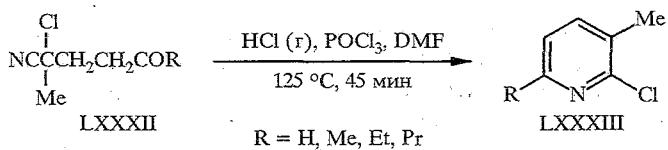


Функционально замещенные диены (LXXX) — продукты реакции β -(диметиламино)акролеина с $\text{NCCH}_2\text{COOEt}$ [147] или с $\text{NCCH}_2\text{CONMe}_2$ [148] — действием хлористого водорода с выходами 88% или 72% превращены в производные пиридина (LXXXI); соединение LXXXI ($\text{R} = \text{COOEt}$) было также получено из $\text{NCCH}_2\text{COOEt}$ и $\text{CH}_2=\text{CHOR}^1$ в одну стадию с выходом 69% [148]:

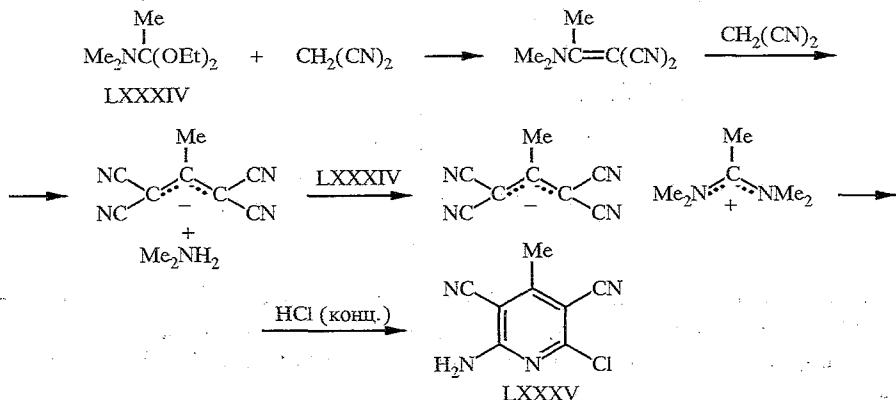


$\text{R} = \text{COOEt}$ [147], CONMe_2 [148]; $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ [148]

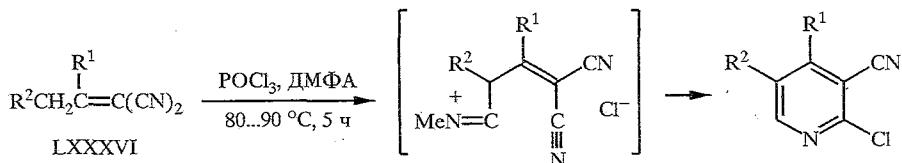
Оксонитрилы (LXXXII) циклизуются в производные пиридина (LXXXIII) (выходы 76...88%) под действием хлористого водорода и POCl_3 в ДМФА при 125 °C [123]:



В результате реакции ацеталия (LXXXIV) с динитрилом малоновой кислоты в присутствии конц. HCl с выходом 94% образуется соединение LXXXV [149]:

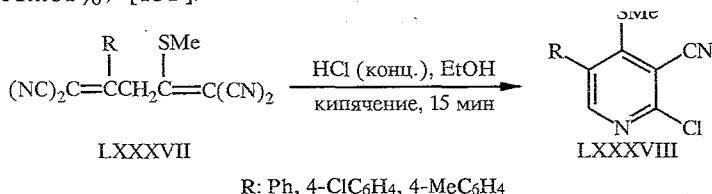


Нагреванием динитрилов (LXXXVI) с POCl_3 в ДМФА были синтезированы соответствующие производные пиридина с выходами 15...23% [150]:

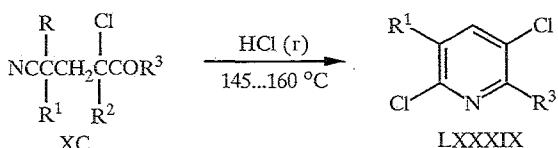


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Me; H, Et; Me, Me; Et, Me}$

Легко и гладко протекает циклизация тетранитрилов (LXXXVII) при кипячении с конц. HCl в спирте с образованием соединения LXXXVIII (выход 61...81%) [151].



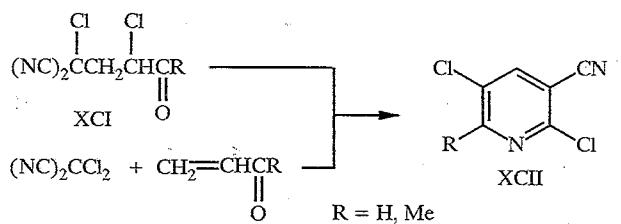
Хлорзамещенные пиридины LXXXIX были синтезированы циклизацией кетонитрилов XC под действием HCl (г) [123, 152—154]



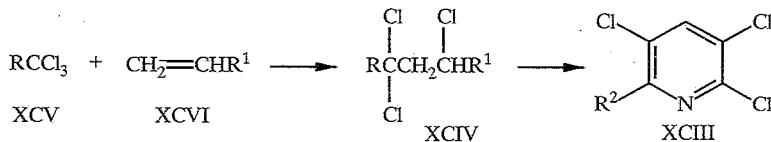
$\text{R, R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$, выход (%): H, H, Cl, Me, 50 [152]; H, H, Cl, Me, — [153]; $\text{Cl, COOMe, H, H, 42}$; $\text{Cl, COOMe, H, Me, 50}$; $\text{Cl, COOEt, H, H, 35}$; $\text{Cl, COOEt, H, Me, 58}$ [154]; Cl, Me, H, H, 83 ; $\text{Cl, Me, H, Me, H, Et, 79}$; Cl, Me, H, Pr, 82 [123]

Циклизацию можно проводить в спирте [151], ДМФА [123]; в присутствии $\text{Cu}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{Ph}_3\text{P}$ реакцию проводят при 120 °C [153]; наиболее высокие выходы продуктов циклизации получены в присутствии POCl_3 [123].

Аддукт (XCI) ($\text{R} = \text{H}$), полученный из $(\text{NC})_2\text{CCl}_2$ и акролеина, при перегонке превращается в 2,5-дихлор-3-цианопиридин (XCI) ($\text{R} = \text{H}$) с выходом 37%; аддукт XCI ($\text{R} = \text{Me}$) циклизуется в 2,5-дихлор-3-циано-6-метилпиридин с выходом 58% при пропускании HCl (г) в присутствии POCl_3 в ДМФА при 115 °C в течение 15 мин. Те же производные пиридина образуются с выходами 31% и 51% при нагревании смесей $(\text{NC})_2\text{CCl}_2$ и акролеина или метилвинилкетона при 100 °C в MeCN в присутствии Cu_2Cl_2 [155]:



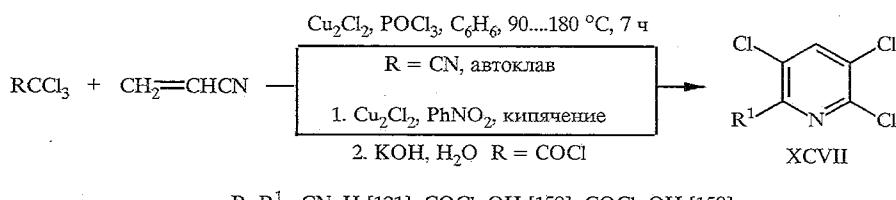
Удобным методом синтеза 2,3,5-трихлор-6R-пиридинов (XCI) (выходы 79...95%) является циклизация аддуктов (XCV), образующихся из трихлорпроизводных (XCV) и непредельных соединений (XCVI) [121, 122, 156, 157]:



