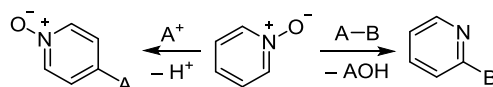


Безметалльная функционализация *N*-оксидов азинов электрофильными реагентами

Сергей В. Байков¹, Вадим П. Боярский^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия
e-mail: v.boiarskii@spbu.ru

Поступило 10.03.2020
Принято 16.04.2020



Обзор посвящен реакциям *N*-оксидов азинов с электрофильными реагентами, позволяющим функционализировать азиновый фрагмент с образованием новой связи C–X (X = C, N, O, Hal, S, P) без участия комплексов переходных металлов. Использование *N*-оксидов азинов как исходных соединений часто связано с применением электрофильных реагентов или сред. Взаимодействие электрофилов с *N*-оксидами азинов позволяет целенаправленно и избирательно вводить заместители в положения 2, 3 или 4 азинового фрагмента (относительно атома азота) в зависимости от выбора реагента или условий реакции. В обзоре рассмотрены реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения с предварительной генерацией аддуктов *N*-оксидов азинов с электрофильными реагентами, реакции S_EAr , а также фотокаталитические реакции. Охвачены оригинальные исследования, опубликованные за последние 5 лет.

Ключевые слова: *N*-оксиды азинов, электрофильные реагенты, катализ кислотами Бренстеда, C–H-функционализация.

N-Оксиды азинов, наиболее известным среди которых является *N*-оксид пиридина, представляют собой класс гетероциклов с интересными химическими свойствами. С одной стороны, *N*-оксид пиридина является крайне электронодефицитным гетероциклом. Акцепторные свойства пиридиновой π -системы в нем усугубляются положительным зарядом на атоме азота, что еще больше понижает энергии как занятых, так и вакантных π -орбиталей. На первый взгляд, это должно препятствовать какому-либо взаимодействию с электрофильными реагентами. Но, с другой стороны, электронная пара отрицательно заряженного атома кислорода эффективно взаимодействует с гетероароматической системой (рис. 1). При этом отрицательный заряд атома кислорода делокализуется на пиридиновом цикле, распределяясь в основном по положениям 2, 4 и 6 и делая эти положения более нуклеофильными, чем в пиридине, и реакционноспособными в реакциях электрофильного ароматического замещения. Кроме того, отрицательно заряженный атом кислорода придает *N*-оксиду основные свойства (хотя и на несколько порядков меньшие, чем у самого пиридина) и возможность взаимодействовать с электрофилами. Поэтому в целом *N*-оксиды азинов являются скорее нуклеофильными, нежели электрофильными субстратами.

В органической химии *N*-оксиды азинов используются достаточно широко.¹ Причем количество исследований, посвященных гетероциклическим *N*-оксидам, в последние годы возрастает лавинообразно, что требует отдельного рассмотрения различных аспектов химии этих соединений. Они могут выступать в качестве окислителей² или органокатализаторов.³ Сравнительно недавно были обобщены их реакционная способность в катализируемой переходными металлами C–H-функционализации⁴ и реакциях циклоприсоединения,⁵ а также их фотохимия.⁶ Отдельно также были рассмотрены различные аспекты химии *N*-оксидов хинолинов.⁷ В этом обзоре мы ограничиваем охват

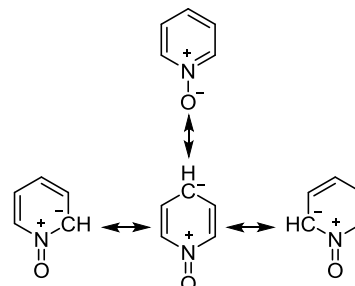


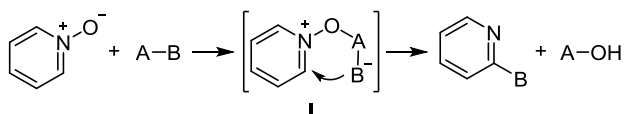
Рисунок 1. Положения *N*-оксида пиридина, активированные для атаки электрофилом.

литературы описанными за последние 5 лет реакциями *N*-оксидов азинов с электрофильными реагентами, позволяющими функционализировать азиновый фрагмент с образованием новой связи C–X (X = C, N, O, Hal, S, P) без участия комплексов переходных металлов.

1. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение в аддуктах *N*-оксидов азинов с электрофильными реагентами

За счет наличия отрицательно заряженного атома кислорода *N*-оксиды азинов способны взаимодействовать с самыми различными электрофильными центрами, к которым относятся катионы, электронодефицитные π -системы, полярные σ -связи и элементы третьего и более старших периодов в положительных степенях окисления. При этом образующийся на первой стадии продукт взаимодействия **I** может претерпевать дальнейшие внутримолекулярные превращения с образованием через несколько стадий конечного продукта реакции – 2-замещенного азина (схема 1). В зависимости от строения электрофильного агента A–B могут быть получены продукты с вновь образованными связями C–C, C–Hal, C–N, C–O, C–P или C–S.

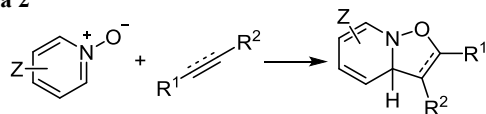
Схема 1



1.1. Образование связи углерод–углерод

Наиболее распространенным способом создания связи C–C в положении 2 или 3 *N*-оксидов азинов без использования катализаторов на основе комплексов переходных металлов является их взаимодействие с алкенами^{8–10} или алкинами,^{11–13} которые оказываются достаточно электрофильными для участия в реакциях циклоприсоединения в качестве диполярофилов. При этом на первой стадии реакции образуются производные 3,3a-дигидро-2*H*-изоксазол[2,3-*a*]пиридина (схема 2). Дальнейшие превращения и структура образующихся продуктов зависят от используемой электронодефицитной π -системы и условий реакции.

Схема 2

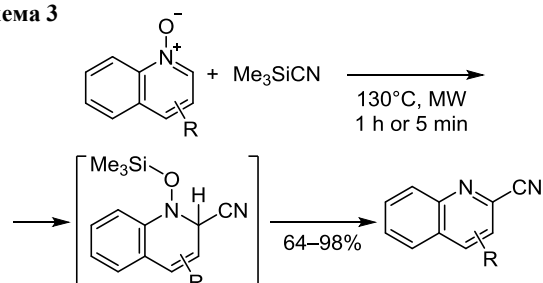


Примечательно, что в случае использования таких диполярофилов, как арины, региоселективность циклоприсоединения *N*-оксидов сильно зависит от строения исходного азинового субстрата, и реакция может приводить к продуктам замещения как по положению 2, так и по положению 3.^{14,15} Показано, что такая же особенность отличает этил-3-фенилпропионат и с помощью квантово-химических расчетов приведено теоретическое обоснование активации положения 3

N-оксида азина.¹⁶ Такие реакции были рассмотрены в недавнем обзоре.⁶

Большую практическую значимость имеет цианирование азиновых систем.^{17–19} Обычно для подобной трансформации требуется предварительная активация *N*-оксида электрофильным реагентом.² Недавно Дас с соотр. показали,²⁰ что триметилсилилцианид при цианировании *N*-оксидов замещенных хинолинов способен выступать не только источником цианида, но и электрофильным активатором, обеспечивая высокие выходы (64–98%) целевых 2-цианазинонов в условиях микроволнового нагревания (схема 3). Реакции благоприятствуют электронодонорные заместители в *N*-оксиде хинолина, то есть стадией, определяющей скорость процесса, является первая. Помимо цианохинолинов, таким путем могут быть получены цианопроизводные некоторых других конденсированных азинов, а также фенилпиридина, 2,2'-бипиридина и 8,8'-бихинолина (рис. 2).

