

И. С. Ковалев^а, В. Л. Русинов^а, О. Н. Чупахин^{а,б,*}

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ПИРИДИЛЛИТИЯ С АЗИН-N-ОКСИДАМИ.
ПРОСТОЙ И УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2,2'-БИПИРИДИН-1-ОКСИДА
И 2,2':6',2'':6'',2'''-ТЕТРАПИРИДИН-1'-ОКСИДА**

При взаимодействии 2-пиридиллития с хинолин-1-оксидом и изохинолин-2-оксидом происходит нуклеофильное замещение водорода с образованием соответствующих пиридин-2-илхинолинов. При использовании пиридин-1-оксида, 2,2'-бипиридин-1-оксида или хиноксалин-N-оксида идет димеризация субстрата. Подобная димеризация, с хорошим выходом, наблюдается и при обработке азин-N-оксидов *трет*-бутиллитием, что может служить простым и удобным методом синтеза би- и тетрапиридинов.

Ключевые слова: азин-N-оксиды, лиганды, олигопиридины, димеризация, нуклеофильное замещение водорода.

Нуклеофильное ароматическое замещение водорода (S_N^H) является одной из прогрессивно развивающихся областей органического синтеза. Синтетический потенциал S_N^H реакций определяется фундаментальной способностью связей C–H в π -дефицитных аренах и гетаренах к разрыву и замене на связь C–X (где X = Csp^3 , Csp^2 , Csp , O, N, S, P и др.) под действием нуклеофилов самой различной природы. Нуклеофильная атака на незамещенный атом углерода позволяет избежать предварительного введения в ароматическое ядро, так называемых, "легкоуходящих" групп, таких как Hal, OR, SO_2R , NO_2 и т. п., что открывает новые возможности для прямого введения заместителей и дает определенные преимущества по сравнению с классическими реакциями $S_N^{ipso}Ar$ [1]. Особый интерес представляет образование наиболее важной в органическом синтезе связи C–C при взаимодействии π -дефицитных систем с литийорганическими соединениями. Эти процессы могут в некоторых случаях служить альтернативой катализируемых переходными металлами кросс-сочетаний (реакции Сузуки, Соногаширы, Хека и др.) [2, 3], требующих, как известно, наличия галогена в субстрате и использования катализаторов.

В настоящем сообщении приводятся данные об особенностях взаимодействия 2-литийпиридина с азиноксидами и об использовании этой реакции для синтеза олигопиридинов – перспективных лигандов, обладающих возможностью контролировать сборку спиральных супрамолекулярных систем [4–7].

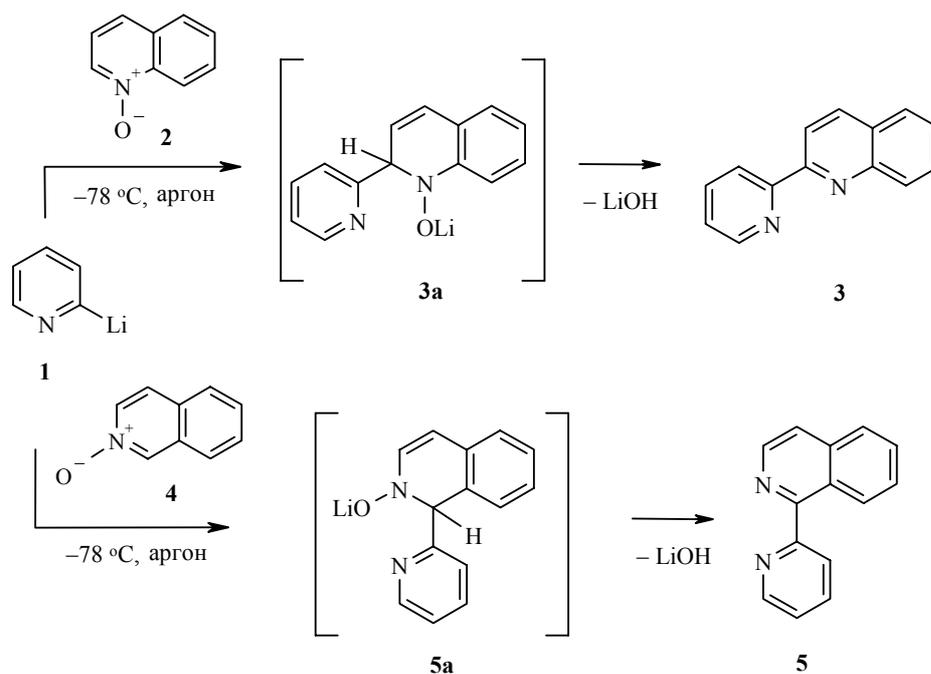
В качестве нуклеофила выбран 2-литийпиридин **1**, получаемый из 2-бромпиридина и *трет*-бутиллития в результате обменной реакции галогена на литий [8]. Описано взаимодействие 2-литийпиридина с различными электрофилами, но практически нет данных о реакции с азинами, в том числе и о реакциях нуклеофильного замещения водорода. Известно