$\text{R, R}^1, \text{R}^2: \text{CN, Ac, Me; CN, EtCO, Et; CN, PrCO, Pr}$ [122]; CN, CHO, H [121]; $\text{Ac, CN, Me; Cl}_3\text{CO, CN, CCl}_3, 90;$ $\text{PhCO, CN, Ph; 4-HOC}_6\text{H}_4\text{CO, CN, 4-HOC}_6\text{H}_4$ [156]; ArOCO, CN, ArO [157]

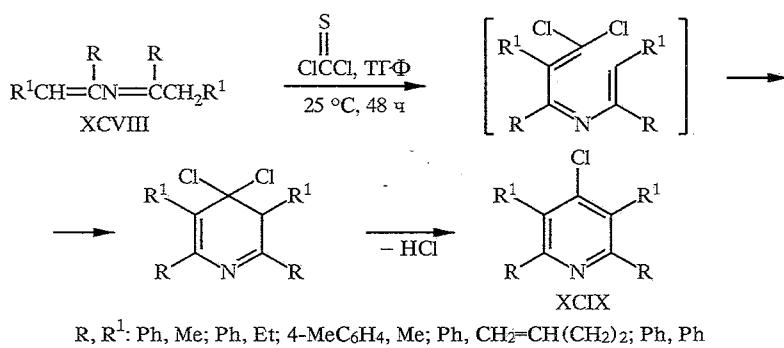
Циклизацию аддуктов XCV проводили под действием HCl (г) в органических растворителях при 0...130 °C в течение 45...60 мин [156, 157], в некоторых случаях в присутствии POCl_3 [121, 122] или P_2O_5 [122].

Синтез пиридинов (XCVII) (выходы 62,5...95%) осуществлен непосредственно из трихлорпроизводных XCV ($\text{R} = \text{CN, COCl}$) и акрилонитрила в указанных ниже условиях [121, 158, 159]:

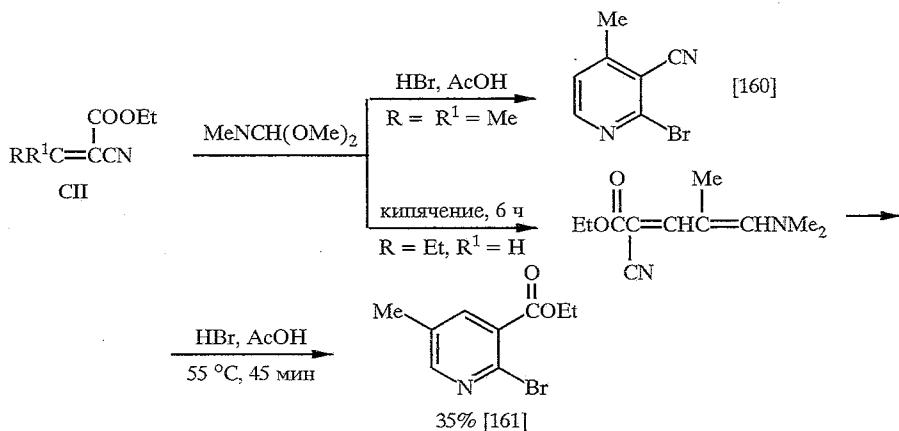


$\text{R, R}^1: \text{CN, H}$ [121]; COCl, OH [158]; COCl, OH [159]

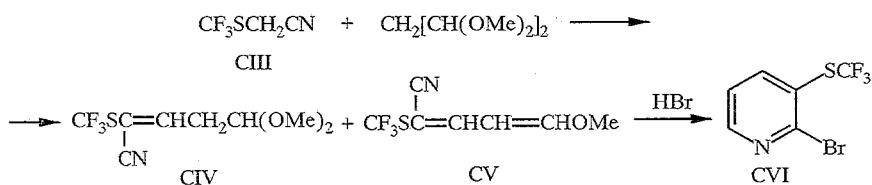
Реакцией гетеродиенов (XCVIII) с тиофосгеном в ТГФ при обычной температуре с выходами 57...62% были синтезированы производные 4-хлорпиридина (XCIX) [129]:



Различные соединения (С или СІ) образуются из алкилиденовых производных циануксусного эфира (СІІ) и диметилацетала ДМФА при использовании соединений С с различными R и R¹ [160, 161]:

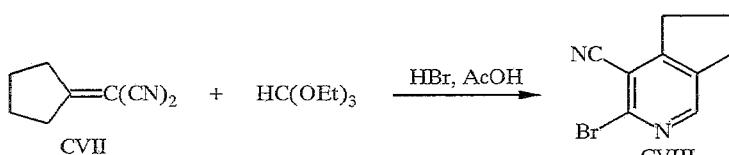


Реакция нитрила (СІІ) с ацеталем малонового диальдегида дает два непредельных соединения (СІІІ и СІІІІ), которые при действии HBr превращаются в один и тот же продукт СІІІІ с выходом 16% [162]:

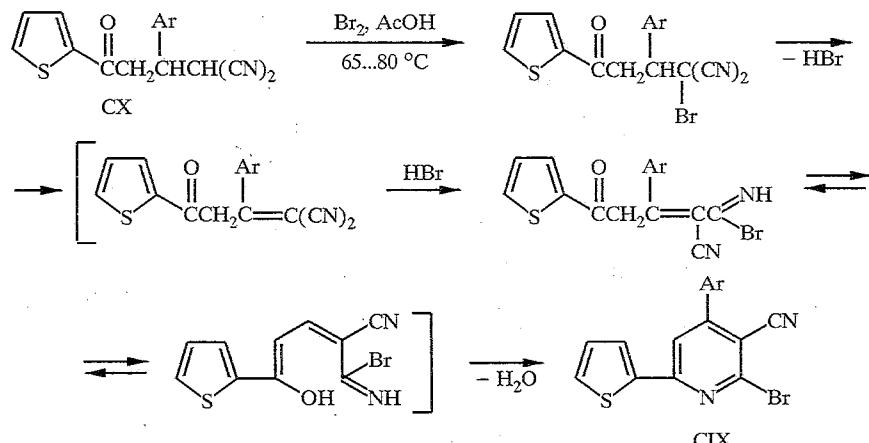


В некоторых работах в качестве исходных соединений в синтезе монобромпроизводных ряда пиридина были использованы гем-динитрилы.

