

Пиридины на основе α,β -непредельных альдегидов (микрообзор)

Надежда В. Вчисло^{1*}, Екатерина А. Верочкина¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: vchislo@iioch.irk.ru

Поступило 1.03.2019
Принято после доработки 20.05.2019



В микрообзоре обобщены литературные данные, опубликованные за последние 5 лет, по синтезу пиридинов на основе α,β -непредельных альдегидов. Материал систематизирован по количеству атомов углерода альдегидного скелета, участвующих в построении пиридинового цикла.

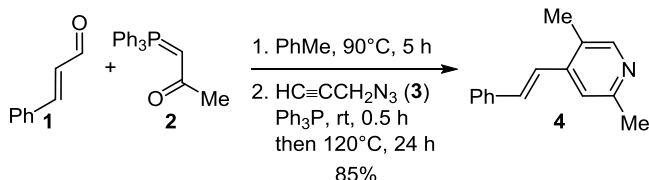
Введение

Замещенные пиридины являются важным классом гетероциклических соединений, так как являются ключевыми структурными фрагментами многих природных биологически активных соединений и фармацевтических препаратов.¹ Об актуальности исследований указанных гетероциклов свидетельствуют многочисленные обзоры.² К настоящему времени раз-

работано множество различных методов получения замещенных пиридинов: многокомпонентные реакции, тандемные реакции, металло- и органокатализ.³ Среди них следует отметить реакции, в которых в качестве исходных соединений использовали α,β -непредельные альдегиды, являющиеся востребованными строительными блоками в органическом синтезе.⁴

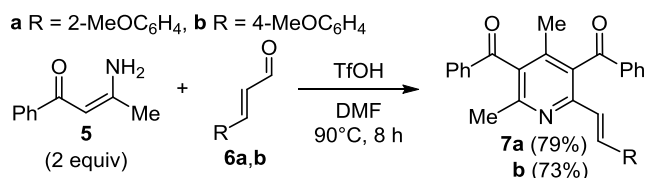
Синтезы пиридинов с участием одного атома углерода альдегида

В ряде методов синтеза пиридинов 2-енали реагируют лишь по карбонильной группе. Например, описан⁵ оригинальный метод построения полизамещенных пиридинов в результате каскадной реакции *N*-пропаргилазида, альдегида и иллада фосфора в среде PhMe. Эта методика хорошо адаптирована для ароматических альдегидов, но с α,β -непредельными альдегидами она продемонстрирована лишь на одном примере. Взаимодействием циннамового альдегида (**1**), иллада фосфора (**2**) и *N*-пропаргилазида (**3**) получен пиридин **4** (85%).

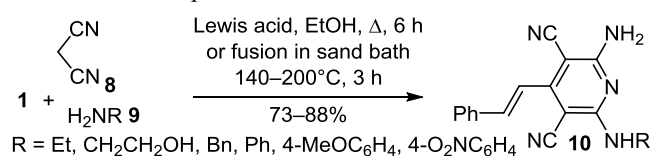


Интересные превращения претерпевают енаминоены **5** и альдегиды **6a,b** при нагревании в присутствии TfOH как катализатора.⁶ Механизм получения пиридинов **7a,b** включает образование имина под действием TfOH, нуклеофильное присоединение второй молекулы

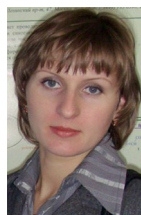
енаминона, несколько последующих внутримолекулярных циклизаций и ароматизацию O₂ воздуха.



В 2018 г. Эль-Севеди и сотр. разработали синтез пиридинов **10** на основе трехкомпонентной реакции альдегида **1**, малонитрила (**8**) и первичных аминов **9**, используя либо кислоты Льюиса (ZnCl₂, AlCl₃, FeCl₃) в EtOH, либо сплавлением при 140–200°C в течение 3 ч.⁷ Превращение включает конденсацию соединений **1** и **8**, присоединение по Михаэлю, последующие гетероциклизацию и ароматизацию.



Надежда В. Вчисло родилась в 1984 г. в Иркутске, Россия. Кандидатскую диссертацию, выполненную под руководством профессора, д. х. н. Н. А. Кейко, защитила в 2012 г. в Иркутском институте химии А. Е. Фаворского СО РАН. Область научных интересов: синтез гетероциклов из α,β -алкеналей.



Екатерина А. Верочкина родилась в 1984 г. в Иркутске, Россия. Кандидатскую диссертацию, выполненную под руководством профессора, д. х. н. Н. А. Кейко, защитила в 2010 г. Круг научных интересов: синтез и свойства ненасыщенных карбонильных соединений.