лишь, что при взаимодействии 2-литийпиридина с 3-метилтио-1,2,4-триазином происходит образование аддукта, ароматизация которого под действием мягкого окислителя MnO_2 дает с выходом до 70% 3-метилтио-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин [9]. Продукт нуклеофильного замещения водорода зафиксирован в реакции 2-пиридиллития с 5-арил-1,2,4-триазин-4-оксидами в присутствии ацилирующего агента – хлористого ацила. Проведение этих реакций требует низких температур и тщательной изоляции от влаги, однако, все равно выходы остаются небольшими (10–20%) [10].

При взаимодействии 2-литийпиридина с 3,5-дихлор-4-толилпиримидином получен S_N^H продукт – 2-(пиридин-2-ил)-3,5-дихлор-4-толилпиримидин [11].

Мы установили, что при реакции 2-литийпиридина **1** с хинолин-1-оксидом (**2**) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ образуется 2-(пиридин-2-ил)хинолин (**3**). С учетом литературных данных о реакциях нуклеофильного замещения водорода в азин-N-оксидах [12] в качестве промежуточного соединения можно представить аддукт **3a**, который ароматизируется с элиминированием гидроксида лития, что ведет к соединению **3** (схема 1). Подобным образом с образованием 1-(пиридин-2-ил)изохинолина **5** реагируют 2-литийпиридин **1** и изохинолин-2-оксид **4**.

Схема 1

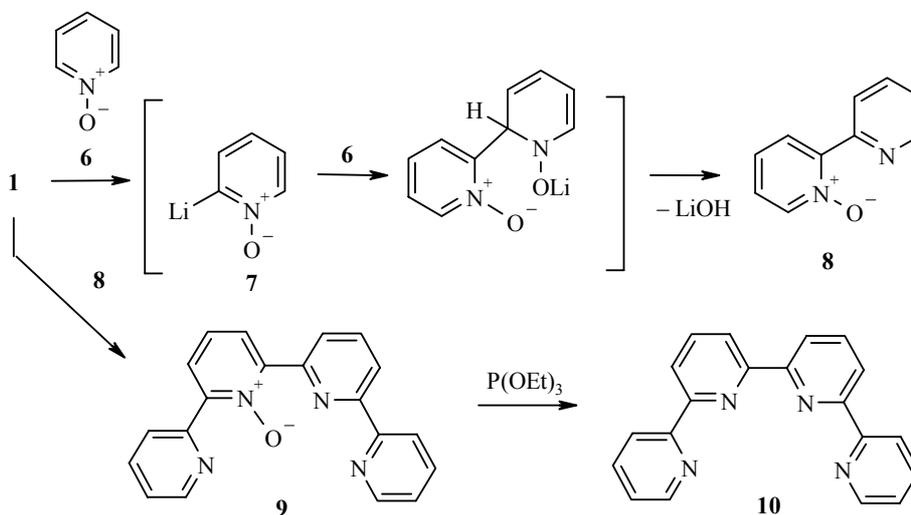


Структуры соединений **3** и **5** соответствуют данным элементного анализа и спектральным характеристикам.