Схема 3



R = H, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 8-Me, 3-MeO, 6-MeO, 8-MeO, 8-OH, 3-NO₂, 4-NO₂, 5-NO₂, 6-Cl, 4,7-Cl₂, 3-Br, 7-Cl-4-MeO, 3-Ph, 3-CN, 3-C≡CPh, 6-Me-4-Ph, 4-(1,3-dioxolan-2-yl), 7-Cl-4-(4-Ph-1,2,3-triazol-1-yl)

Еще один метод создания связи C–C с использованием кремнийорганических реагентов разработан Антончиком с соотр.²¹ Их методика позволяет в мягких условиях селективно бензилировать или алкилировать *N*-оксиды азинов по положению 2 (схема 4).

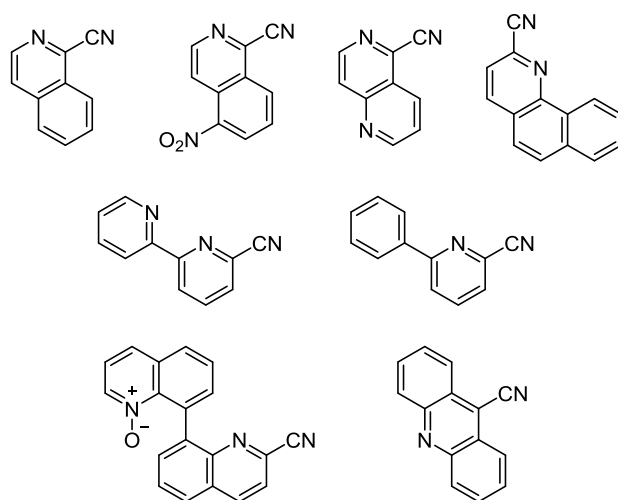
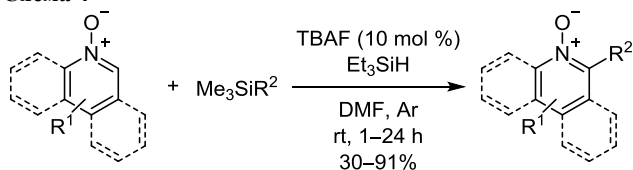


Рисунок 2. Цианопроизводные некоторых азинов, полученные с помощью триметилсилилцианида из соответствующих оксидов.

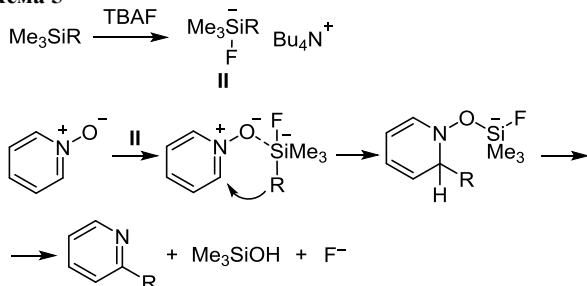
Схема 4



$R^1 = \text{H, Me, OMe, } i\text{-Pr}$
 $R^2 = \text{Bn, 4-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2,$
 $2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_2, 1\text{-NaphthCH}_2, 2\text{-NaphthCH}_2,$
 $\text{PhC}\equiv\text{C, Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$

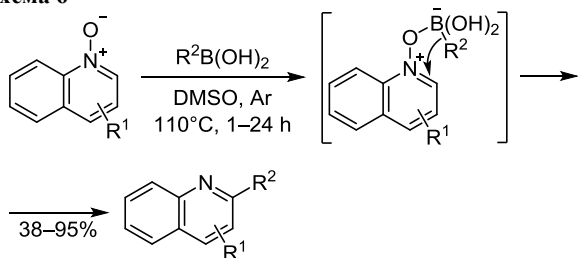
Примечательно, что в данном случае как электрофильный реагент постулируется кремнийорганический анион II, образующийся при помощи каталитической добавки TBAF (схема 5).

Схема 5



Той же научной группой описан первый пример перекрестного сочетания *N*-оксидов хинолинов с борновыми кислотами без катализа металлами и без окислителей.²² Реакция протекает в растворе ДМСО при 110 °С и позволяет получать 2-арил- и 2-винилхинолины с выходами 38–95% (схема 6). Наряду с замещенными хинолинами, таким же образом может быть получен и 2-замещенный хиноксалин и 6-замещенный фенантридин.

Схема 6

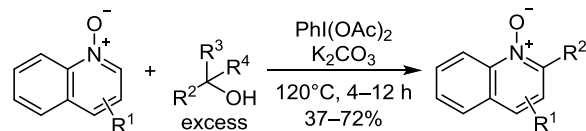


$R^1 = \text{H, 4-Me, 6-Me, 8-Me, 3-Br, 5-Br, 6-Br, 3-Ph,}$
 $3\text{-}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4), 6\text{-PhC}\equiv\text{C, 4,7-Cl}_2, 7\text{-Cl-4-Ph,}$
 $3\text{-Br-4-}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}), 7\text{-Cl-4-}(4\text{-Ph-1,2,3-triazol-1-yl)}$
 $R^2 = 2\text{-Fur, PhCH=CH, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

Сен и Гош предложили оригинальный метод C(2)-алкилирования *N*-оксидов азидов с использованием электрофильного реагента на основе гипервалентного иода $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и избытка различных вторичных и третичных спиртов.²³ В отличие от рассмотренных выше реакций, в этом процессе восстановления *N*-оксида до азина не происходит. Реакция

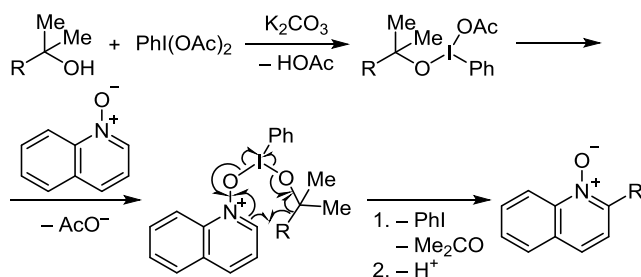
достаточно эффективно протекает с избытком $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4 экв.) в присутствии K_2CO_3 (2 экв.) без использования растворителя с широким спектром субстратов, включая *N*-оксиды хинолина, изохинолина и пиридина (схема 7). В реакцию также вступают 2-фенилпиридин, изохинолин и бензо[*h*]хинолин. Предложенный механизм данного процесса включает стадию разрыва связи C–C в алкилирующем агенте (схема 8). В качестве алкилирующих агентов могут выступать также $\text{PhC}(\text{Me})_2\text{OH}$ и $\text{PhCH}(\text{Et})\text{OH}$, при этом атом водорода в азине замещается алкильной группой (Me или Et соответственно).²³

Схема 7



$R^1 = \text{H, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 8-Me, 6-MeO, 8-OH, 8-(AcNH),}$
 $8\text{-(PhCONH), 8-(}t\text{-BuCONH), 8-(CyCONH),}$
 $8\text{-(EtMe}_2\text{CCONH), 6-Cl-8-(EtMe}_2\text{CCONH),}$
 $6\text{-Br-8-(EtMe}_2\text{CCONH), 6-NO}_2\text{-8-(EtMe}_2\text{CCONH)}$
 $R^2 = \text{Me; } R^3 = \text{Me; } R^4 = \text{Me, Ph}$
 $R^2 = \text{Et; } R^3 = R^4 = \text{Me; } R^3 = \text{H, } R^4 = \text{Ph}$