Синтезы пиридинов с участием трех атомов углерода альдегида

В большинстве рассмотренных реакций пропенали становятся источниками трех атомов углерода для построения пиридинового цикла.^{8–19} При взаимодействии *O*-ацетилкетоксимов **11** с 2-енальми **12** исследован синергетический эффект катализаторов.⁸ Авторы успешно объединили окислительно-восстановительную активность меди и стратегию активации имида, что позволило синтезировать разнообразные замещенные пиридины **13** в мягких условиях с выходами 50–87%. Также было продемонстрировано использование системы I₂–Et₃N в качестве добавки, позволяющей хемоселективно получить широкий ряд 2,4,5-тризамещенных пиридинов и сократить продолжительность реакции до 3 ч.⁹

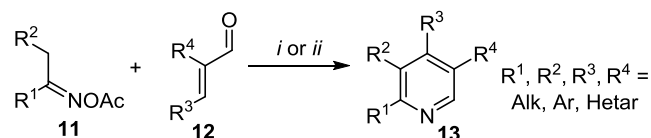
Описаны¹⁰ реакции пропаргиламинов **14** и еналей **12** с алифатическими и ароматическими заместителями в присутствии DBU, продуктами которых являются высокозамещенные пиридины **15**. Предполагается, что реакция включает конденсацию, изомеризацию образующегося алкина и 6π-3-азатриенэлектроциклизацию.

Саманта и сотр. предложили новый эффективный метод синтеза 2,4-дизамещенных пиридинов **18**, основанный на реакции циклических сульфамидатных иминов **16** с различными β-замещенными акролеинами **6** в присутствии L-пролина (**17**) (на стадии реакции Михаэля) и DABCO (на стадии элиминации–иминоциклизации–дегидратации).¹¹

Трехкомпонентная реакция между 1,3-дикарбонильными соединениями **19**, 2-фулфуриламином (**20**), и α,β-ненасыщенными альдегидами **21** протекает в EtOH в присутствии каталитических количеств InCl₃ под действием микроволнового излучения.¹² В результате последовательных стадий (образование β-енамина, присоединение еналя по Михаэлю, циклизация, отщепление и окисление) происходит образование пиридинов **22** с потерей 2-фурилметильной боковой цепи.

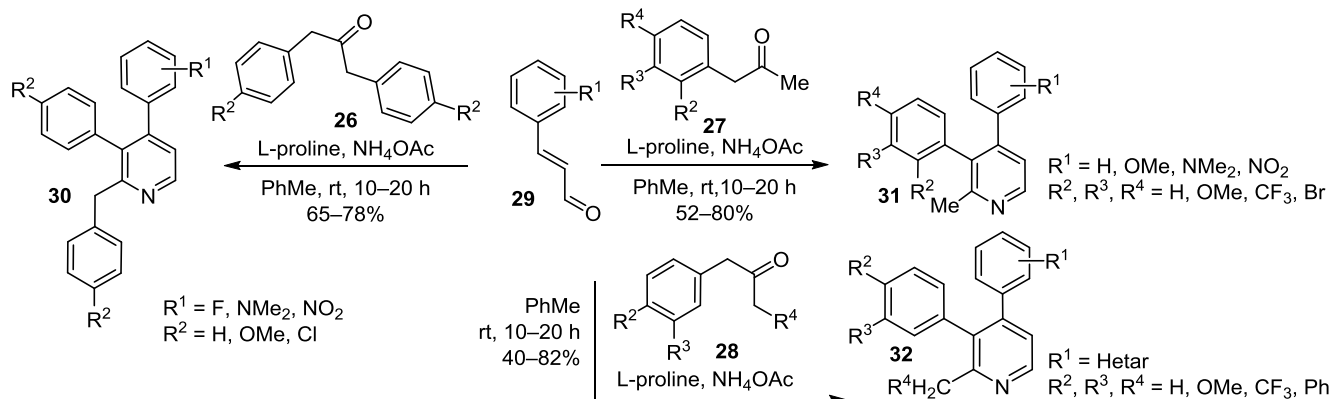
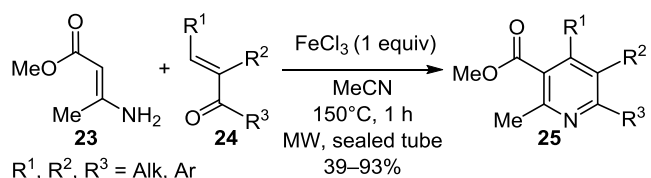
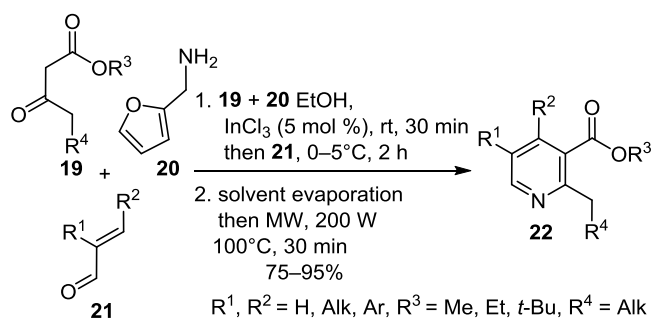
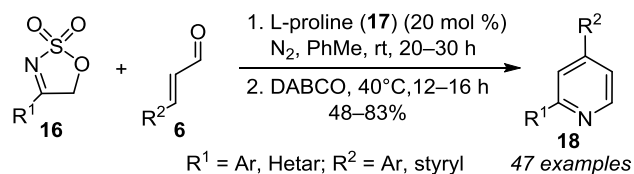
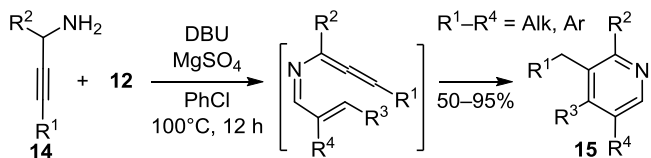
Использование FeCl₃ в качестве катализатора в реакции енаминоэфиров **23** с енонами **24**, позволяет в условиях микроволнового излучения получить полизамещенные пиридины **25** с выходами 39–93%.¹³