При взаимодействии 2-пиридиллития **1** с пиридин-1-оксидом **6** в тех же условиях, неожиданно был получен 2,2'-бипиридин-1-оксид **8**, а не 2,2'-бипиридин, как следовало бы ожидать по аналогии реакции с хинолин-N-оксидами (схема 2). Окислительный путь ароматизации промежуточного аддукта не реализуется, судя по конечному продукту: в случае окисления кислородом воздуха был бы получен 2,2'-бипиридин-1,1'-диоксид, но в 224

реакционной массе он обнаружен не был. Наблюдая такое поведение аддукта, следует предположить его неустойчивость, а также способность к ароматизации даже в условиях процедуры Шленка.

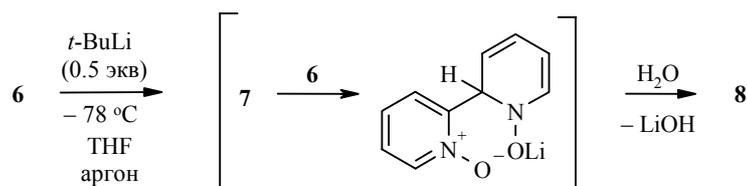
Схема 2



Подобным образом при взаимодействии соединения **1** с 2,2'-бипиридин-1-оксидом **8** образуется лишь один продукт – 2,2':6',2'':6'':2'''-тетрапиридин-1'-оксид **9**, ожидаемый терпиридин не был обнаружен даже в следовых количествах.

Образование соединений **8** и **9** можно объяснить, если предположить, что в ходе процесса происходит перелитирование 2-пиридиллития (**1**) с образованием 2-литийпиридин-1-оксида (**7**), который, выступая в качестве нуклеофила, реагирует со свободным пиридин-1-оксидом **6** (схема 2). В пользу этого говорят следующие факты: известна протекающая, правда с небольшим выходом, димеризация пиримидина [13], пиридина, хинолина и изохинолина [14] при попытке их литиирования ненуклеофильными литирующими агентами – супероснованиями. Наблюдалась также димеризация 2-пиридиллития под воздействием треххлористого фосфора [15]. Подтверждением предложенной схемы стало образование с хорошим выходом 2,2'-бипиридин-1-оксида **8** в результате обработки соединения **6** 0.5 экв. *трет*-бутиллития (схема 3). Выход соединения **8** составил при этом 67%. Реакция протекает очень быстро, даже при проведении литиирования при температуре ~ -100 °С. Нам не удалось "перехватить" литированный пиридин-1-оксид **7** с помощью различных электрофилов (триметилхлорсилан, бензальдегид), всегда выделялся лишь продукт димеризации **8**.

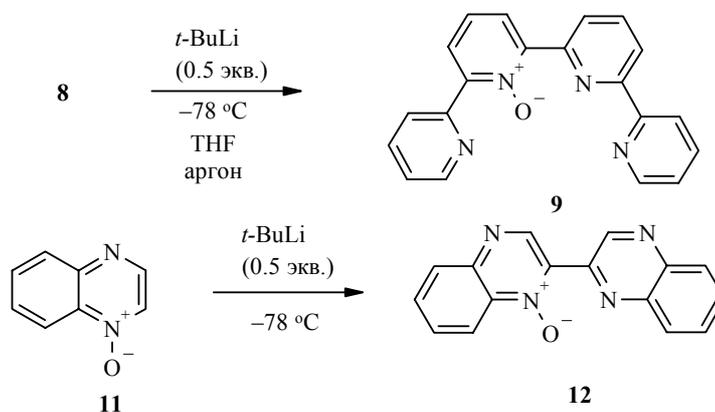
Схема 3



В этих условиях при действии 0.5 экв. *tert*-бутиллития на соединение **8** или хиноксалин-1-оксид (**11**) образуются 2,2':6',2'':6'',2''':6''',2''''-тетрапиридин-1'-оксид (**9**) и 2,2'-бисхиноксалин-1-оксид (**12**) соответственно (схема 4).