При конденсации динитрила (CVII) с ортоэфиром HC(OEt)_3 в присутствии HBr в уксусной кислоте образуется бициклическое соединение (CVIII) с выходом 15% [163]:

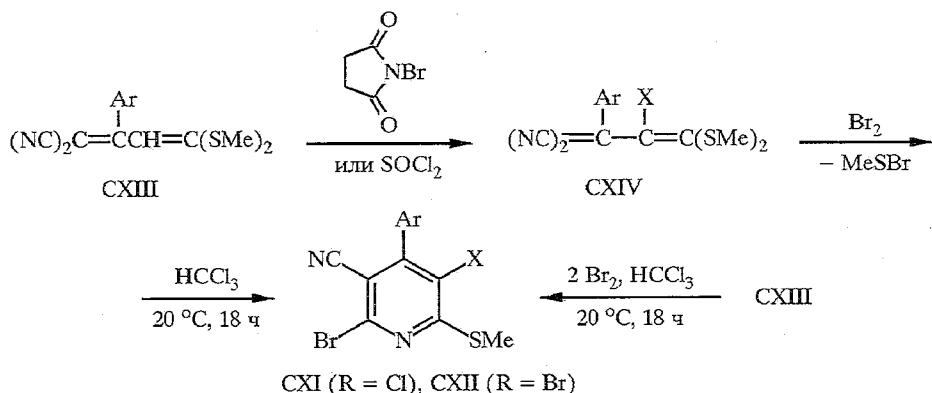


Производные 5-бром-2-(тиенил-2)пиридина (CIX) были синтезированы (с выходами 69...86%) нагреванием динитрила (CX) с Br_2 в уксусной кислоте. Авторы [164] предлагают следующую схему этого процесса:



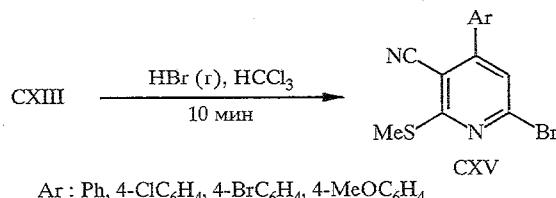
Ar: Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

Серия хлор- и бромпроизводных (CXI, CXII) получена циклизацией диенов, содержащих две геминальных циангруппы (CXIII или CXIV), под действием Br_2 [165, 166] или HBr [167]. Авторы [165, 166] описывают процесс следующей схемой:

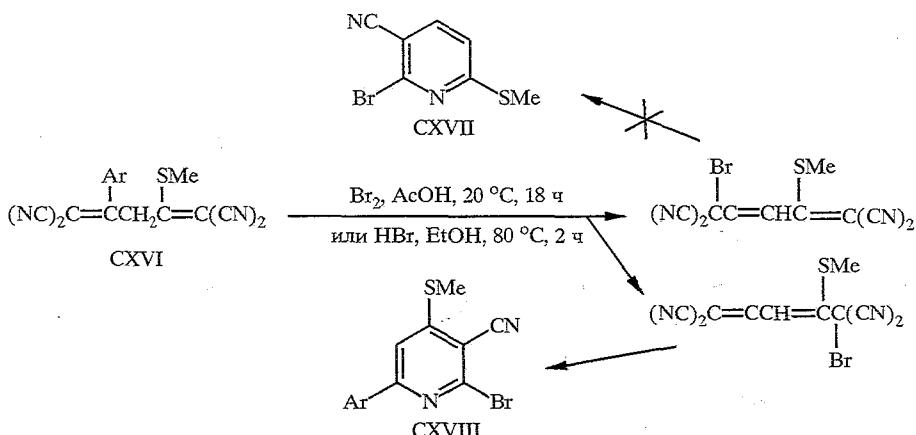


Ar, X, выход (%) из CXIII и CXIV: Ph, Cl, 44 и 69; Ph, Br, 73 и 51; 4-ClC₆H₄, 70 и 79; 4-MeOC₆H₄, Br, 39 и — [165]; Ph, Br, — и 73; 4-ClC₆H₄, Br, — и — [166]

Для циклизации диенов CXIII был использован HBr (г) и в результате с выходами 85...96% синтезированы соединения (CXV), отличные от соединений CXI и CXII [167]:



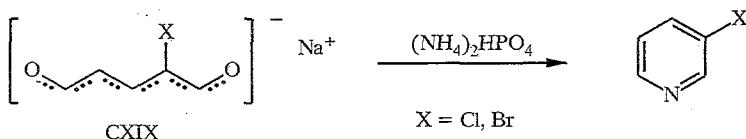
В реакции тетрацианодиенов (СXVI) с Br_2 или HBr можно было ожидать образования двух типов соединений — (СXVII или СXVIII). Используя ^{13}C ЯМР спектроскопию, авторы [151] установили, что образуются только соединение СXVIII:



R, выход (%) с Br₂ и HBr: Ph, 64 и 39; 4-ClC₆H₄, 85 и —; 4-MeC₆H₄, — и 26

Реакция диенов CXVI в кипящей конц. HCl в течение 15 мин приводит к соответствующим 2-хлорпроизводным с выходами 61...81% [151].

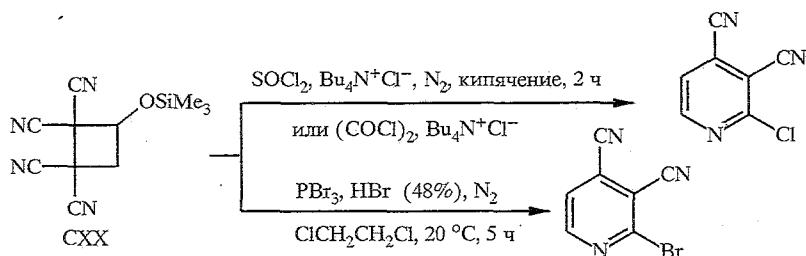
В результате перегонки с паром Na-солей (CXIX) в присутствии (NH₄)₂HPO₄ были получены 3-хлорпиридин (выход 31%) или 3-бромпиридин (выход 17%) [168]:



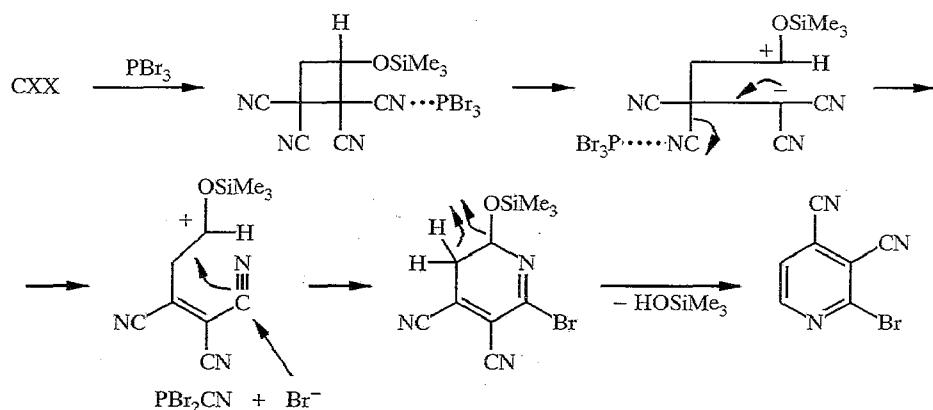
В обзоре [169] обобщены литературные данные по синтезу хлорпиридинов на основе трихлорацетонитрила.