Схема 8

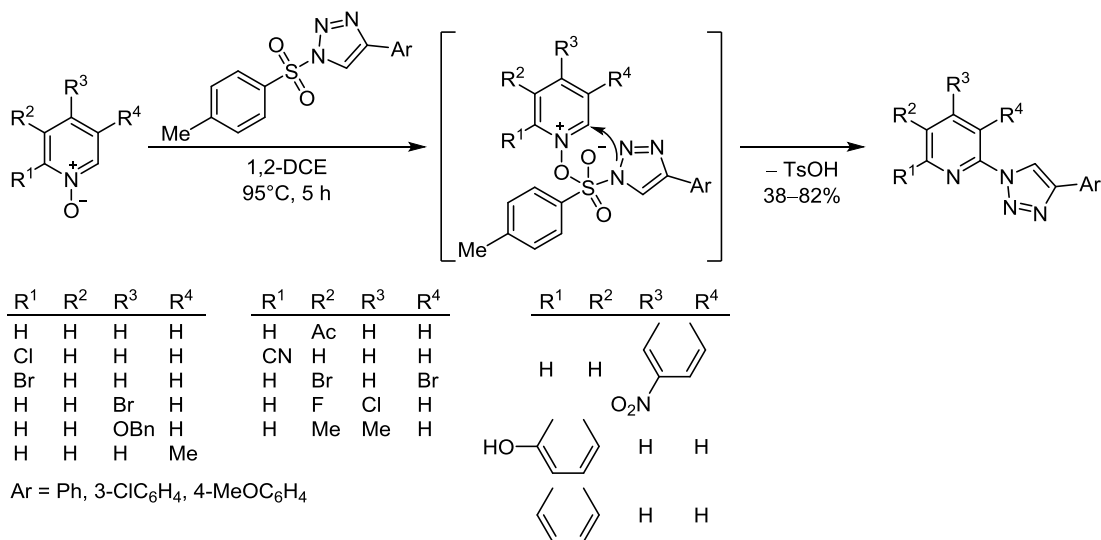


1.2. Образование связи углерод–гетероатом (N, O, S, P)

Хариша с сотр. показали, что *N*-оксиды пиридина, изохинолина и хинолина взаимодействуют с 4-арил-1-тозил-1,2,3-триазолами с образованием соответствующих 1-(2-азинил)триазолов (схема 9).²⁴ При этом электрофильным центром является атом серы сульфонильной группы. Выходы целевых продуктов превышают 65% для всех субстратов, кроме *N*-оксида 3-фтор-4-хлорпиридина (выход продукта 38%). В этих условиях в реакцию вступает также тозилные производные 1,2,4-триазола (выход продукта 78%) и бензотриазола (выход продукта 79%).

Шарма и сотр. разработали не требующий использования солей переходных металлов метод прямого аминирования *N*-оксидов азидов по положению 2.²⁵ Реакция проводится в две стадии (схема 10). Сначала исходные *N*-оксид и тетрафторборат арилдиазония нагревают при 120 °С в MeCN в течение 15 мин при помощи микроволнового излучения, а затем, удалив растворитель, при 50 °С обрабатывают HCl в ТГФ в течение 6 ч. Выходы полученных продуктов варьи-

Схема 9



руются в интервале от 20 до 60%. Хотя основная часть работы посвящена изучению реакционной способности *N*-оксидов хинолинов, данный способ пригоден также для аминирования пиридинов и изохинолинов. Согласно предложенному механизму, MeCN является не только растворителем, но и источником атома азота в конечном амине (схема 11).²⁵ Дополнительным подтверждением данного механизма является то, что он объясняет образование 3-гидроксихинолинов в случае наличия заместителя в положении 2.

Жанг и Хартвиг сообщили о синтезе трифторметильных эфиров при взаимодействии *N*-оксидов хинолинов и фенантридинов с избытком (1.5 экв.) трифторметилтрифлата в 1,2-диметоксиэтаноле при комнатной температуре (схема 12).²⁶ Поскольку выделяющаяся в ходе реакции трифторметансульфокислота ингибирует формирование целевого продукта, ее связывали добавлением метил-*трет*-бутилкетона (1.0 экв.) в случае хинолинов или 2,6-дихлорпиридина (1.5 экв.) в случае фенантридинов. Выходы синтезированных эфиров варьи-

Схема 10

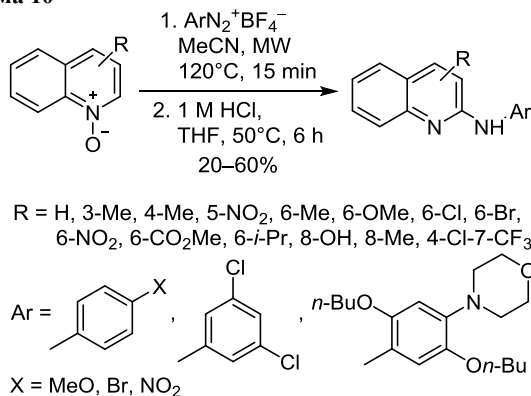


Схема 12

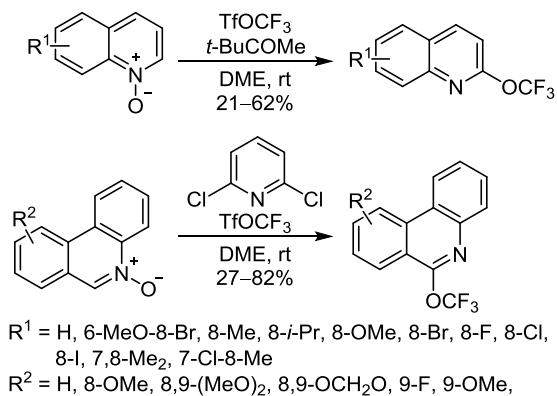
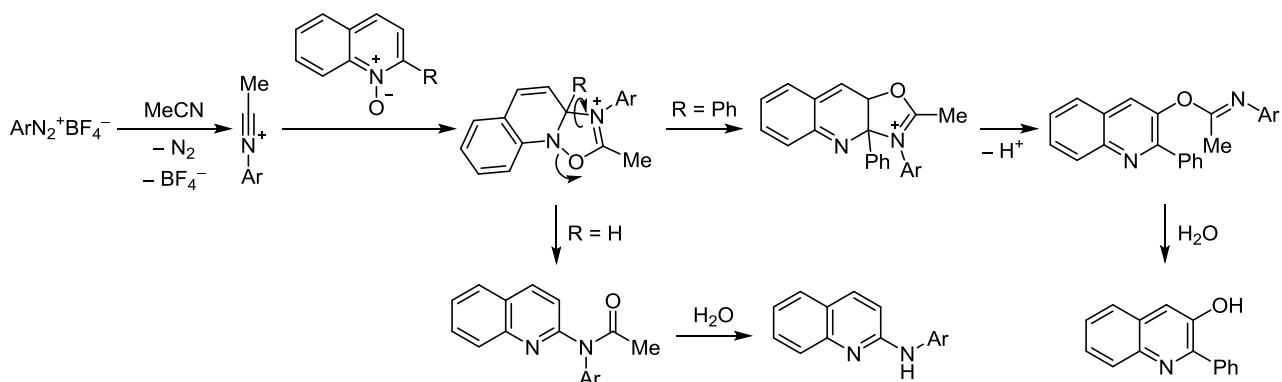


Схема 11



руются от 21 до 82%. Авторы отмечают важность заместителя, находящегося в *перу*-положении. Так, *N*-оксид 6-метоксихинолина, в котором отсутствует заместитель в положении 8, не образует соответствующего трифторметилового эфира, в то время как его 8-бромзамещенный аналог дает желаемый трифторметиловый эфир с выходом 21%.