Ряд работ^{14–17} посвящен исследованию трехкомпонентной реакции кетонов **26–28**, **34**, **35**, α,β-ненасыщенных альдегидов **29** и NH₄OAc, инициируемой различными катализаторами, например L-пролином.¹⁴ Предполагается, что сначала образуется иминиевый ион из альдегида, затем его атакует енольная форма кетона, внутримолекулярная циклизация и окисление дают целевые продукты **30–32**.



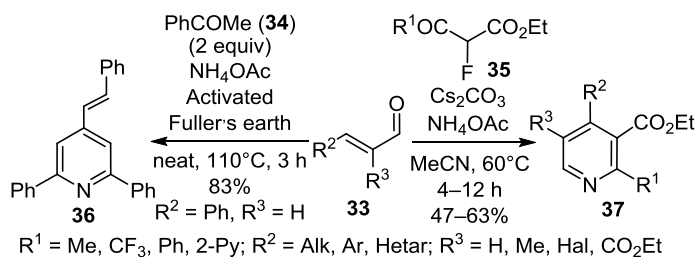
i:⁸ CuI (20 mol %), pyrrolidine·HClO₄ (20 mol %) or *i*-Pr₂NH (2 equiv), DMSO, 60°C, 16 h, 50–87%

ii:⁹ I₂ (50 mol %), Et₃N (50 mol %), PhMe, 120°C, 3 h, 20–92%

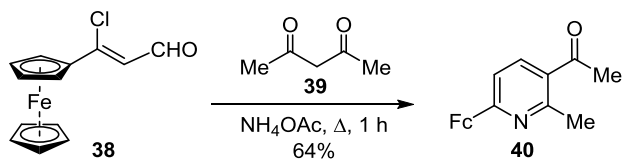


Синтезы пиридинов с участием трех атомов углерода альдегида (окончание)

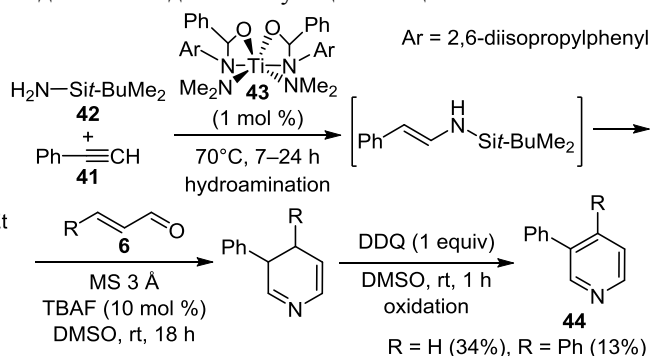
В другой работе¹⁵ кетоны **26–28** заменили на α -фтор- β -кетозиферы **35** и в присутствии Cs_2CO_3 получили полизамещенные пиридины **37**. В условиях гетерогенного катализа синтезирован пиридин **36**, в этом случае из α, β -непредельных альдегидов **33** использован только циннамвый альдегид.¹⁶ Механизм образования пиридина **36** включает четыре стадии: альдольная конденсация альдегида и ацетофенона (**34**) с образованием енаминового интермедиата, присоединение по Михаэлю альдольного продукта к енаминону, циклизация и окисление.