3. СИНТЕЗ ГАЛОГЕНПИРИДИНОВ РЕАКЦИЯМИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ

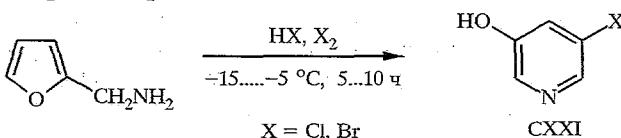
Производное циклобутана (CXX) при реакции с SOCl₂ или (COCl)₂ в условиях межфазного катализа превращается в 2-хлор-3,4-дицианопиридин (выход 40%), а под действием PBr₃ и конц. HBr — 2-бром-3,4-дицианопиридин (выход 45%) [170, 171]:



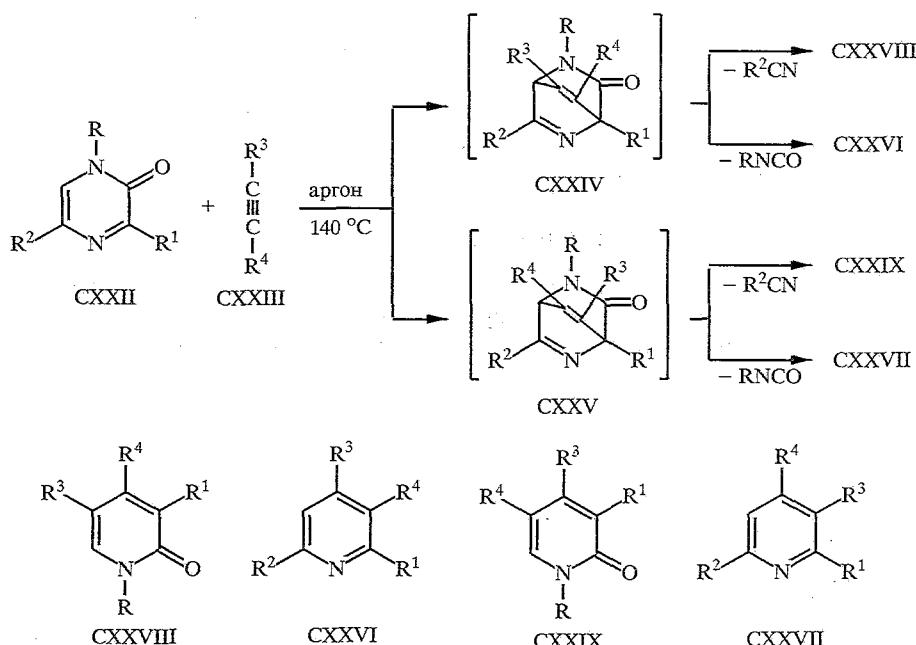
На примере реакции с PBr₃ предлагается схема превращения соединения CXX в производные пиридинов [170]:



При медленном добавлении к 2-аминометилфурану галогенводородных кислот и галогенов при низкой температуре с выходами 70...80% образуются 3-галогено-5-гидроксипиридины (CXXI) [172]:



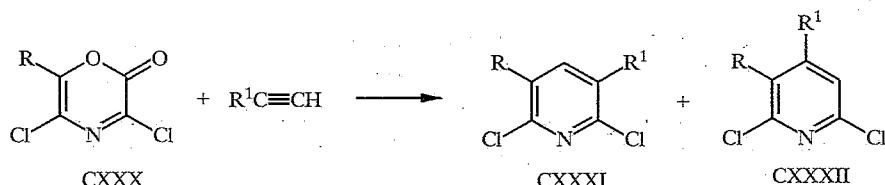
В результате диенового синтеза циклических гетеродиенов (CXXII) с алкинами (CXXIII) образуются аддукты (CXXIV или CXXV), распадающиеся в условиях реакции и дающие соединения ряда пиридина (CXXVI или CXXVII) и ряда пиридона (CXXVIII или CXXIX) [173]:



$\text{R, R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$, общий выход (%), соотношение (CXXVI + CXXVII) : (CXXVIII + CXXIX):
 $\text{Ph, CN, Cl, H, Ph, 99, 2,5 : 1; Ph, Cl, Cl, H, Ph, 75, 1,6 : 1; Ph, OMe, Cl, H, Ph, 36, 0,55 : 1; Ph, CN, Cl, H, COOEt, 95, 3,7 : 1; Ph, OMe, Cl, H, COOEt, 69, 0,5 : 1; Ph, CN, Cl, COOMe, COOMe, 75, 30 : 1; Ph, Cl, Cl, COOMe, COOMe, 83, 5 : 1; Ph, OMe, Cl, COOMe, COOMe, 92, 5,5 : 1; Me, CN, Cl, COOMe, COOMe, 59, 0,8 : 1}$

В работе [174] те же авторы продолжили исследование в этой области и ввели в реакцию гетеродиены CXII, где $R = Me, Ph, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^1 = Cl, CN, OMe, R^2 = Cl$, с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, этиловым эфиром пропиоловой кислоты и фенилацетиленом. Были получены суммарные выходы соединений типа CXVI—CXIX в пределах 27...91%.

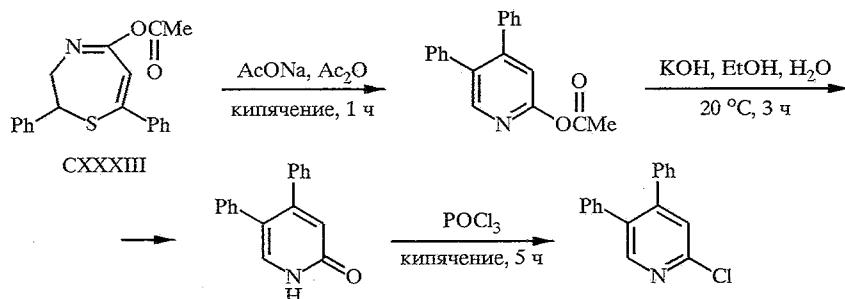
В реакции с монозамещенными ацетиленом в растворителе или без него производные 1,4-оксазин-2-она (CXXX) претерпевают рециклизацию, превращаясь в дихлорпроизводные (CXXXI и CXXXII). Авторы [175, 176] использовали два метода: 1) нагревание смеси эквивалентных количеств исходных соединений в толуоле при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2,5...72 ч (выходы 85...98%); 2) нагревание соединений CXXX с избытком $R^1C\equiv CH$ при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5...16 ч (выход 89...95%).



R, R^1 , метод, соотношение CXXXI:CXXXII, время реакции (ч): $H, CH_2Br, 1, >20 : 1, 3; Me, CH_2Br, 1, 20 : 1, 6; Et, CH_2Br, 1, >20 : 1, 7; Me_2CH, CH_2Br, 1, >20 : 1, 9; PhCH_2, CH_2Br, 1, 20 : 1, 6; CHCl_2, CH_2Br, 1, 20 : 1, 2,5; CH_2Cl, CH_2Br, 1, 7 : 2, 3; Me, Me, 1, 20 : 1, 14; Me, PhCH_2CH_2, 1, 20 : 1, 15; Me, Me_3C, 1, >20 : 1, 72; Me, COOEt, 1, 1 : 1, 24; Me, COOEt, 2, 4 : 1, 3; Me, OEt, 1, 2 : 1, 16; Me, Ph, 1, 4 : 1, 18; Me, Ph, 2, 6 : 1, 2; Me, 3,4,5-(MeO)_3C_6H_2, 1, 10 : 1, 4; H, Ph, 2, 20 : 1, 1,5; PhCH_2, Ph, 2, >20 : 1, 7; CH_2Cl, Ph, 2, 10 : 1, 7; CHCl_2, Ph, 2, >20 : 1, 1,7; H, COOEt, 2, 3 : 1, 1,5; CHCl_2, COOEt, 2, 4 : 1, 3; COOMe, COOEt, 2, 4 : 1, 6$ [176]

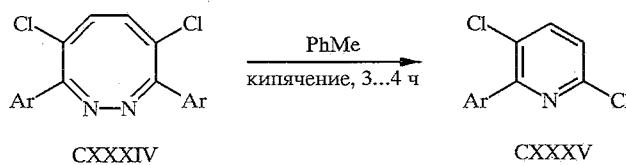
Взаимодействием 3,5-дибром-2-метил-1,4-оксациазина с фенилацетиленом при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 ч с выходом 65% был синтезирован 2,6-дибром-3-метил-5-фенилпиридин [175].