Интересную разновидность конденсации Кляйзена, приводящую к фуру[2,3-*b*]пиридинам с выходами 50–91%, описали Фумагалли и Да Силва (схема 13).²⁷ Метиленовым компонентом в данной трансформации выступают *N*-оксиды 3-(2-оксо-2-этоксиэтил)пиридинов, а ангидриды (или хлорангидриды) карбоновых кислот являются одновременно и карбонильными компонентами, и электрофильными активаторами *N*-оксида (схема 14). Реакцию проводят в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в присутствии диазабициклоундецена (DBU, 1.2 экв.) и 4-диметиламинопиридина (DMAP). Количество последнего зависит от типа карбонильного компонента: 2 экв. при использовании ангидридов и 6 экв. в случае хлорангидридов.

Схема 13

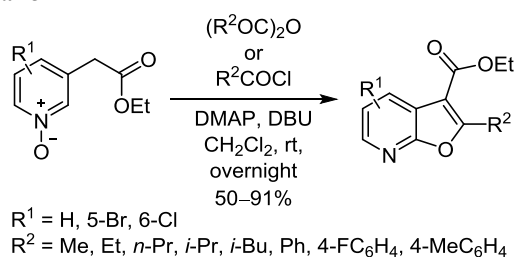
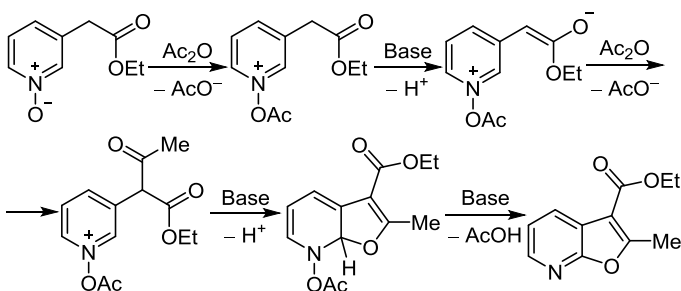


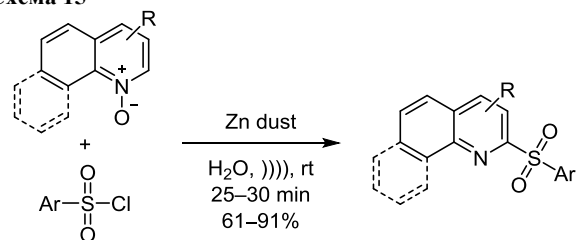
Схема 14



Удобный процесс 2-сульфонирования *N*-оксидов хинолинов сульфонилхлоридами под действием ультразвука разработан группой Хе.²⁸ Реакция протекает в H₂O всего за 25–30 мин и при комнатной температуре, приводя к образованию с хорошими выходами (61–91%) целевых 2-сульфонилхинолинов (схема 15). Правда, с точки зрения зеленой химии минусом является то, что для генерации подходящей электрофильной частицы (дисульфидата цинка, Zn(O₂SR)₂) взятый в избытке исходный сульфонилхлорид (1.5 экв.) обрабатывается эквивалентным количеством цинковой пыли, что приводит к образованию существенного количества ZnCl₂.

Ву и сотр. описали первый пример окислительного С–Р-сочетания *N*-оксидов азинов (хинолинов, изохино-

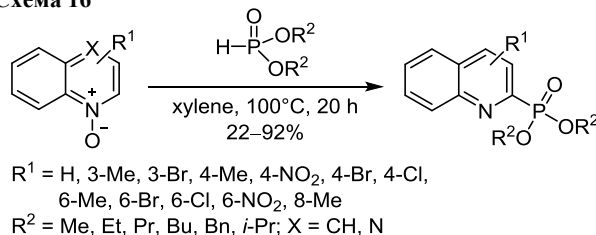
Схема 15



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-AcC₆H₄, 4-EtO₂CC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-Naphth, 3-Cl-4-FC₆H₃
R = H, 3-Me, 3-Br, 3-I, 4-Me, 4-Cl, 5-Me, 6-Me, 6-*i*-Pr, 6-MeO, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-I, 8-Me, 8-Ph

линов, пиридинов) с электрофильными *N*-фосфонатами, в котором сам *N*-оксид выступает "скрытым" (внутренним) окислителем.²⁹ Условия реакции очень просты и заключаются в нагревании исходного *N*-оксида с трехкратным избытком фосфоната в ксилоле при 100 °C в течение 20 ч (схема 16).

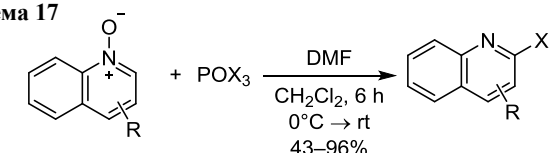
Схема 16



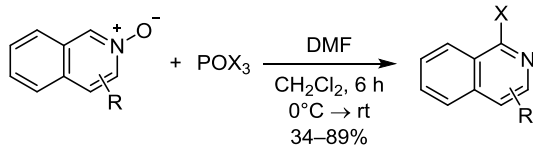
1.3. Образование связи углерод–галоген

Для галогенирования *N*-оксидов азинов в качестве электрофильных агентов чаще всего используются производные фосфора. Классическим реагентом для получения 2-галогензамещенных хинолинов является POCl₃. Недавно этот реагент был применен при синтезе 3-нитро-2-хлорхинолина (избыток POCl₃, кипячение 4 ч, выход продукта 91%).^{30,31} К сожалению, данная реакция не всегда может быть использована из-за жестких условий, сильно сужающих круг возможных субстратов. Кроме того, селективность этого реагента по той же причине часто бывает невысока. Так, например, описано получение 1-хлор-2-аза-9,10-антрахинона хлорированием с помощью POCl₃ соответствующего *N*-оксида, однако желаемый продукт был выделен с выходом всего 35%.³² Поэтому гораздо более перспективным представляется недавно разработанный мягкий метод галогенирования конденсированных *N*-оксидов азинов с применением POX₃ (X = Cl, Br) в присутствии ДМФА.^{33,34} Реакцию проводят в CH₂Cl₂ при комнатной температуре, получая хлор- и бромзамещенные азины с выходами 43–96% (схема 17). Наряду с хинолинами и изохинолинами, авторы синтезировали галогенопроизводные хиноксалина, хиназолина и фенантролина. Ключевой стадией реакции является электрофильная атака атома кислорода *N*-оксида реагентом Вильмайера, генерируемым *in situ* из POX₃ и ДМФА (схема 18). При наличии заместителя в положении 2 хинолина