В масс-спектре соединения **9** присутствует пик молекулярного иона. В спектре ЯМР ^1H мультиплет при 7.5 м. д. можно отнести к резонансу протонов в положениях 4 и 4'''. Тетрапиридин-1'-оксид **9** количественно восстанавливается до 2,2':6',2'':6'',2''':6''',2''''-тетрапиридина **10** при обработке $\text{P}(\text{OEt})_3$ (схема 2).

Схема 4



Найденная реакция может служить простым и удобным методом синтеза би- и тетрапиридинов, позволяющим получать эти соединения с хорошим выходом без использования дорогостоящих катализаторов.

Особый интерес этот оригинальный метод представляет для синтеза 2,2':6',2'':6'',2''':6''',2''''-тетрапиридина **10**, главное преимущество комплексов металлов которого состоит в том, что они содержат планарный лиганд в тетраэдратном координационном состоянии, а это особенно важно для ионов с октаэдрической или планарно-квадратной геометрией. В случае тетраэдрической геометрии, обычно d^{10} конфигураций меди(I) и серебра(I), образуются биядерные двухспиральные комплексы, где тетрапиридин играет роль мостикового лиганда, спирально оборачиваясь вокруг металла благодаря вращению относительно связей C–C между пиридинами [4–6]. По предложенному методу соединение **10** получено нами с общим выходом 73%, что превосходит результаты получения по реакции аза-Дильса–Альдера между бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диеном и 1,2,4-триазином [16] (общий выход 67% и синтез требует многодневной выдержки на стадии получения 3,5-дизамещенного 1,2,4-триазина), по реакции кросс-сочетания Стилле [17] (выход 46%), а также данные

реакции кросс-сочетания 6-хлор-2,2'-бипиридина в присутствии никелевого катализатора $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и избытка Zn (выход 40–63%) [18].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (в DMSO-d_6 с добавлением CCl_4) записаны на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311A, ионизация потоком электронов, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образцов, температура ионизационной камеры 100–300 °С. Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Perkin-Elmer 2400-II. Температуры плавления не корректировались. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент этилацетат, проявление – УФ светом. Пиридин-1-оксид [19] и хиноксалин-1-оксид [20] были синтезированы по литературным методикам.

2-(Пиридин-2-ил)хинолин (3) и 1-(пиридин-2-ил)изохинолин (5) (общая методика). В 50 мл круглодонную колбу Шленка помещают раствор 487 мг (3.08 ммоль) 2-бромпиридина в 10 мл абсолютного эфира, колбу вакуумируют и заполняют аргоном, охлаждают до -78 °С и через мембрану шприцем вносят 1.5 М раствор *трет*-бутиллития в гексане (2.15 мл, 3.24 ммоль). Реакционную массу выдерживают 10–15 мин, раствор приобретает темный цвет, приливают шприцем раствор 3.08 ммоль соответствующего N-оксида азина в 10 мл абсолютного эфира. Реакционную массу выдерживают 30 мин и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1–2 ч), наблюдается выпадение кристаллов. Обрабатывают насыщенным раствором NH_4Cl , взятым в избытке, образуется двухфазная прозрачная система. Экстрагируют эфиром, экстракт упаривают в вакууме, смолообразный остаток растворяют в сухом ацетонитриле и смешивают с раствором навески ZnCl_2 (равной массе смолы) в сухом ацетонитриле, оставляют стоять на 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и растворяют в 50 мл концентрированного водного раствора аммиака. Экстрагируют хлористым метиленом, упаривают в вакууме. Кристаллизуют из соответствующего растворителя.