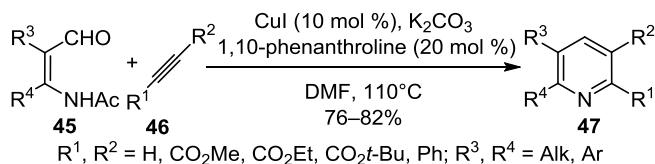
Оригинальная трехкомпонентная реакция с участием 3-ферроценил-3-хлоропроп-2-енала **38**, ацетилацетона **39** и NH_4OAc приводит к пиридину **40** с выходом 64%.¹⁷



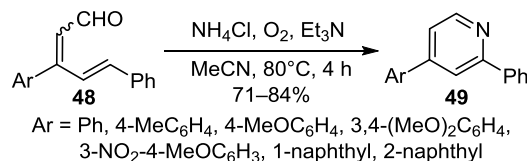
Широкий ряд замещенных пиридинов **44** удалось получить на основе реакции этинилбензола (**41**), *трет*-бутилтриметилсилиламина (**42**) и пропеналей **6** в присутствии катализатора **43**.¹⁸ Синтез включает гидроаминирование этинилбензола (**41**) *трет*-бутилтриметилсилиламином (**42**) с образованием ключевого интермедиата и его дальнейшую циклизацию и окисление.



Взаимодействие замещенных β -формиленамидов **45** с алкинами **46** приводит к образованию пиридинов **47**.¹⁹

**Синтезы пиридинов с участием пяти атомов углерода альдегида**

2,4-Дизамещенные пиридины **49** были синтезированы из ненасыщенных альдегидов **48** и NH_4Cl в присутствии Et_3N .²⁰ Реакция состоит из трех последовательных этапов: образование имина, электроциклизация и окисление O_2 воздуха. Интересно, что весь углеродный скелет альдегида идет на построение пиридинового цикла.

**Список литературы**

- (a) Jones, G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Ress, C. W., Scriven, E. F. V., McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996, vol. 5, p 167. (b) Follot, S.; Debouzy, J.-C.; Crouzier, D.; Enguehard-Gueffier, C.; Gueffier, A.; Nachon, F.; Lefebvre, B.; Fauvelle, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3509. (c) Duffy, C. D.; Maderna, P.; McCarthy, C.; Loscher, C. E.; Godson, C.; Guiry, P. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 517.
- (a) Hill, M. D. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 12052. (b) Allais, C.; Grassot, J.-M.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10829. (c) Vessally, E.; Hosseinian, A.; Edjlali, L.; Bekhradnia, A.; Esrafilie, M. D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 71662.
- (a) Ershov, O. V.; Bardasov, I. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1178. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1178.] (b) Bugaenko, D. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 829. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 829.] (c) Koveza, V. A.; Kulakov, I. V.; Shulgau, Z. T.; Selikhanov, T. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1127. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 1127.] (d) Jiang, Y.; Park, C.-M.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3432. (e) Chen, G.; Wang, Z.; Zhang, X.; Fan, X. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11230.
- Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 439.
- Wei, H.; Li, Y.; Xiao, K.; Cheng, B.; Wang, H.; Hu, L.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5974.
- Wan, J.-P.; Jing, Y.; Hu, C.; Sheng, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6826.
- Mahmoud, N. F. H.; El-Sewedy, A. *J. Chem.* **2018**, Article ID 7958739.
- Wei, Y.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3756.
- Huang, H.; Cai, J.; Tang, L.; Wang, Z.; Li, F.; Deng, G.-J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1499.
- Zhao, Z.; Wei, H.; Xiao, K.; Cheng, B.; Zhai, H.; Li, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *21*, 1148.
- Majee, D.; Guin, S.; Biswas, S.; Samanta, S. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3423.
- Raja, V. P. A.; Tenti, G.; Perumal, S.; Menendez, J. C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12270.
- Hirai, S.; Horikawa, Y.; Asahara, H.; Nishiwaki, N. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2390.
- Khanal, H. D.; Lee, Y. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9467.
- Song, Zh.; Huang, X.; Yi, W.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5640.
- Rekunge, D. S.; Kale, I. A.; Chaturbhuj, G. U. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 2455.
- Antufeva, A. D.; Dmitriev, M. V.; Maiorova, O. A.; Mokrushin, I. G.; Galeev, A. R.; Shklyayeva, E. V.; Abashev, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1350. [Журн. орган. химии **2018**, *54*, 1337.]
- Lui, E. K. J.; Hergesell, D.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6663.
- Nongthombam, G. S.; Borah, K.; Muinao, T.; Silla, Y.; Pal, M.; Boruah, H. P. D.; Boruah, R. C. *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 11.
- Singha, R.; Dhara, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4841.