Схема 17



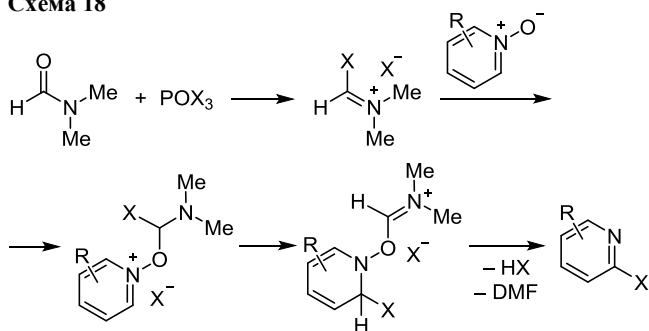
R = H, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 8-Me, 3-MeO, 5-MeO, 6-MeO, 6-F, 6-Cl, 5-Br, 6-Br; X = Cl, Br



R = H, 3-Me, 4-Me, 4-Br, 5-Br, 6-Br, 5-NO₂, 6,7-(MeO)₂, 4-Br, 5-Br, 6-Br; X = Cl, Br

замещение происходит по положению 4, однако с более низкими выходами (19–20%), возможно, потому что в этом случае атака азинового цикла становится межмолекулярной. При использовании в качестве субстрата 1-замещенных изохинолиноксидов реакция не протекает.

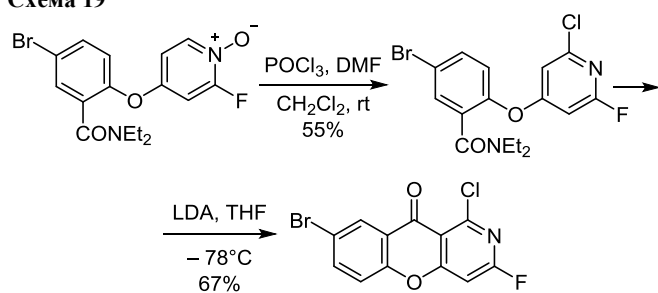
Схема 18



X = Br, Cl

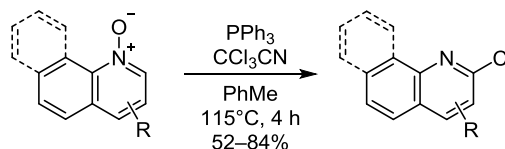
Реагент Вильсмайера также использовали для хлорирования пиридинового производного в синтетической цепочке получения азаксантонов (схема 19).³⁵

Схема 19

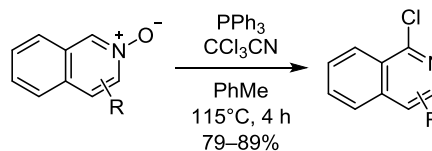


В альтернативном способе получения 2-хлорхинолинов и 1-хлоризохинолинов, предложенном Гуо и сотр., в качестве хлорирующего агента используется система $\text{CCl}_3\text{CN}-\text{PPh}_3$ (схема 20).³⁶ При этом в реакцию вступает даже акридин, несмотря на то, что атомы углерода по соседству с атомом азота в нем являются четвертичными. Электрофильным агентом в этой реакции выступает образующийся *in situ* фосфониевый катион соли $[\text{ClPPh}_3]^+[\text{CCl}_2\text{CN}]^-$.³⁷

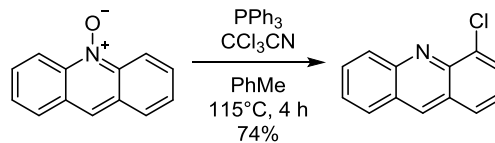
Схема 20



R = H, 3-Me, 8-Me, 6-Me, 6-MeO, 6-MeO₂C, 8-HO, 8-EtO, 4-Cl, 6-Cl, 3-Br, 6-Br

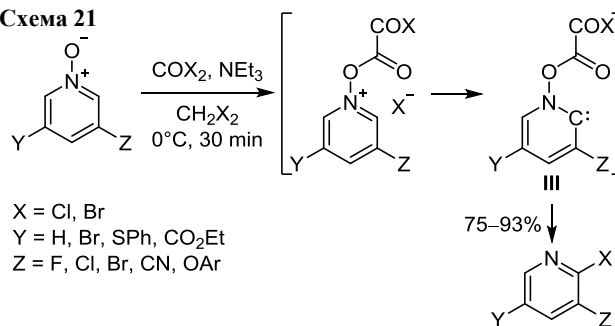


R = H, 3-Me, 6-Me, 4-Br, 6-Br



Более сложной проблемой является региоселективное галогенирование *N*-оксидов несимметричных пиридинов, имеющих несколько незмещенных положений. Используя очень мягкий метод галогенирования таких субстратов системой $(\text{COX})_2-\text{NEt}_3$ (X = Cl или Br) в хлористом или бромистом метиле соответственно удалось селективно получить 2-галогенпиридины (схема 21).³⁸ *N*-Оксид изохинолина также вступает в реакцию, селективно образуя 1-галогенпроизводные с выходами 81–88%. Высказано предположение, что после атаки оксида оксалилгалогенидом происходит отщепление протона из положения 2 с образованием карбенового интермедиата III.³⁸

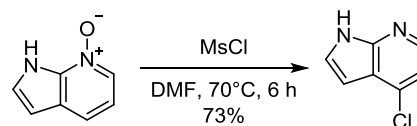
Схема 21



X = Cl, Br
Y = H, Br, SPh, CO₂Et
Z = F, Cl, Br, CN, OAr

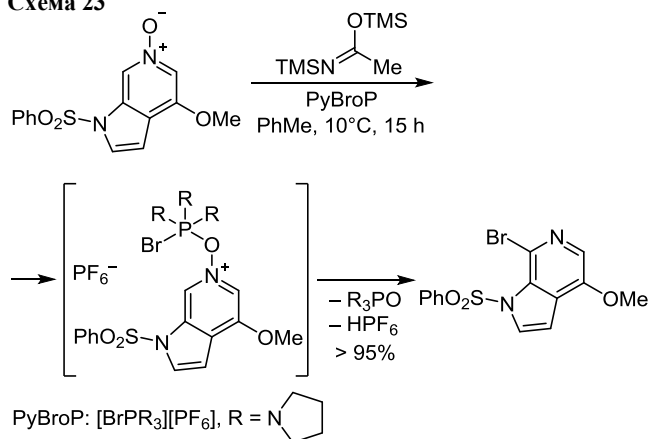
Особый интерес фармацевтических компаний в последние годы привлекает функционализация азаиндолов. Так, исследователи из фирм Genetech, Inc. и F. Hoffmann-La Roche AG разработали многокилограммовый процесс региоселективного хлорирования 7-азаиндола по положению 4 относительно атома азота пиридинового цикла. Процесс проводится через промежуточное образование *N*-оксида, который хлорируют с использованием избытка MsCl в ДМФА (схема 22).³⁹

Схема 22



Многокилограммовый процесс бромирования 6-азинодола (также с промежуточным получением *N*-оксида) был разработан сотрудниками фирмы Bristol-Myers Squibb Co. Они селективно ввели атом брома в положение 7 азинового цикла *N*-оксида с помощью гексафторфосфата бромтри(пирролидин-1-ил)фосфония (PyBroP) (1.2 экв.) в качестве электрофильного бромлирующего агента и *N,O*-бис(триметилсилил)-ацетамида (1.0 экв.) в качестве основания (схема 23).⁴⁰ Выход "сырого" продукта составил более 95%.