Соединение 3. Выход 489 мг (77%). Т. пл. 89 °С (из гексана); т. пл. 95 °С [21]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.45 (1H, м, Py); 7.60 (1H, м, Py); 7.76 (1H, м, Py); 7.95 (2H, м); 8.10 (1H, д, $^3J = 9$); 8.37 (1H, д, $^3J = 9$); 8.55–8.75 (3H, м). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 206 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: С 81.29; Н 4.64; N 13.56. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 81.53; Н 4.89; N 13.58.

1-(Пиридин-2-ил)изохинолин (5). Выход 406 мг (64%). Т. пл. 65–70 °С (из хлороформа); 72 °С [21]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.47 (1H, м, Py); 7.60 (1H, м, Py); 7.73 (1H, м, Py); 7.81 (1H, д, $^3J = 6$, H-4); 7.90–8.10 (3H, м); 8.57 (1H, д, $^3J = 6$, H-3); 8.70–8.80 (2H, м). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 206 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: С 81.25; Н 4.72; N 13.24. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 81.53; Н 4.89; N 13.58.

2,2'-Бипиридин-1-оксид (8). А. В 50 мл круглодонную колбу Шленка помещают раствор 0.79 г (5 ммоль) 2-бромпиридина в 5 мл абсолютного ТГФ, колбу вакуумируют, заполняют аргоном, охлаждают до -78 °С и через мембрану шприцем вносят 1.5 М раствор *трет*-бутиллития в гексане (3.5 мл, 5.25 ммоль). Реакционную массу выдерживают при этой температуре 10–15 мин, раствор приобретает темный цвет. К раствору приливают шприцем раствор 0.475 г (5 ммоль) N-оксида пиридина в 20 мл абсолютного ТГФ. Реакционную массу выдерживают при этой температуре 30 мин и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1–2 ч). Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают дистиллированной водой, экстрагируют этилацетатом и сушат безводным Na_2SO_4 . Экстракт упаривают в вакууме. Остаток

кристаллизуют из *n*-бутанола. Выход 267 мг (62%). Т. пл. 60 °С; т. пл. 58.5–59.5 °С [23].

Б. В 100 мл круглодонную колбу Шленка помещают раствор 1.58 г (10 ммоль) N-оксида пиридина в 50 мл абсолютного ТГФ, колбу вакуумируют и наполняют аргоном, охлаждают до –78 °С и через мембрану шприцем вносят 1.5 М раствор *трет*-бутиллития в гексане (3.7 мл, 5.5 ммоль). Реакционную массу выдерживают 30 мин и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1–2 ч). Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают дистиллированной водой, полученную суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают дистиллированной водой, сушат на воздухе. Кристаллизуют из *n*-бутанола. Выход 576 мг (67%). Т. пл. 60 °С.

2,2':6',2'':6'',2'''-Тетрапиридин-1'-оксид (9) и 2,2'-бисхиноксалинил-1-оксид (12) (общая методика). В 100 мл круглодонную колбу Шленка помещают раствор 10 ммоль моно-N-оксида соответствующего азина в 50 мл абсолютного ТГФ, колбу вакуумируют и наполняют аргоном, охлаждают до –78 °С и через мембрану шприцем вносят 1.5 М раствор *трет*-бутиллития в гексане (3.7 мл, 5.5 ммоль). Реакционную массу выдерживают при этой температуре 30 мин и оставляют нагреваться до комнатной температуры (1–2 ч). Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток обрабатывают дистиллированной водой, полученную суспензию фильтруют, осадок промывают дистиллированной водой и сушат на воздухе. Кристаллизуют из *n*-бутанола.

Соединение 9. Выход 1.20 г (74%). Т. пл. 204 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.5 (2H, м); 7.6 (1H, м); 7.9–8.0 (2H, м); 8.0–8.1 (2H, м); 8.3 (1H, м); 8.5 (2H, м); 8.6 (2H, м); 8.7 (2H, м). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 73.56; H 4.16; N 17.36. C₂₀H₁₄N₄O. Вычислено, %: C 73.61; H 4.32; N 17.17.