Японские исследователи [120] описали получение 2-хлор-4,5-дифенилпиридина исходя из производного 1,4-тиазепина (CXXXIII):



При нагревании 4,7-дихлорпроизводных 1,2-диазоцина происходит их термическая рециклизация, в результате которой образуются производные 2,5-дихлорпиридина [177—179].

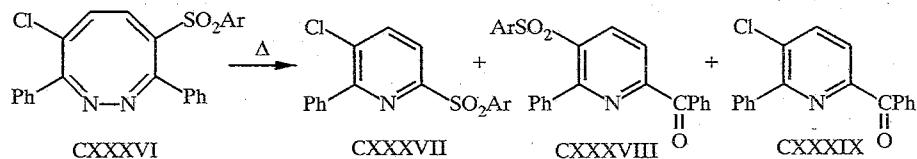
Симметрично замещенные 1,2-диазоцины (CXXXIV) при кипячении в сухом толуоле или при нагревании без растворителя при $160\text{...}165\text{ }^{\circ}\text{C}$ превращаются в 2,5-дихлор-6-арилпиридины (CXXXV) [177]



Ar, выход (%): $Ph, 70$ (без $PhMe$ 82%); $4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 41,5$; $4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 70$

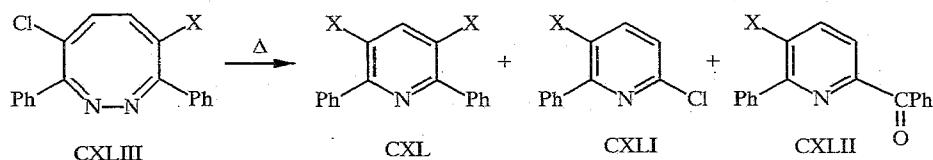
Если диазоцин CXXXIV ($\text{Ar} = \text{Ph}$) кипятить во влажном толуоле, то наряду с 2,6-дихлор-5-фенилпиридином (выход 16%) образуется 3-хлор-2-фенил-6-бензоилпиридин (выход 25%).

В результате кипячения производных 1,2-диазоцина (CXXXVI) в толуоле в течение 5 ч были получены смеси трех соединений (CXXXVII, CXXXVIII и CXXXIX) и в различных соотношениях [178]:



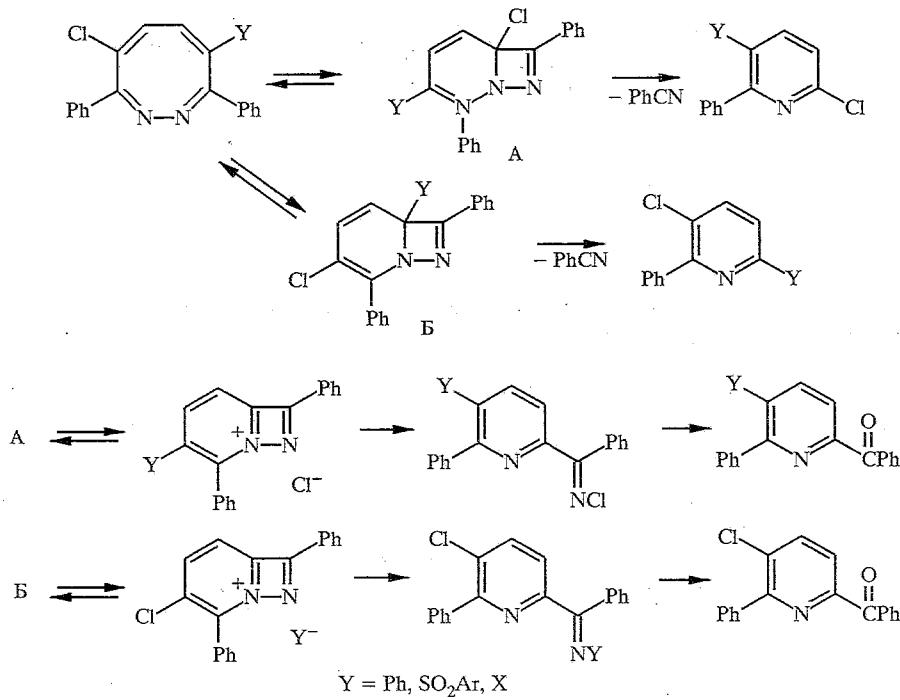
Ar, выходы (%): CXXXVII, CXXXVIII и CXXXIX: Ph, 16, 27 и 18; 4-MeC₆H₄, 19, 12 и 22; 4-ClC₆H₄, 16, 34 и 30

Также по три соединения (CXL, CXLI и CXLII) образуется при кипячении в течение 5 ч растворов производных 1,2-диазоцина (CXLIII) в ксиоле [179]:



X, выход CXL, CXLI и CXLII (%): сукцинимидил-1, 35, 15 и 8; фталимидал-1, —, 42 и 30; 1,2-SO₂NCOC₆H₄, 29, 9 и 11 (+17% 2,5-дихлор-6-фенилпиридина и 5% 3-хлор-2-фенил-6-бензоилпиридинина)

Авторы [178] предполагают, что образование всех указанных соединений можно представить следующим образом:



Анализируя изложенный материал, а также данные обзоров [1—4], можно сделать определенный вывод о том, что введение атомов галогена в пиридиновое кольцо замещением в последнем атомов водорода действием различных галогенирующих агентов представляет собой наиболее распространенный метод синтеза галогенпиридинов. Однако следует отметить, что такие реакции часто нерегиоселективны и в большинстве случаев приводят к смесям продуктов. С другой стороны, метод синтеза галогенпиридинов циклизацией бифункциональных соединений является регионаральным. Этим методом удается синтезировать соединения со строго фиксированным положением галогенов и других заместителей в пиридиновом цикле. В отличие от других путей синтеза галогенпиридинов в этих реакциях используются ациклические соединения. Интересным и перспективным методом синтеза галогенпиридинов представляются реакции рециклизации алициклических и гетероциклических соединений с различным размером кольца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Итоги науки и техники. Органическая химия.—1990.—Том 16.—С. 314—352 / Промоненков В. К., Кобрakov К. И., Швехгеймер Г. А., Руденко В. А., Шиманская М. В., Лейтис Л. Я. Средства защиты растений на основе галогенпиридинов.
2. The chemistry of heterocyclic compounds/ H. E. Mertel. Pyridine and its derivatives. Pt. II.—P. 229—344 / Ed. E. Klingsberg.—Interscience Publishers, Inc., New York, London, 1961.
3. The chemistry of heterocyclic compounds/ M. M. Boudakian. Pyridine and its derivatives. Supplement. Pt. II.—P. 407—428 / Ed. R. A. Abramovich.—John Wiley and Sons. New York, London, Sydney, Toronto, 1974.
4. Итоги науки и техники. Органическая химия.—1990.—Том 16.—С. 144—186 / Жихарева О. И., Кобрakov К. И., Швехгеймер Г. А., Промоненков В. К. Методы получения хлорпиридинов.
5. Pat. 4786773 USA / M. Van der Puy, R. E. Eibeck // C. A.—1989.—Vol. 110.—212617.
6. Van der Puy M. // Tetrah. Lett.—1987.—Vol. 28.—P. 255.
7. Ballinger J. R., Teare F. W., Bowden B. M., Garnett E. S. // Electrochim. Acta.—1985.—Vol. 30.—P. 1075.
8. Plevey R. G., Rendell R. W., Tatlow J. C. // J. Fluor. Chem.—1982.—Vol. 21.—P. 159.
9. Plevey R. G., Rendell R. W., Tatlow J. C. // J. Fluor. Chem.—1982.—Vol. 21.—P. 265.
10. Umemoto T., Tomizawa G. // J. Org. Chem.—1989.—Vol. 54.—P. 1726.
11. Pat. 01132564 Japan / M. Kamei, H. Tajika // C. A.—1989.—Vol. 111.—173966.
12. Pat. 03284667 Japan / Sh. Okada, H. Hata, Ju. Sakamoto, R. Tokura // C. A.—1992.—Vol. 116.—174012.
13. Pat. 01308254 Japan / M. Kamei, F. Nishiwaki // C. A.—1990.—Vol. 112.—178699.
14. Pat. 01308255 Japan / M. Kamei, F. Nishiwaki // C. A.—1990.—Vol. 112.—178700.
15. Pat. 01308256 Japan / M. Kamei, F. Nishiwaki // C. A.—1990.—Vol. 112.—178701.
16. Pat. 03236374 Japan / Sh. Okada, H. Hata, J. Sakamoto, R. Tokura // C. A.—1992.—Vol. 116.—106116.
17. Xu B., Li S., Zhao J. // Chen. Ming, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi.—1990.—Vol. 21.—P. 317; C. A.—1991.—Vol. 114.—101652.
18. Pat. 63156744 Japan / H. Tenma, Yu. Awano, K. Tsuzuki // C. A.—1988.—Vol. 109.—170248.
19. Pat. 01213262 Japan / T. Morooka, T. Kagawa, K. Tsuzuki // C. A.—1990.—Vol. 112.—76953.
20. Pat. 01226874 Japan / T. Morooka, T. Kagawa, K. Tsuzuki // C. A.—1990.—Vol. 113.—55626.
21. Pat. 0175469 Japan / T. Morooka, T. Kagawa, H. Tenma, K. Tsuzuki // C. A.—1989.—Vol. 111.—97103.
22. Pat. 0236172 Japan / T. Morooka, T. Kagawa, K. Tsuzuki // C. A.—1990.—Vol. 113.—6172.
23. Pat. 028568 Japan / T. Morooka, T. Kagawa, K. Tsuzuki // C. A.—1990.—Vol. 113.—171888.
24. Pat. 0236173 Japan / T. Morooka, T. Kagawa, K. Tsuzuki // C. A.—1990.—Vol. 113.—6173.
25. Pat. 02134365 Japan / K. Mochizuki, A. Suzuki // C. A.—1990.—Vol. 113.—171897.

26. Pat. 2634201 France / *J. Franklin, F. Janssens* // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 171899.
27. Pat. 01121267 Japan / *M. Kamei, H. Tajika* // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 173944.
28. Pat. 01100158 Japan / *M. Kamei, H. Tajika* // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 153646.
29. Pat. 4785112 USA / *M. A. Desjardin, T. E. Kindorf* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 173016.
30. Pat. 75344 Israel / *J. Sharvit, D. Lubetzky, A. A. Perefekowitz* // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 78176.
31. Pat. 4891108 USA / *S. C. Kilpatrick, B. J. Watson* // C. A. — 1990. — Vol. 112. — 235190.
32. A. c. 1787156 CCCP / *P. L. Humphries, T. Y. Ditsche, J. L. Bixby* // C. A. — 1993. — Vol. 119. — 225839.
33. Pat. 0543549 Japan / *T. Ishikawa, M. Soeda* // C. A. — 1993. — Vol. 119. — 95352.
34. Pat. 6239566 Japan / Beecham Group PLC // C. A. — 1987. — Vol. 107. — 96593.
35. PCT Int. Appl. WO 9222532 / *K. G. Grozinger, K. D. Hargrave, J. Adams* // C. A. — 1993. — Vol. 118. — 191556.
36. Pat. 4713460 USA / *M. A. Desjardin, Th. J. Dietsche, J. A. Orvik* // C. A. — 1988. — Vol. 109. — 230809.
37. Pat. 3707361 BDR / *W. Hallenbach, H. Lindel* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 389900.
38. *Gero Th. W., Jaques L. W., Mays R. P., Reid D. H., Shambler D. A., Lo Yo S.* // *Synth. Commun.* — 1989. — Vol. 19. — P. 553.
39. *Chen T. K., Flowers W. T.* // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1980. — N 23. — P. 1139.
40. *Koch V., Schnatterer S.* // *Synthesis*. — 1990. — N 6. — P. 499.
41. Pat. 1044462 CN / *L. Cheng, J. Sha, H. Fu* // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 20949.
42. Лохов Р. Е., Лохова С. С., Гайдарова Н. М., Беленький Л. И. // ХГС. — 1981. — № 9. — С. 1236.
43. Pat. 2241562 BDR / *R. D. Bowden, Th. Seaton* // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 159438.
44. Шестаков А. Д., Каминский Ю. Л., Нуррова И. М., Никитина В. Н., Зайонцик В. И., Максимова О. В., Михайлова Г. А. // Хим.-фарм. ж. — 1985. — Т. 19. — С. 400.
45. *Does L., Veldhuisen A., Hertog H. J.* // *Rec. trav. Chim.* — 1974. — Vol. 93. — P. 61.
46. *Dunn A. D., Brown S.* // *J. prakt. Chem.* — 1992. — Bd 344. — S. 176.
47. *Dejardan J.-V., Lapiere Ch.-L.* // *Bull. Chim. Soc. France*. — 1976. — II. — N 3—4. — P. 530.
48. *Dunn A. D., Guillermic S.* // *Z. Chem.* — 1988. — Bd 28. — S. 59.
49. *Gibson K. J., d'Alarcao M., Leonard N. J.* // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50. — P. 2462.
50. *Igarashi Yo., Simoyamada M., Takashima M., Suzuki T., Watanabe Sh.* // *Nippon Kagaku Kaiishi.* — 1992. — N 5. — P. 586; C. A. — 1992. — Vol. 117. — 48293.
51. Сайдова Ф. М., Благовещенская Н. А., Кадыров И. Ш. // Деп. в ВИНИТИ 25.06.75, № 1912. — 75Деп.
52. *Kompis J., Mueller W., Boehni E., Then R., Montavon M.* // *Eur. J. Med. Chem. — Chem. Ther.* — 1977. — Bd 12. — S. 531.
53. *Bargar Th. M., Dulworth J. K., Kenny M. T., Massad R., Daniel J. K., Wilson Th. J.* // *J. Med. Chem.* — 1986. — Vol. 29. — P. 1590.
54. Сайдова Ф. М., Михайлова О. В., Кадыров И. Ш. // Деп. в ВИНИТИ 04.07.75, № 1994. — 75Деп.
55. Pat. 03184960 Japan / *J. Shigehara, T. Komiyoji, T. Nakajima, K. Ito, Sh. Mitani* // C. A. — 1991. — Vol. 115. — 256012.
56. *Koch V., Schnatterer S.* // *Synthesis*. — 1990. — N 6. — P. 497.
57. Pat. 0175468 Japan / *M. Umeno, S. Takita* // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 134004.
58. *Clark G. J., Deady M.* // *Aust. J. Chem.* — 1981. — Vol. 34. — P. 927.
59. *Tiecco M., Tingoli M., Testaferri L., Chianelli D., Wenkert E.* // *Tetrahedron*. — 1986. — Vol. 42. — P. 1475.
60. EPV 225172 / *Y. S. Lo* // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 37652.
61. Pat. 4960896 USA / *Y. S. Lo* // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 164023.
62. *Elliot M. L., Goddard C. J.* // *Synth. Commun.* — 1989. — Vol. 19. — P. 1505.
63. *Morisawa Ya., Kataoka M., Sakamoto T., Nagahori H., Kitano N.* // *J. Med. Chem.* — 1978. — Vol. 21. — P. 194.
64. Pat. 657124 CH / *D. Quarroz* // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 32852.
65. *Yamanaka H., Araki T., Sakamoto T.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1988. — Vol. 36. — P. 2244.
66. Pat. 3800179 BDR / *B. Galenkamp, H. J. Knops* // C. A. — 1990. — Vol. 112. — 35691.
67. Pat. 279017 DDR / *V. Hagen, B. Gentsch, G. Fanst, D. Lohmann, A. Hagen* // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 207041.
68. EPV 463464 / *D. Kaufmann, K. Jelich* // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 106114.
69. Pat. 3839332 BDR / *D. Kaufmann, B. Galenkamp* // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 115103.
70. Pat. 4020053 BDR / *K. Jelich, D. Kaufmann, B. Galenkamp, R. Latzsch* // C. A. — 1991. — Vol. 115. — 183122.
71. Pat. 4020055 BDR / *D. Kaufmann, K. Jelich, R. Braden, W. Rozen* // C. A. — 1991. — Vol. 115. — 183120.
72. Pat. 4101554 USA / *J. H. Tobin* // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 228831.
73. *Umemoto T., Tomizawa G.* // *Tetrah. Lett.* — 1987. — Vol. 28. — P. 2705.
74. *Hebel D., Rozen Sh.* // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53. — P. 1123.
75. *Hebel D., Rozen Sh.* // *J. Org. Chem.* — 1991. — Vol. 56. — P. 6298.

76. Pat. 04124176 Japan / *T. Fukuhara, N. Yoneda, K. Oomori* // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 171240.
77. Pat. 04164068 Japan / *S. Kumai, T. Seki, A. Wada* // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 233865.
78. Pat. 4782161 USA / *M. A. Desjardin, C. B. Murchison* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 38908.
79. Pat. 4563550 USA / *G. S. Fujioka, J. C. Little* // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 24191.
80. Pat. 6212758 Japan / *Yo. Aisaka, H. Sonoyama* // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 176182.
81. EPV 63872 / *E. G. Scovell, D. J. Watson* // C. A. — 1983. — Vol. 98. — 160589.
82. EPV 178260 / *R. Schuster, U. Siegrist, H. Rempfler, P. Baumeister* // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 97327.
83. *Bensoam J., Lerroy J., Mathey F., Wakselman C.* // *Tetrah. Lett.* — 1979. — N 4. — P. 353.
84. *Ахметова Н. Е., Власов В. М., Якобсон Т. Т.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1978. — № 4. — С. 949.
85. Pat. 4542221 USA / *E. M. Jones* // C. A. — 1986. — Vol. 104. — 148752.
86. EPV 415498 / *D. D. Friese, J. M. Elledge* // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 207048.
87. Pat. 203943 GB / *E. M. Jones* // РЖХим. — 1981. — 7. — 394.
88. *Аксенов В. В., Власов В. М., Данилкин В. И., Наумова О. Ю., Родионов П. П., Черток В. С., Шнитко Г. Н., Якобсон Г. Г.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1984. — № 9. — С. 2158.
89. Pat. 61215370 Japan / *Y. Tsujii, T. Isogai, T. Awazu, H. Uenishi, J. Tsukada* // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 67132.
90. *Mutterer F., Weis C. D.* // *Helv. Chem. Acta.* — 1976. — Vol. 103. — P. 229.
91. Pat. 1367383 GB / *R. D. Bowden, R. Slater* // РЖХим. — 1975. — 18. — 467.
92. Pat. 4521603 USA / *M. M. Boudakian* // C. A. — 1985. — Vol. 103. — 141850.
93. Pat. 4321389 USA / *G. E. Vrieland, B. J. Bremmer* // C. A. — 1982. — Vol. 96. — 217713.
94. *Banks R. E., Haszeldine R. V., Phillips E.* // *J. Fluor. Chem.* — 1977. — Vol. 9. — P. 243.
95. *Kroon C., Brink A. M., Vietstra E. J., Salemink C. A.* // *Rec. trav. Chim.* — 1976. — Vol. 95. — P. 127.
96. *Corcoran R. C., Bang S. H.* // *Tetrah. Lett.* — 1990. — Vol. 31. — P. 6757.
97. *Newkome G. R., Moorfield Ch. N., Sabbaghian B.* // *J. Org. Chem.* — 1986. — Vol. 51. — P. 953.
98. *Sakamoto T., Kondo Yo., Yamanaka H.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33. — P. 4764.
99. *Sakamoto T., Kondo Yo., Yamanaka H.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33. — P. 626.
100. *Desai P. B.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1973. — N 17. — P. 1865.
101. *Pratesi P., Villa L., Ferri V., Micheli C., De Grana R., Barbone M. G. S., Grieco C., Silipo C., Vittoria A.* // *Farmako. Ed. Sci.* — 1980. — Vol. 35. — P. 621.
102. Pat. 4935051 USA / *R. Schuster, H. Rempfler* // C. A. — 1991. — Vol. 114. — P. 61940.
103. *Saari W. S., Halczenko W., Huff J. R., Guare J. P., Hunt C. A., Randell W. C., Lotti V. J., Yarbrough G. G.* // *J. Med. Chem.* — 1984. — Vol. 27. — P. 1282.
104. Pat. 3508816 BDR / *U. Petersen, K. Grohe, H. J. Zeiler* // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 191059.
105. *Setliff F. L., Lane J. E.* // *J. Chem. Eng. Data.* — 1976. — Vol. 21. — P. 246.
106. *Setliff F. L., Greene J. S.* // *J. Chem. Eng. Data.* — 1978. — Vol. 23. — P. 96.
107. Pat. 4111215 DDR / *G. Gramm, H. Lindel, G. Steffan* // C. A. — 1993. — Vol. 118. — 38771.
108. Pat. 4005115 BDR / *U. Schegg, G. Steffan, M. Hermann* // C. A. — 1991. — Vol. 115. — 158984.
109. Pat. 4111214 BDR / *H. Lindel, G. Gramm* // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 212342.
110. *Talik T., Talik Z., Ban-Oganowska H.* // *Synthesis.* — 1974. — N 4. — P. 293.
111. *Oehlike J., Schrötter E., Dave S., Schick H., Neidrich H.* // *Pharmazie.* — 1983. — Bd 38. — S. 591.
112. Pat. 441141 Spanish // C. A. — 1978. — Vol. 88. — 190608.
113. *Kessar S. V., Gupta Y. P., Pahwa P. S., Singh P.* // *Tetrah. Lett.* — 1976. — N 36. — P. 3207.
114. *Oae Sh., Shinhamo K., Kim Yo. H.* // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1980. — Vol. 53. — P. 1065.
115. Pat. 62273995 Japan / *Monsanto Co.* // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 57516.
116. *Ciurla H., Talik Z.* // *Pr. Nauk. Acad. Ekon. in Oskara Langeo Wroclawui.* — 1987. — Vol. 398. — P. 111; C. A. — 1988. — Vol. 109. — 190203.
117. A. c. 1298211 СССР / *А. А. Мельников, В. И. Гунар, М. В. Балыкина, У. С. Сливченко, А. А. Ротермель, Л. А. Приходько* // C. A. — 1987. — Vol. 107. — 154246.
118. Pat. 2653138 BDR / *M. H. Sherlock, H. Roebke* // C. A. — 1977. — Vol. 87. — 117787.
119. Pat. 3924683 BDR / *K. Jelich* // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 143163.
120. *Yamamoto K., Yamazaki Sh., Murata J., Fukazawa Yo.* // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52. — P. 5239.
121. *Шеехгеймер М.-Г.А., Кобрakov К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К.* // *ХГС.* — 1987. — № 8. — С. 1082.
122. *Шеехгеймер М.-Г.А., Кобрakov К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К.* // *ДАН.* — 1987. — Т. 294. — С. 893.

123. Швехгеймер М.-Г.А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 514.
124. Pat. 5204478 USA / R. A. Jennings // C. A. — 1993. — Vol. 119. — 139119.
125. Pat. 2432793 BDR / H. Horn, F. Mutterer, C. D. Weis // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 156110.
126. Fritz H., Weis C. D., Winkler T. // Helv. Chem. Acta. — 1976. — Vol. 59. — P. 179.
127. EPV 272221 / C. D. Weis, P. Sutter // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 38894.
128. Sutter P., Weis C. D. // J. Heterocycl. Chem. — 1987. — Vol. 24. — P. 1093.
129. Barluenga J., Gonzales F. J., Carlon R. P. // J. Org. Chem. — 1991. — Vol. 56. — P. 6751.
130. EPV 373464 / K. Jelich // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 211855.
131. Pat. 3924682 BDR / K. Jelich // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 143164.
132. EPV 393453 / K. Jelich // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 207034.
133. EPV 136593 / R. L. Bruson // C. A. — 1985. — Vol. 103. — 104856.
134. Uemura S., Tanaka S., Okano M. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 3297.
135. Pat. 3700764 BDR / K. Holgerle // C. A. — 1987. — Vol. 107. — 217490.
136. Pat. 0570434 Japan / M. Amano, S. Yamashita // C. A. — 1993. — Vol. 119. — 160114.
137. Katritzky A. R., Eweiss N. F., Nie P.-L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1979. — N 2. — P. 433.
138. А. с. 520360 СССР / С. Д. Моцитский, Г. А. Залесский, В. П. Кухарь // С. А. — 1977. — Vol. 86. — 16546.
139. Comins D. L., Mantlo N. B. // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 759.
140. Yamamoto Yu., Yanagi A. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 1731.
141. Pat. 4681945 USA / P. L. Humphreys, Th. J. Dietsche // C. A. — 1987. — Vol. 107. — 236525.
142. Pat. 61277666 Japan / R. H. Hoora, J. D. Toomasu // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 176176.
143. EPV 204848 / P. L. Humphreys, Th. J. Dietsche // C. A. — 1987. — Vol. 106. — 213768.
144. Pat. 4849523 USA / J. Kelly // C. A. — 1990. — Vol. 112. — 20910.
145. Литвинов О. В., Чалая С. Н., Харченко В. Г. // ХГС. — 1991. — № 8. — С. 1095.
146. Pat. 5229519 USA / T. Y. Zhang, E. F. V. Scriven // C. A. — 1993. — Vol. 119. — 249851.
147. Pat. 3840954 BDR / L. Schroeder // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 191170.
148. EPV 462639 / L. Schroeder // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 128679.
149. Кайманакова С. И., Соловьева Н. П., Анисимова О. С., Граник В. Г. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19. — С. 1105.
150. Sreenivasulu M., Rao G. S. K. // Ind. J. Chem. — 1989. — Vol. 28B. — P. 584.
151. Peseke K., Michalik M., Schönhusen U. // J. prakt. Chem. — 1987. — Bd 329. — S. 877.
152. EPV 306547 / M. E. Halpern, J. A. Orvik, Th. J. Dietsche, J. B. Barron // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 173989.
153. Pat. 5084576 USA / M. E. Halpern, J. A. Orvik, Th. J. Dietsche, J. B. Barron // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 194166.
154. Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Павлов А. Г., Сычев С. С. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 1334.
155. Сычев С. С. Дис.... канд. хим. наук. — М., 1988.
156. А. с. 1781215 СССР / Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Тоиходжабеев Н. А. // Б. И. — 1992. — Т. 46. — С. 07.
157. EPV 341585 / Y. Becker // C. A. — 1990. — Vol. 112. — 198132.
158. Pat. 8703983 Brazilia / E. A. Martinuzzi, A. O. Colonna // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 97100.
159. Zhang Sh., Cao R., Li G., Liu L. // Huaxue Shiji. — 1993. — Vol. 15. — P. 54; C. A. — 1993. — Vol. 119. — 95277.
160. EPV 3278 / J. J. Baldwin, G. S. Ponticello // C. A. — 1980. — Vol. 92. — 76297.
161. Pat. 4279913 USA / J. J. Baldwin, G. S. Ponticello // C. A. — 1981. — Vol. 95. — 169014.
162. EPV 14893 / J. J. Baldwin, G. S. Ponticello // C. A. — 1981. — Vol. 94. — 103176.
163. Baldwin J. J., Raab A. W., Ponticello G. S. // J. Org. Chem. — 1978. — Vol. 43. — P. 2529.
164. Шаранин Ю. А., Промоненков В. К., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 630.
165. Peseke K., Michalik M., Schönhusen U., Streichardt J. // J. prakt. Chem. — 1986. — Bd 328. — S. 856.
166. Pat. 156806 DDR / Peseke K., Schönhusen U. // C. A. — 1983. — Vol. 98. — 89190.
167. Peseke K., Michalik M., Schönhusen U., Streichardt J. // Z. Chem. — 1988. — Bd 28. — S. 328.
168. Becher J., Christensen M. Ch. // Tetrahedron. — 1979. — Vol. 35. — P. 1523.
169. Швехгеймер Г. А. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1443.
170. Lee J.-Y., Hall H. K. // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27. — P. 1653.
171. Lee J.-Y., Hall H. K. // Report 1990. — TR. — 7. — Order NAD-A219507 // C. A. — 1991. — Vol. 114. — P. 163952.
172. Pat. 2025953 GB / N. Clauson-Kaas, G. Mattern, W. Traber // C. A. — 1980. — Vol. 93. — 114330.

173. *Tutonda M., Vanderzande D., Vekemans J., Toppet S., Hoornaert G.* // *Tetrah. Lett.* — 1986. — Vol. 27. — P. 2509.
174. *Tutonda M., Vanderzande D., Hendrickx M., Hoornaert G.* // *Tetrahedron.* — 1990. — Vol. 46. — P. 5715.
175. *Meerpoel L., Hoornaert G.* // *Tetrah. Lett.* — 1989. — Vol. 30. — P. 3183.
176. *Meerpoel L., Deroover G., Aken K. Van, Lux G., Hoornaert G.* // *Synthesis.* — 1991. — N 9. — P. 765.
177. *Yogi S., Hokama K., Ueno K., Tsige O.* // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1986. — Vol. 59. — P. 1087.
178. *Yogi S., Hokama K., Tsige O.* // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1987. — Vol. 60. — P. 343.
179. *Yogi S., Hokama K., Tokayoshi S., Tsige O.* // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1987. — Vol. 60. — P. 731.

*Московская государственная текстильная
академия, Москва 117918*

Поступило в редакцию 06.07.94