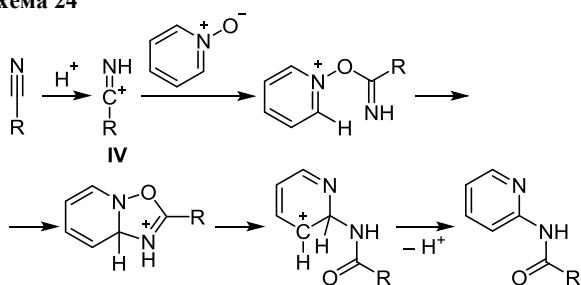
Схема 23



2. Катализ C–H-функционализации *N*-оксидов азинов кислотами Бренстеда

Азотсодержащие электрофильные π-системы, такие как цианамиды и нитрилы, способны взаимодействовать с *N*-оксидами азинов с образованием соответственно мочевины и амидов в условиях катализа кислотами Бренстеда. При этом происходит предварительное протонирование нуклеофильного атома азота, и тем самым формируется более реакционноспособная частица IV (схема 24).

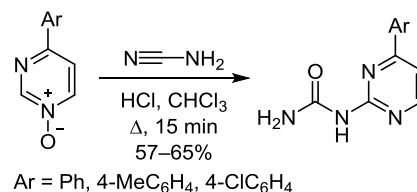
Схема 24



Первыми катализируемое кислотой взаимодействие *N*-оксидов с цианамидами описали академик Чупахин с сотр.⁴¹ на примере катализируемого сухим HCl взаимодействия *N*-оксидов 4-арилпиримидинов с цианамидом (NH₂CN). Ими была получена серия из трех мочевины кипячением исходных реагентов в CHCl₃ в течение 15 мин (схема 25).

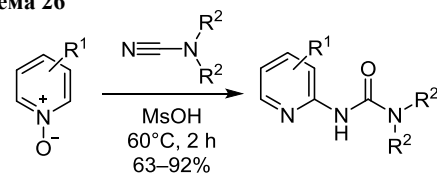
Позднее мы обнаружили, что под действием MsOH *N*-оксиды пиридинов претерпевают аналогичную трансформацию.⁴² Систематическое изучение данной

Схема 25



реакции позволило разработать удобный метод получения *N*-пиридилмочевин из соответствующих *N*-оксидов (1 экв.) и диалкилцианамидов (1.5 экв.) (схема 26).⁴³ Достоинствами предложенного способа являются хорошие выходы целевых соединений (63–92%) и возможность осуществлять реакцию в отсутствие растворителя. Далее этот метод был распространен на оксадиазолзамещенные *N*-оксиды пиридинов,⁴⁴ для чего потребовалось использовать растворитель (MeCN) и увеличить как количество реагентов (1.5 экв. MsOH и 2.0 экв. диалкилцианамид), так и время реакции (3 ч, схема 27).

Схема 26



R¹ = H, 2-Me, 2-OMe, 2-Cl, 2-Br, 2-CN, 2-Bn, 3-Me, 3-OMe, 3-CN, 4-Me, 4-CN, 4-OMe, 4-NO₂, 4-CO₂Me

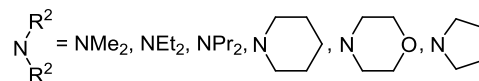
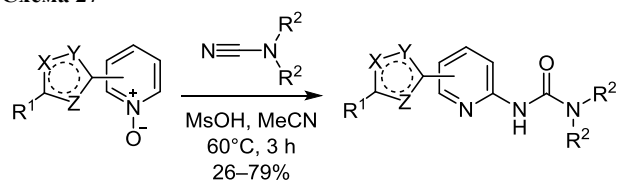


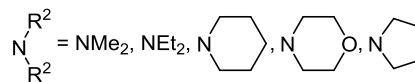
Схема 27



1,2,4-oxadiazole: X = N or O, Y = O or N, Z = N

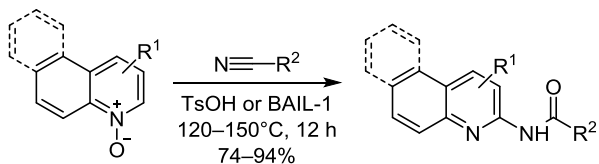
1,3,4-oxadiazole: X = N, Y = N, Z = O

R¹ = Me, Ph, 4-MeC₆H₄

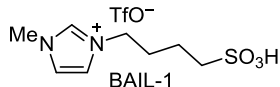


К настоящему времени известно два примера катализируемого кислотой амидирования *N*-оксидов азинов нитрилами. В первом⁴⁵ катализатором выступает TsOH (1.2 экв.), а во втором⁴⁶ – кислая ионная жидкость BAIL-1 (1.1 экв., схема 28). Поскольку нитрилы менее реакционноспособны, по сравнению с цианамидами, их взаимодействие с *N*-оксидами протекает в существенно более жестких условиях (120–150 °C, 12 ч), а круг субстратов ограничивается исключительно производными хинолина. Тем не менее в обоих случаях целевые амиды образуются с очень хорошими выходами (74–94%).

Схема 28



R¹ = H, 4-Me, 4-Cl, 5-Me, 5-OMe, 6-Me, 6-*i*-Pr, 6-OMe, 6-Ph, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-CO₂Me, 7-Me, 7-Cl, 8-Me, 8-Br
 R² = Me, *n*-Pr, *n*-C₁₁H₂₃, *i*-Pr, (CH₂)₂COOMe, *t*-Bu, (CH₂)₃Cl, PhCH=CH, cyclopropyl, Cy, (CH₂)₂Ph, 2-MeC₆H₄, 2-FC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-AcC₆H₄, 2-Fur, 2-thienyl, 2-Naphth

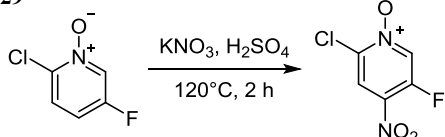


3. Реакции S_EAr N-оксидов азинов

N-Оксиды пиридинов могут быть функционализированы жесткими электрофильными реагентами по механизму S_EAr. Более реакционноспособным в этой реакции обычно оказывается положение 4. При этом, в отличие от других рассмотренных нами методов функционализации, связь N–O в оксиде сохраняется, поэтому для получения замещенного пиридина продукт функционализации далее должен быть восстановлен.

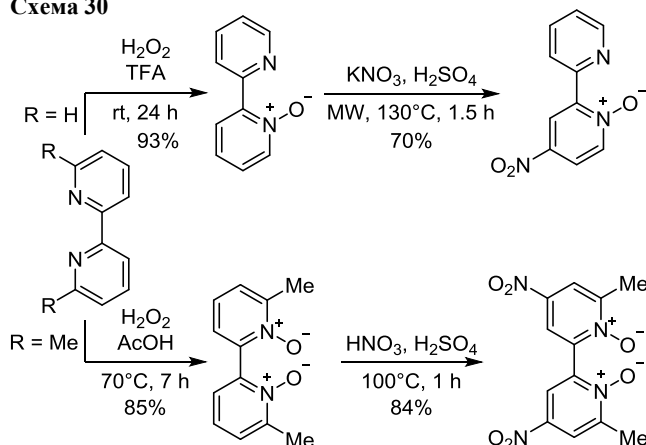
Самой распространенной реакцией данного типа является нитрование N-оксидов замещенных пиридинов. Эта реакция широко применяется в получении различных продуктов: люминофоров,⁴⁷ материалов для солнечных батарей,⁴⁸ фотокатализаторов,⁴⁹ фармацевтических средств,⁵⁰ спиновых меток⁵¹ и супрамолекулярных систем.⁵² Типичными условиями реакции являются нагревание в растворе концентрированной H₂SO₄ с добавлением KNO₃, что можно видеть на примере получения N-оксида 4-нитро-5-фтор-2-хлорпиридина (схема 29).⁵⁰ Вместо KNO₃ в реакции может быть использована дымящая азотная кислота HNO₃, но условия прямого нитрования N-оксидов пиридинов остаются достаточно жесткими. Поэтому до сих пор предпринимаются попытки разработать более эффективные методы проведения этой реакции, например с помощью микроволнового излучения⁵³ либо системы проточных реакторов.⁵⁴

Схема 29



Особое внимание исследователей в последние годы привлекает функционализация бипиридина. В эту молекулу могут быть введены одна⁵³ или две^{47,48} нитрогруппы в зависимости от использования в качестве исходного соединения моно- или диоксида бипиридина (схема 30). На примере региоселективного получения с хорошим выходом 4-нитро[2,2'-бипиридин]-1-оксида

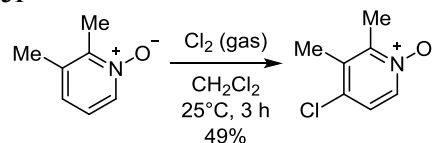
Схема 30



можно наглядно убедиться в значительной *para*-ориентирующей способности N-оксидной группы в реакциях ароматического электрофильного замещения.

Из других реакций S_EAr за последние годы опубликован пример хлорирования молекулярным хлором 2,3-диметилпиридин-1-оксида (схема 31).⁵⁵

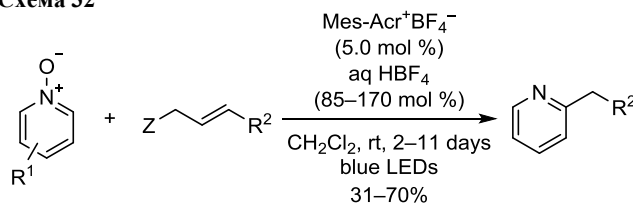
Схема 31



4. Фотокаталитические реакции

Фотокатализируемая функционализация N-оксидов азинов является относительно новым и динамично развивающимся направлением. На первой стадии такой реакции под действием облучения генерируется катион-радикал (электрофильная частица), который затем взаимодействует с N-оксидом. Например, Мураками с соотр. разработали метод 2-алкилирования N-оксидов азинов алкенами в CH₂Cl₂ при комнатной температуре с добавлением HBF₄ (схема 32).⁵⁶ В качестве фотокатализатора они использовали тетрафторборат 9-метил-10-метилакридиния (Mes-Acr⁺BF₄⁻). В зависимости от субстрата реакция длится от 2 до 11 сут, обеспечивая умеренные выходы 2-алкилазинов. Механизм данной реакции включает генерацию катион-

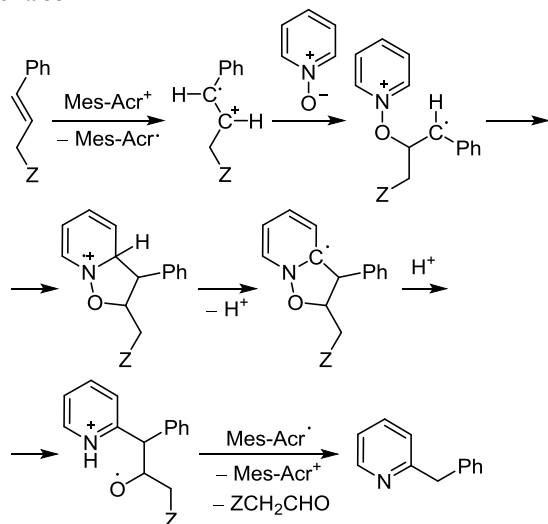
Схема 32



R¹ = 4-Me, 6-Me, 5,6-Me₂, 4,6-Me₂, 4-(CH₂)₃Ph, 4-Ph, 6-Ph, 4-COOMe, 4-Me-6-(4-MePy), 5,6-(CH₂)₄, 3,4-benzo, 5,6-benzo, 3,4-benzo, 5,6-benzo
 R² = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ACOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-COOMeC₆H₄, 2-naphthyl
 Z = H, COOH, COOMe, COOEt, AcO, Me₂NCO₂, (EtO)₂PO₂

радикала под действием фотокатализатора, нуклеофильное присоединение к нему *N*-оксида с последующим каскадом перегруппировок, завершающимся расщеплением связи C–C и образованием 2-бензилированного пиридина (схема 33).

Схема 33



Также было опубликовано две работы по катализируемому перхлоратом 9-мезитил-10-метилакридиния присоединению *N*-оксидов азинов к тройной углерод-углеродной связи в аналогичных условиях. В первой из этих работ⁵⁷ предполагается протекание реакции через образование катион-радикала *N*-оксида, тогда как во второй⁵⁸ вообще не указано, какой именно катион-радикал образуется.

Несмотря на широкое применение в химии, *N*-оксиды азинов представляют собой соединения, потенциал использования которых в органическом синтезе, на наш взгляд, раскрыт еще далеко не полностью. Использование их в качестве окислителей или органо-катализаторов, несомненно, играет заметную роль в современной органической химии, но этого недостаточно. Окисление азинового азота до *N*-оксида настолько изменяет свойства самого азина, что эти соединения приобретают уникальные возможности для функционализации, которых сам азин был лишен.

Использование *N*-оксидов азинов как исходных соединений в синтезе часто связано с применением электрофильных реагентов или сред. Являясь основаниями Льюиса, *N*-оксиды азинов активно взаимодействуют с электрофильными реагентами либо атомом кислорода, либо атомом углерода в положении 4 азинового цикла. В первом случае образуются интермедиаты, которые крайне легко перегруппировываются, как правило, в 2-замещенные азины. Часто этой реакции способствует катализ кислотами Бренстеда, особенно при использовании реагентов с кратными связями CN. Во втором случае происходит реакция электрофильного ароматического замещения с образованием 4-замещенного продукта. При этом региоселек-

тивность замещения оказывается очень высокой даже для такой малоселективной реакции, как нитрование. Если же в роли электрофила выступают электронодефицитные π -системы, то реакция на первом этапе протекает как циклоприсоединение с участием одновременно атома кислорода и азинового фрагмента, и получающийся интермедиат способен перегруппировываться с образованием либо 2-замещенного, либо 3-замещенного азина.

Таким образом, взаимодействие электрофилов с *N*-оксидами азинов является очень гибким синтетическим методом, позволяющим целенаправленно и избирательно вводить заместители в различные положения азинового фрагмента, в зависимости от реагента или условий реакции, причем без использования катализаторов на основе комплексов переходных металлов. Это дополнительное достоинство высоко оценивается фармацевтическими компаниями, которые начинают активно использовать реакции *N*-оксидов азинов с электрофилами для разработки промышленных методов получения биологически значимых соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-13-00008).

Список литературы

- Albini, A.; Pietra, S. *Heterocyclic N-Oxides*; CRC Press: Boca Raton, 1991.
- Wang, Y.; Zhang, L. *Synthesis* **2015**, 289.
- (a) Koukal, P.; Ulč, J.; Nečas, D.; Kotora, M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2017**, 53, 29. (b) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 966.
- Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Top. Heterocycl. Chem.* **2017**, 53, 59.
- Loska, R. *Top. Heterocycl. Chem.* **2017**, 53, 85.
- Poole, J. S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2017**, 53, 111.
- Kouznetsov, V. V.; Vargas Méndez, L. Y.; Puerto Galvis, C. E.; Ortiz Villamizar, M. C. *New J. Chem.* **2020**, 44, 12.
- Kumar, R.; Kumar, I.; Sharma, R.; Sharma, U. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2613.
- Crisenza, G. E. M.; Dauncey, E. M.; Bower, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5820.
- Xia, H.; Liu, Y.; Zhao, P.; Gou, S.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1796.
- Zhang, B.; Huang, L.; Yin, S.; Li, X.; Xu, T.; Zhuang, B.; Wang, T.; Zhang, Z.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4327.
- Li, X.; Wang, T.; Zhang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 696.
- Zhang, S.; Wu, C.; Zhang, Z.; Wang, T. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9995.
- Dhiman, A. K.; Kumar, R.; Kumar, R.; Sharma, U. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12307.
- Ly, C.; Wan, C.; Liu, S.; Lan, Y.; Li, Y. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1919.
- Chen, X.; Ruider, S. A.; Hartmann, R. W.; González, L.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 15424.
- Childress, E. S.; Wieting, J. M.; Felts, A. S.; Breiner, M. M.; Long, M. F.; Luscombe, V. B.; Rodriguez, A. L.; Cho, H. P.; Blobaum, A. L.; Niswender, C. M.; Emmitte, K. A.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 378.
- Maiwald, M. M.; Wagner, A. T.; Kratsch, J.; Skerencak-Frech, A.; Trumm, M.; Geist, A.; Roesky, P. W.; Panak, P. J. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 9981.

19. Liu, F.-W.; Bi, J.; Sun, Y.; Luo, S.; Kang, P. *ChemSusChem* **2018**, 11, 1656.
20. Sarmah, B. K.; Konwar, M.; Bhattacharyya, D.; Adhikari, P.; Das, A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5616.
21. Puthanveedu, M.; Polychronidou, V.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3407.
22. Bering, L.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3134.
23. Sen, C.; Ghosh, S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 905.
24. Harisha, M. B.; Nagaraj, M.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *RSC Adv.* **2016**, 6, 58118.
25. Dhiman, A. K.; Chandra, D.; Kumar, R.; Sharma, U. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6962.
26. Zhang, Q.-W.; Hartwig, J. F. *Chem. Commun.* **2018**, 10124.
27. Fumagalli, F.; da Silva Emery, F. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10339.
28. Xie, L.-Y.; Li, Y.-J.; Qu, J.; Duan, Y.; Hu, J.; Liu, K.-J.; Cao, Z.; He, W.-M. *Green Chem.* **2017**, 19, 5642.
29. Wang, H.; Cui, X.; Pei, Y.; Zhang, Q.; Bai, J.; Wei, D.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2014**, 14409.
30. Neelakantan, H.; Wang, H.-Y.; Vance, V.; Hommel, J. D.; McHardy, S. F.; Watowich, S. J. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 5015.
31. Penjarla, T. R.; Kundarapu, M.; Baquer, S. M.; Bhattacharya, A. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 5386.
32. Smets, R. J.; Torfs, E.; Lemièrre, F.; Cos, P.; Cappoen, D.; Abbaspour Tehrani, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2923.
33. Wang, D.; Jia, H.; Wang, W.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 7130.
34. Wang, D.; Wang, Y.; Zhao, J.; Li, L.; Miao, L.; Wang, D.; Sun, H.; Yu, P. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5762.
35. Qian, W.; Brown, J.; Chen, J. J.; Cheng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 7229.
36. Qiao, K.; Wan, L.; Sun, X.; Zhang, K.; Zhu, N.; Li, X.; Guo, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1606.
37. Kijrungaiboon, W.; Chantarasriwong, O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 674.
38. Chen, Y.; Huang, J.; Hwang, T.-L.; Chen, M. J.; Tedrow, J. S.; Farrell, R. P.; Bio, M. M.; Cui, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2948.
39. Han, C.; Green, K.; Pfeifer, E.; Gosselin, F. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 664.
40. González-Bobes, F.; Hickey, M. R.; Cohen, B.; Bultman, M.; Chen, K.; Fanfair, D.; Rosso, V. W.; Strotman, N. A.; Mudryk, B.; Murugesan, S.; Schild, R. L.; Ivy, S.; Eastgate, M. D.; Sweeney, J. T.; Conlon, D. A. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1137.
41. Prokhorov, A. M.; Kozhevnikov, D. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 1195.
42. Rassadin, V. A.; Boyarskiy, V. P.; Kukushkin, V. Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3502.
43. Rassadin, V. A.; Zimin, D. P.; Raskil'dina, G. Z.; Ivanov, A. Y.; Boyarskiy, V. P.; Zlotskii, S. S.; Kukushkin, V. Y. *Green Chem.* **2016**, 18, 6630.
44. Geyl, K.; Baykov, S.; Tarasenko, M.; Zelenkov, L. E.; Matveevskaya, V.; Boyarskiy, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 151108.
45. Chen, X.; Peng, M.; Huang, H.; Zheng, Y.; Tao, X.; He, C.; Xiao, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6202.
46. Xie, L.-Y.; Peng, S.; Lu, L.-H.; Hu, J.; Bao, W.-H.; Zeng, F.; Tang, Z.; Xu, X.; He, W.-M. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6, 7989.
47. Kruck, C.; Nazari, P.; Dee, C.; Richards, B. S.; Turshatov, A.; Seitz, M. *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 6959.
48. Karpacheva, M.; Malzner, F. J.; Wobill, C.; Büttner, A.; Constable, E. C.; Housecroft, C. E. *Dyes Pigments* **2018**, 156, 410.
49. Shimoda, T.; Morishima, T.; Kodama, K.; Hirose, T.; Polyansky, D. E.; Manbeck, G. F.; Muckerman, J. T.; Fujita, E. *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 5486.
50. Gavriil, E.-S.; Doukatas, A.; Karampelas, T.; Myriantopoulos, V.; Dimitrakis, S.; Mikros, E.; Marakos, P.; Tamvakopoulos, C.; Pouli, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 176, 393.
51. Yang, Y.; Yang, F.; Gong, Y.-J.; Chen, J.-L.; Goldfarb, D.; Su, X.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 2914.
52. Carlsson, A.-C. C.; Mehmeti, K.; Uhrbom, M.; Karim, A.; Bedin, M.; Puttreddy, R.; Kleinmaier, R.; Neverov, A. A.; Nekoueshahraki, B.; Gräfenstein, J.; Rissanen, K.; Erdélyi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9853.
53. Heintz, K.; Imhof, W.; Görls, H. *Monatsh. Chem.* **2017**, 148, 991.
54. Wan, Z.; Fang, Z.; Yang, Z.; Liu, C.; Gu, J.; Guo, K. *J. Chem. Res.* **2015**, 39, 209.
55. Gilbile, R.; Bhavani, R.; Vyas, R. *Orient. J. Chem.* **2017**, 33, 930.
56. Zhou, W.; Miura, T.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 5139.
57. Xu, J.; Wu, W.; Wu, J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5321.
58. Markham, J. P.; Wang, B.; Stevens, E. D.; Burris, S. C.; Deng, Y. *Chem.–Eur. J.* **2019**, 25, 6638.