Соединение 12. Выход 0.89 г (59%). Т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.90–8.10 (4H, м); 8.20–8.35 (3H, м); 8.64 (1H, м); 9.50 (1H, с); 10.00 (1H, с). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 69.84; H 3.65; N 19.86. C₁₆H₁₀N₄O. Вычислено, %: C 70.06; H 3.67; N 20.43.

2,2':6',2'':6'',2'''-Тетрапиридин (10). В 10 мл круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 978 мг (3 ммоль) соединения 9 и 1.5 мл (9 ммоль) триэтилфосфита. Смесь кипятят с обратным холодильником до тех пор, пока на ТСХ не будет фиксироваться присутствие исходного N-оксида тетрапиридина. Смесь упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизуют из этанола. Выход 911 мг (98%). Т. пл. 210–212 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.8–8.6 (6H, м); 8.5 (2H, м); 8.1 (2H, м); 7.9 (2H, м); 7.4 (2H, м). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 310 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 76.63; H 4.55; N 17.82. C₂₀H₁₄N₄. Вычислено, %: C 77.40; H 4.55; N 18.05.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 06-03-32764) и гранта "Ведущие научные школы" (проект НШ-3758.2008.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Acad. Press, San Diego (Calif.), 1994, 367 p.
2. *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. (Topics in Current Chemistry)*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, **219**, p. 247.
3. S. Schroter, Ch. Stock, T. Bach, *Tetrahedron*, **61**, 2245 (2005).
4. E. C. Constable, *Tetrahedron*, **48**, 10013 (1992).
5. E. C. Constable, *Prog. Inorg. Chem.*, **42**, 67 (1994).
6. K. T. Potts, K. M. Keshavarz, F. S. Tham, H. D. Abruña, C. R. Arana, *Inorg.*

- Chem.*, **32**, 4422 (1993).
7. V. Balzani, S. Campagna, G. Denti, A. Juris, S. Serroni, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 26 (1998).
 8. H. Gilman, W. A. Gregory, S. M. Spatz, *J. Org. Chem.*, **16**, 1788 (1951).
 9. F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synthesis*, 2893 (2004).
 10. V. Charushin, V. Rusinov, O. Chupakhin *1,2,4-Triazines and Benzo Derivatives*, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, 2008, vol. 9, p. 96.
 11. H. Morimoto, H. Shimadzu, T. Hosaka, Y. Kawase, K. Yasuda, K. Kikkawa, R. Yamauchi-Kohno, K. Yamada, *Bioorg., Med. Chem. Lett.*, **12**, 81 (2001).
 12. V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Pure Appl. Chem.*, **76**, 1621 (2004).
 13. N. Plé, M. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **60**, 3781 (1995).
 14. A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2373 (1974).
 15. Y. Uchida, N. Echikawa, *Heteroatom Chem.*, **5**, 409 (1994).
 16. G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6687 (1998).
 17. D. J. Cárdenas, J.-P. Sauvage, *Synlett*, 916 (1996).
 18. D. Belli Dell' Amico, F. Calderazzo, M. Curiardi. U. Labella, F. Marchetti, *Inorg. Chem.*, **43**, 5459 (2004).
 19. H. Yamanaka, T. Sakamoto, S. Niitsuma, *Heterocycles*, **31**, 923 (1990).
 20. J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.*, 2816 (1953).
 21. R. Martinez, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron*, **62**, 8988 (2006).
 22. H. Irving, A. Hampton, *J. Chem. Soc.*, 430 (1955).
 23. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, Ю. В. Курбатов, *Синтезы органических препаратов пиридинового ряда*, Фан, Ташкент, 1974, с. 32.

^aУральский государственный
технический университет – УПИ,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: rusinov@mail.ustu.ru

Поступило 12.12.2008

^bИнститут органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru