

# Успехи в синтезе 4-арил- и 4-гетарилпиридинов

С.П.Громов, М.В.Фомина

Центр фотохимии Российской академии наук  
119421 Москва, ул. Новаторов, 7а, факс (495)936–1255

Рассмотрены и обобщены данные по развиваемым в последние годы методам синтеза пиридинов, содержащих в положении 4 арилный или гетарильный заместитель. Приведены примеры практического использования производных 4-(гет)арилпиридинов.

Библиография — 166 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	1129
II. Методы синтеза, включающие формирование пиридинового цикла	1130
III. Арилирование пиридина и его производных	1140
IV. Формирование гетероароматического заместителя в положении 4 пиридинового цикла	1147
V. Заключение	1150

## I. Введение

4-Арил- и 4-гетарилпиридины обладают разнообразными ценными практическими свойствами. Этот класс производных пиридина используют при получении цианиновых красителей,<sup>1</sup> жидкокристаллических материалов, координационных соединений,<sup>2–17</sup> органических люминофоров,<sup>18</sup> лазерных красителей, а также в качестве исходных соединений и компонентов при производстве светоизлучающих полимеров.<sup>19–25</sup> Кроме того, производные 4-(гет)арилпиридинов — перспективные биологически активные вещества. Например, они проявляют высокую активность в отношении отдельных типов нервных клеток, в частности дофаминергических нейронов;<sup>26,27</sup> способны модулировать функционирование митохондриальной дыхательной цепи,<sup>28</sup> влияя на проницаемость транспортной системы, прежде всего на временно-проницаемые митохондриальные поры.<sup>29</sup> Таким образом, эти соединения могут быть использованы при лечении различных нейродегенеративных заболеваний.<sup>30</sup> Среди

производных 4-(гет)арилпиридинов обнаружены также соединения с седативным и анальгетическим,<sup>31–33</sup> противомикробным,<sup>34</sup> антибластомным и гипогликемическим действием,<sup>35–37</sup> а 4,4'-бипиридилы обладают ярко выраженной гербицидной активностью.<sup>38–40</sup>

На сегодняшний день 4-(гет)арилзамещенные пиридины остаются менее доступными соединениями по сравнению с 2-(гет)арилпиридинами. Разработанные методы синтеза позволяют получать 4-арилпиридины в результате «построения» пиридинового кольца, с помощью свободнорадикального арилирования, региоселективного присоединения реактивов Гриньяра или литийорганических соединений к пиридиновому циклу, а также реакциями кросс-сочетания. В качестве основного подхода к синтезу 4-арилпроизводных 2,2'-бипиридилов используют различные варианты реакции Михаэля.<sup>19,41,42</sup> Однако во многих случаях перечисленные методы кроме довольно высокой стоимости отличаются токсичностью или труднодоступностью исходных реагентов.

Опубликовано несколько обзоров<sup>19,41,42</sup> и статей,<sup>43,44</sup> которые посвящены синтезу 2,4,6-триарилпиридинов и олигопиридинов. Современные данные по методам синтеза пиридинов и их производных представлены в таких изданиях, как «*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*»,<sup>45</sup> «*Handbook of Heterocyclic Chemistry*»,<sup>46</sup> однако сведения о способах получения 4-(гет)арилпиридинов в этих работах ограничиваются отдельными примерами. Таким образом, на сегодняшний день не существует исчерпывающего обзора по методам синтеза 4-(гет)арилпиридинов, более того, разработка новых методов все еще остается актуальной проблемой.

В настоящем обзоре рассмотрены методы получения производных пиридина, содержащих арилный или гетарильный заместитель в положении 4. Мы исключили из рассмотрения 4-арилпиридоны и их тиааналоги, а также аннелированные по пиридиновому циклу производные. За рамками обзора остались также высокомолекулярные соединения, содержащие фрагменты 4-арилпиридинов. Нами были

**С.П.Громов.** Член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, заведующий лабораторией синтеза и супрамолекулярной химии фотоактивных соединений Центра фотохимии РАН. Телефон: (495)935–0116, e-mail: gromov@photonics.ru

Область научных интересов: органический синтез, гетероциклические соединения, краун-соединения, химия красителей, супрамолекулярная химия, нанотехнология.

**М.В.Фомина.** Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (495)936–3850, e-mail: fomina@photonics.ru

Область научных интересов: органический синтез, гетероциклические соединения, супрамолекулярная химия.

Дата поступления 6 февраля 2008 г.

систематизированы данные по методам синтеза 4-арил- и 4-гетарилпиридинов, опубликованные в основном за последние 10 лет.

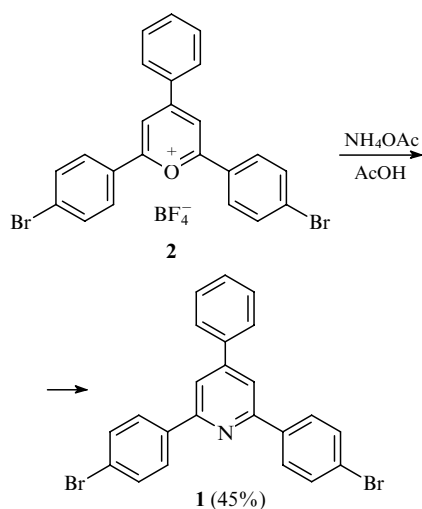
## II. Методы синтеза, включающие формирование пиридинового цикла

Существуют различные методы формирования пиридинового цикла, отличающиеся типом используемой реакции. Основные из них — трансформация пирилиевого цикла, конденсация карбонильных соединений с аммиаком, дегидрирование дигидро- и тетрагидропиридинов.

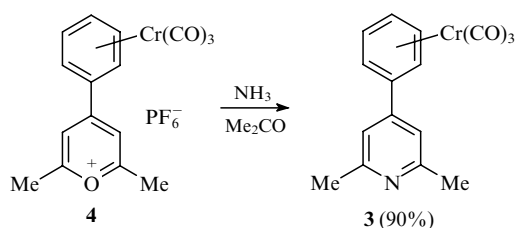
### 1. Рециклизация солей пирилия

Соли пирилия при взаимодействии с аммиаком или его производными довольно легко превращаются в производные пиридина.<sup>47–49</sup> Обычно в качестве реагента используют водный (спиртовой) раствор аммиака либо ацетат аммония в ледяной уксусной кислоте. Данный метод удобен для синтеза 2,4,6-тризамещенных пиридинов и редко применяется для синтеза других производных из-за труднодоступности исходных соединений.

Например, этот подход был применен в синтезе 2,4,6-триарилпиридина **1**, который используется для получения светоизлучающих полимеров и светодиодов на их основе.<sup>20</sup> Превращение происходит при нагревании соли пирилия **2** с ацетатом аммония в уксусной кислоте.

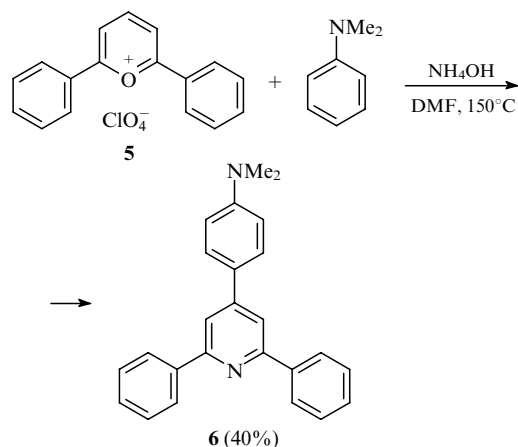


Способность пирилиевого цикла под действием аммиака претерпевать трансформацию в пиридиновый была использована для получения металлокомплекса **3** из соли **4**.<sup>50</sup>

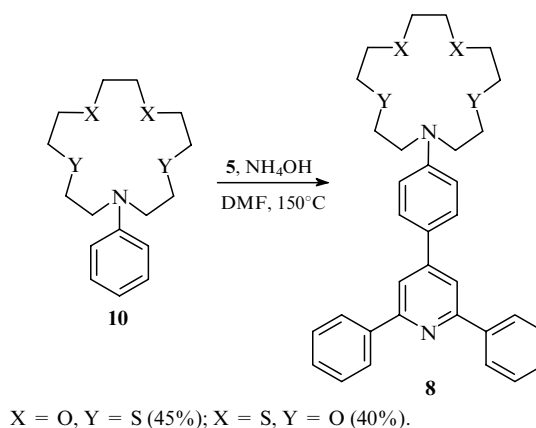
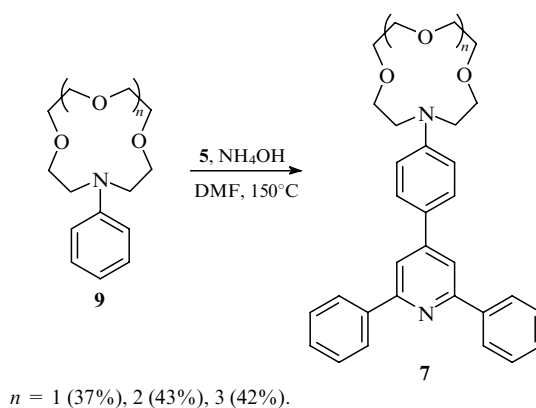


Нагреванием перхлората 2,6-дифенилпирилия (**5**) с *N,N*-диметиланилином в водном растворе аммиака синтезирован 4-(4-диметиламинофенил)-2,6-дифенилпиридин (**6**). Замена атома кислорода на атом азота с образованием пиридинового цикла в этом случае сопровождается реакцией гетари-

лирования производного бензола, содержащего донорную группу.



Краунсодержащие триарилпиридины **7**, **8**, предложенные в качестве флуоресцентных хемосенсоров, получены в аналогичных условиях из фенилазакраун-эфиров **9**, **10**. В соединениях **7**, **8** присутствуют два центра комплексообразования — монодентатный остаток 2,6-дифенилпиридина и краун-эфирный макроцикл. Координация молекулы красителя по пиридиновому атому азота или по краун-эфирному фрагменту вызывает различный спектральный отклик хромофора.<sup>51</sup>



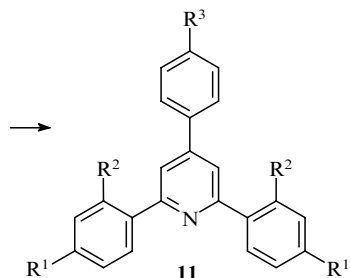
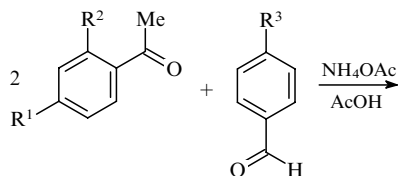
### 2. Реакции присоединения

#### а. Конденсация альдегидов и кетонов с аммиаком или его производными

В основе данного подхода лежит конденсация ароматических карбонильных соединений — двух молекул кетона и одной

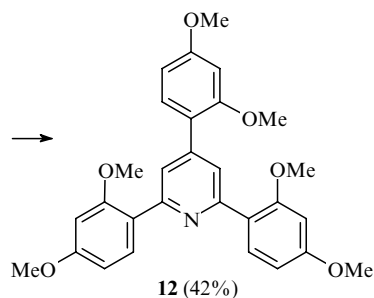
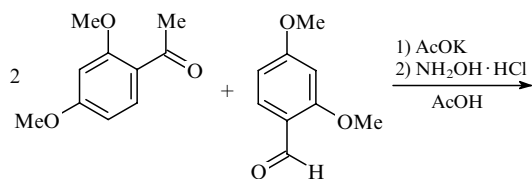
молекулы альдегида — под действием аммиака или его производных. Первоначально в результате циклизации получают дигидропиридины, которые окисляются до соответствующих пиридинов халконом, также образующимся в ходе реакции.

С использованием этого метода синтезированы 2,4,6-триарилпиридины **11**, которые применяются в качестве сенсibiliзирующих красителей в цветной фотографии<sup>52,53</sup> и в качестве исходных соединений в синтезе гетероциклических полимеров.<sup>54</sup>



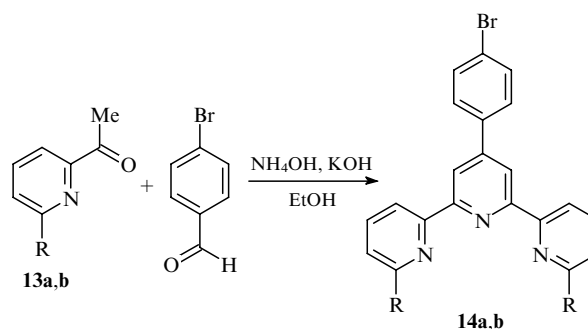
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
MeO	H	MeO	30
AcNH	O <sub>2</sub> N	H	40
AcNH	O <sub>2</sub> N	F <sub>3</sub> C	52

Сенсibiliзирующий краситель **12**, принадлежащий семейству 2,4,6-триарилпиридинов, был получен аналогичным способом, но вместо ацетата аммония использовали гидрохлорид гидроксилamina или несимметричный диметилгидразин.<sup>52,53</sup> В этом случае в качестве интермедиата образуется *N*-гидроксидигидропиридин, которые подвергаются реакции элиминирования и ароматизации без добавления специального окисляющего агента.



Еще один пример реакции данного типа — конденсация 4-бромбензальдегида и 2-ацетилпиридинов **13a,b** под дей-

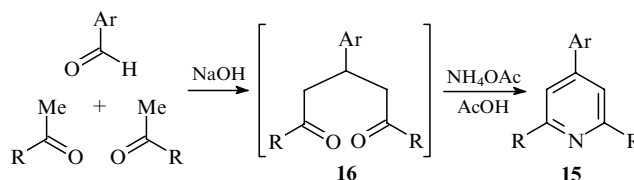
ствием основания при кипячении в этаноле, в результате которой образуются терпиридины **14a,b**.<sup>55</sup>



R = H (**a**, 64%), Br (**b**, 72%).

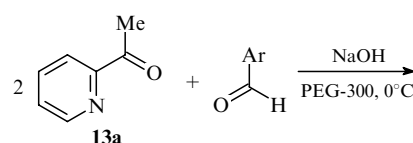
## 6. Конденсация 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком

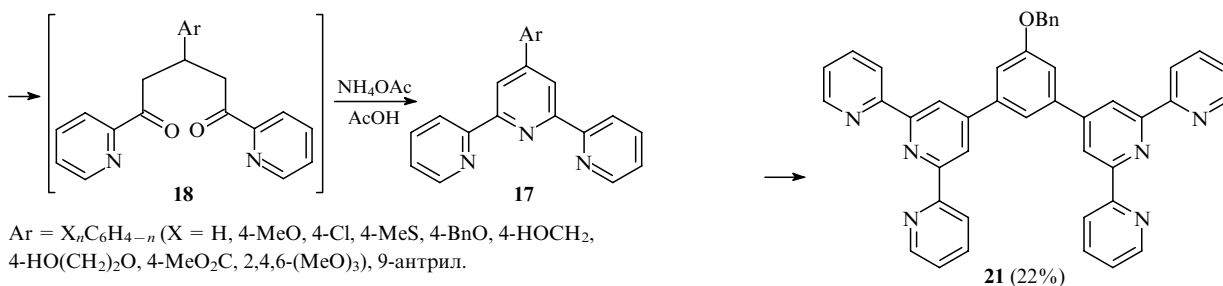
Конденсацию альдегидов и кетонов в пиридины (см. раздел П.2.а) в некоторых случаях проводят в две стадии. На первой стадии конденсацией альдегида с 2 экв. кетона под действием основания получают 1,5-дикарбонильное соединение, которое затем вводят в реакцию с аммиаком или его солями. При взаимодействии 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком происходит отщепление двух молекул воды с образованием 1,4-дигидропиридинов, окисляющихся в соответствующие пиридины. Довольно часто этот синтез проводят без выделения промежуточного 1,5-дикарбонильного соединения. Так, производные 4-арилпиридина **15** были получены конденсацией метилкетона и альдегида, взятых в молярном соотношении 2:1, под действием гидроксида натрия в отсутствие растворителя. Промежуточный 1,5-дикетон **16** без выделения обрабатывали ацетатом аммония в уксусной кислоте.<sup>56</sup>



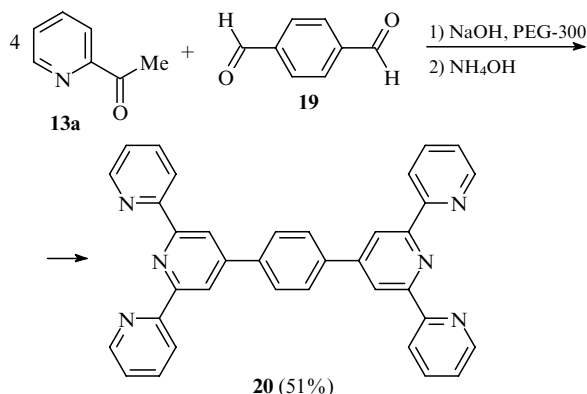
R = 4-пиридил (4-Py), Ar = 4-Bu<sup>+</sup>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (76%);  
R = 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = Ph (85%).

Терпиридины **17** синтезировали конденсацией ароматических альдегидов с 2 экв. 2-ацетилпиридина (**13a**) под действием основания в полиэтиленгликоле (PEG-300) при 0°C. Реакцию также проводили без выделения промежуточного 1,5-дикетона **18**. После того как образовался 1,5-дикетон **18**, реакционную смесь обрабатывали концентрированным водным раствором аммиака.<sup>57</sup> Выходы соединений **17** составляли 13–63%. Этот подход отвечает принципам, положенным в основу «зеленой химии»: промежуточные продукты не выделяют, а растворитель — полиэтиленгликоль — может быть регенерирован и использован повторно.

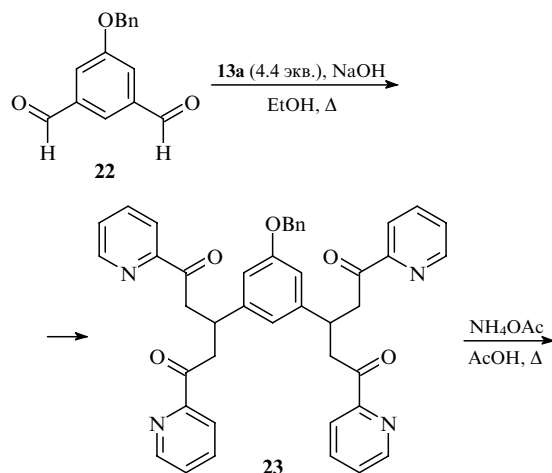




По этой же методике из терефталевого альдегида (**19**) и 2-ацетилпиридина (**13a**), взятого в 4-кратном избытке, получен 1,4-бис(терпиридино)бензол (**20**).<sup>57</sup>



При синтезе бис(терпиридина) **21** из диальдегида **22** и 4.4 экв. 2-ацетилпиридина (**13a**) под действием гидроксида натрия в этаноле при нагревании первоначально образуется тетракетон **23**.<sup>58</sup> Последний при обработке ацетатом аммония в уксусной кислоте циклизуется в бис(терпиридин) **21**.



### в. Синтезы с использованием реакции Михаэля

В основе одного из наиболее распространенных подходов к синтезу 4-арилпиридинов лежит реакция присоединения нуклеофила к активированной двойной связи (реакция Михаэля).

С использованием этого метода был осуществлен твердофазный синтез производного 4,6-диарилпиридин-3-карбонитрила **24** (схема 1).<sup>59</sup> При его получении в качестве исходного соединения применяли иммобилизованный альдегид **25**, который образуется в результате ацилирования аминогруппы модифицированного полистирола 4-формилбензойной кислотой. Реакцию проводят в *N,N*-диметилацетамиде (DMA) в присутствии *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (DIC) и 1-гидроксибензотриазола (HOBT) при комнатной температуре. В результате конденсации из альдегида **25** и ацетофенона под действием основания получается халкон **26**. Последний по реакции Михаэля присоединяет нитрил 3-аминокрононовой кислоты (**27**), образующийся *in situ* из ацетонитрила под действием *tert*-бутилата калия. Эту стадию проводят при комнатной температуре в условиях ультразвукового облучения (УЗ). После обработки иммобилизованного пиридина **28** трифторуксусной кислотой (TFA) выделяют 4,6-диарилпиридин **24**.

С помощью аналогичного твердофазного синтеза был получен большой ряд 4,6-диарилпиридинов **29**, которые могут представлять интерес в качестве флуоресцентных красителей для биологических исследований. Соединения **29** образуются при взаимодействии халкона (**30**), иммобилизованного на целлюлозе (бумага для хроматографии), с нитрилом 3-аминокрононовой кислоты (**27**).

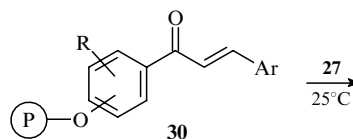
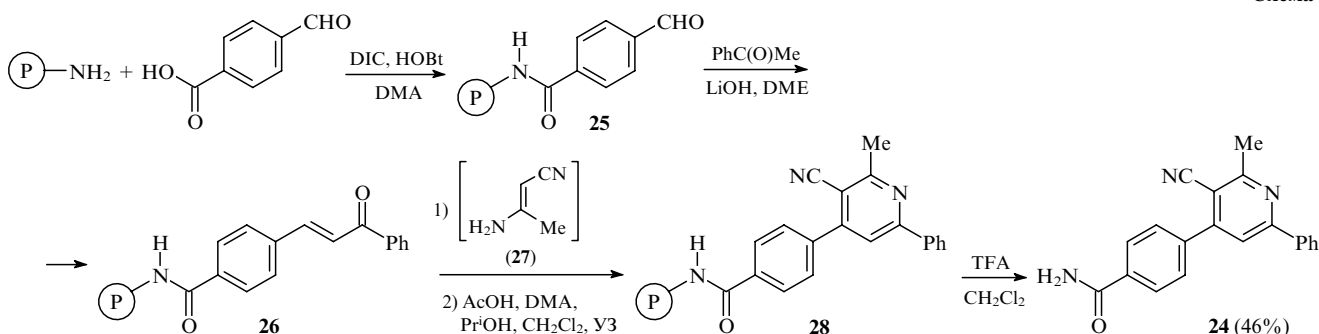
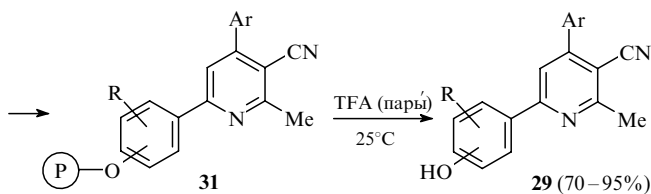


Схема 1



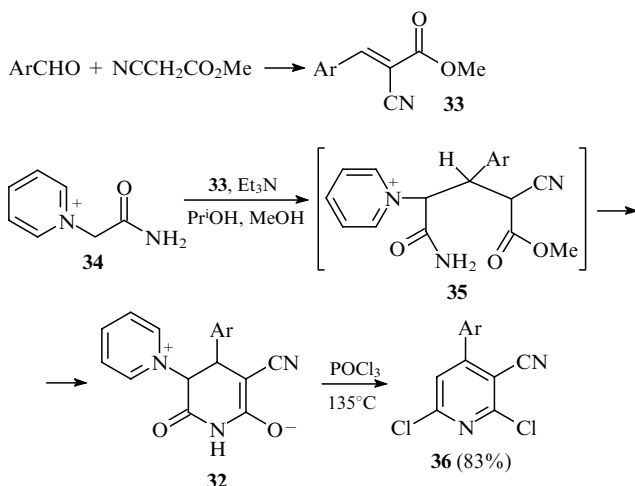
(P) — полимерный носитель, DME — 1,2-диметоксиэтан.



Ar = X<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4-n</sub> (X = H, 2-F, 4-F, 4-Br, 4-MeO, 3-MeO, 4-Me<sub>2</sub>N, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>); R = 4-HO, 3-MeO, 4-MeO, 3-HO, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>.

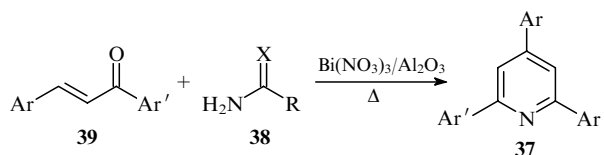
На первой стадии халкон **30** легко превращается в 4,6-диарилпиридин-3-карбонитрил **31** в результате присоединения нитрила **27**. На заключительном этапе продукт **29** отделяют от подложки, действуя парами трифторуксусной кислоты.<sup>60</sup>

В работе<sup>61</sup> описан метод построения пиридинового цикла, основанный на синтезе внутренней соли пиридиния **32**. Реакцию проводят без выделения промежуточных продуктов. При конденсации ароматического альдегида ArCHO (Ar = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) и метилиацетата образуется непредельный эфир **33**, взаимодействие которого с солью пиридиния **34** по реакции Михаэля приводит к образованию аддукта **35**, циклизующегося во внутреннюю соль **32**. 4-Арилпиридины **36** получают обработкой солей **32** оксихлоридом фосфора (V).



Ar = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

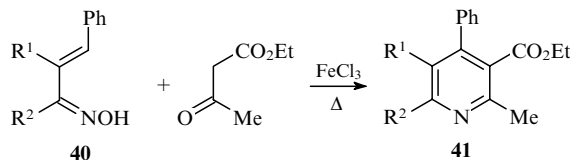
2,4,6-Триарилпиридины **37** были синтезированы твердофазной реакцией (тио)амидов **38** с халконами **39**, предварительно полученными из соответствующих производных бенальдегида и ацетофенона.<sup>62</sup> Конденсацию халконов **39** и (тио)амидов **38**, взятых в соотношении 2 : 1, проводили при нагревании в отсутствие растворителя, а в качестве твердой фазы и одновременно катализатора использовали нитрат висмута(III), адсорбированный на поверхности Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. После проведения реакции катализатор может быть регенерирован и введен в реакцию повторно. Выходы продуктов составляют 50–82%.



Ar = Y<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4-n</sub> (Y = H, 4-Me, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 4-HO, 3,4-(CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>); Ar' = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = Me, Ph, H<sub>2</sub>N, NH<sub>2</sub>NH, NH<sub>2</sub>C(O)NH; X = O, S.

Авторы предполагают, что реакция протекает по механизму, представленному на схеме 2.

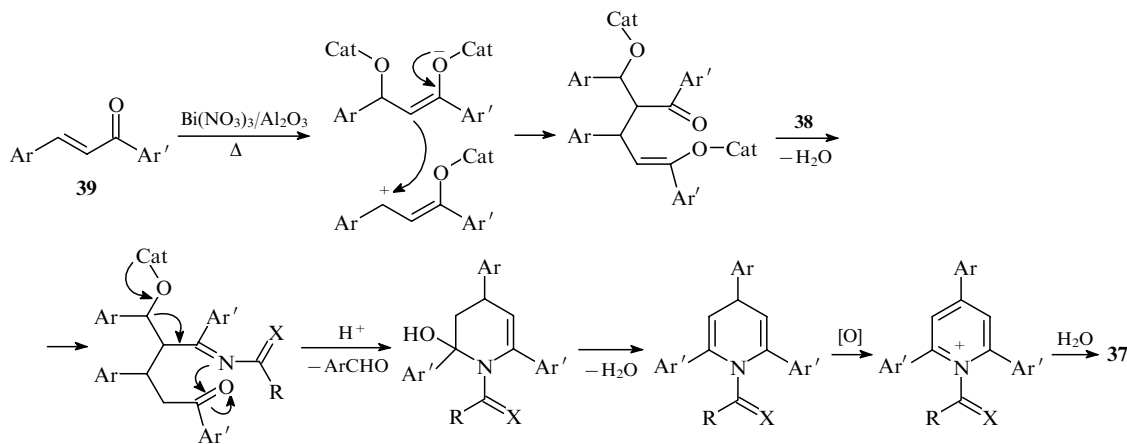
Еще один способ получения 4-арилпиридинов основан на взаимодействии α,β-ненасыщенных оксимов и β-дикарбонильных соединений в присутствии хлорида железа(III). Как правило, катализатором в реакции Михаэля является основание, однако использование хлорида железа(III) в этом случае оказывается гораздо более эффективным, поскольку позволяет проводить процесс в мягких условиях.<sup>63,64</sup> Так, взаимодействием оксимов **40** с ацетоуксусным эфиром в присутствии хлорида железа(III) получены производные этилового эфира 4-фенилникотиновой кислоты (**41**).



R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph (41%), Me (81%); R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph (45%).

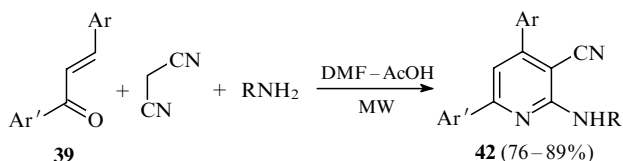
Реакция халкона **39**, малонитрила и первичного амина в смеси диметилформамида и уксусной кислоты (соотношение 1:4) под воздействием микроволнового излучения

Схема 2



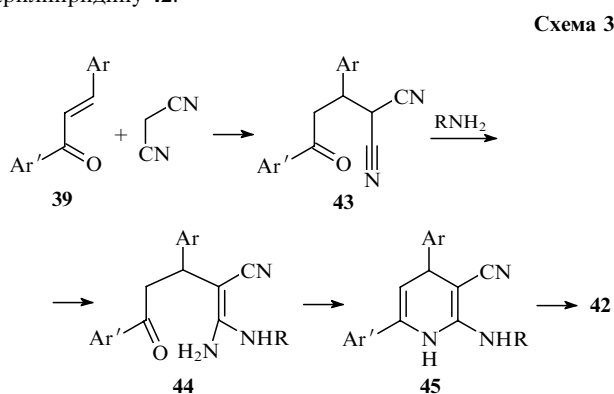
Cat — поверхность катализатора.

(100–200 Вт) приводит к 2-амино-4,6-диарилпиридин-3-карбонитрилам **42**.<sup>65</sup>



Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-тиенил; Ar' = 2-Py, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R = n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (S)-PhMeCH, (R)-PhMeCH; MW — микроволновое излучение.

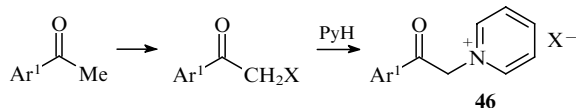
Оказалось, что для образования пиридинов **42** существенное значение имеет основность реакционной среды. (В отсутствие кислоты амины выступают в качестве оснований, катализируя побочный процесс — конденсацию малонитрила с аддуктом **43** по Кнёвенагелю.) Авторы предложили следующий механизм реакции (схема 3): на первой стадии происходит присоединение нуклеофильного β-углеродного атома малонитрила к халкону **39** (по типу реакции Михаэля), затем к образовавшемуся аддукту **43** присоединяется первичный амин, который выступает в качестве нуклеофила. Циклизация промежуточного соединения **44** и последующая ароматизация дигидропиридина **45** приводят к 4-арилпиридину **42**.



### г. Метод Крёнке

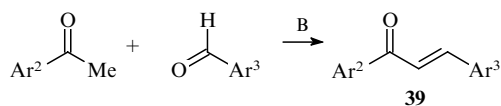
Другой подход к синтезу 4-арил- и 4-гетарилпиридинов основан на использовании реакции присоединения активной метиленовой группы соли *N*-ацилметилпиридиния по двойной связи халкона и включает несколько стадий (метод Крёнке<sup>41</sup>).<sup>66–68</sup>

Соль пиридиния **46** (соль Крёнке) получают, галогенируя метилкетон по α-положению и обрабатывая образовавшееся бромпроизводное пиридином.



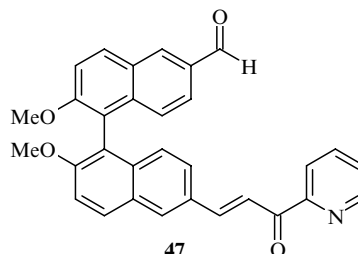
X = Br, I.

Халкон **39** синтезируют с помощью альдольно-котоновой конденсации другого метилкетона и ароматического альдегида в присутствии основания (гидроксида натрия или калия, метилата натрия, *трет*-бутилата натрия, карбоната калия, гидрокарбоната калия).

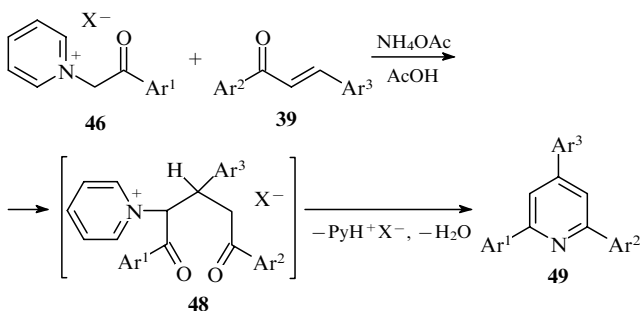


B — основание.

Отметим, что кроме замещенных бензальдегидов в эту реакцию вводили и бинафталальдегид **47**.



На последней стадии осуществляют реакцию Михаэля между солью Крёнке **46** и непредельным кетоном **39**. Образовавшийся *in situ* в результате этой реакции 1,5-дикетон **48** под действием ацетата аммония в ледяной уксусной кислоте (иногда используют метанол или воду) циклизуется в пиридин **49**.



X = Br, I.

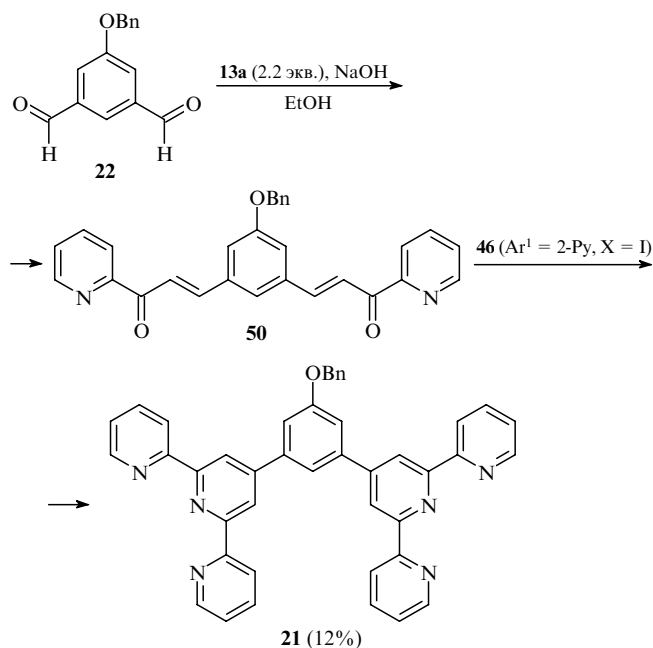
Этим методом был получен ряд триарил- и терпиридинов **49** (табл. 1).

Таблица 1. 4-(Гет)арилпиридины **49**, синтезированные с использованием метода Крёнке.

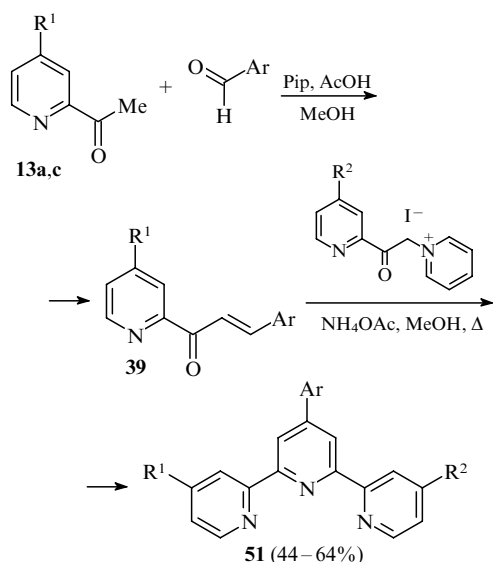
Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>3</sup>	Выход, %	Ссылки
Ph	Ph	HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	66
		MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	—	66
2-Py	2-Py	См. <sup>a</sup>	42	67
	2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	68
4-Me-2-Py	2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	68
	4-Me-2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	33	68
4-MeO <sub>2</sub> C-2-Py	2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37	68
	4-Me-2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39	68
	4-MeO <sub>2</sub> C-2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51	68
	4-NC-2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	38	68
4-NC-2-Py	2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58	68
	4-Me-2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41	68
	4-NC-2-Py	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	68

<sup>a</sup> Использован альдегид **47**.

Если в конденсацию диальдегида **22** ввести 2.2 экв. 2-ацетилпиридина (**13a**) (вместо 4.4 экв., как было описано выше), то под действием основания образуется диенон **50**. Последний без дополнительной очистки вводят в реакцию с солью Крёнке **46** ( $\text{Ar}^1 = 2\text{-Py}$ ,  $\text{X} = \text{I}$ ), приводящей к бис(терпиридину) **21**.<sup>58</sup> Однако применение метода Крёнке для получения этого соединения оказалось менее эффективным (выход продукта 12%), чем применение методики, описанной в разделе II.2.6 (выход 22%).



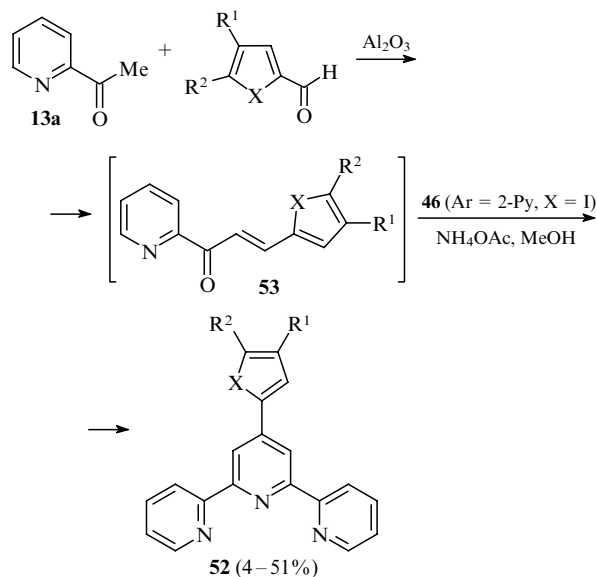
Непредельные кетоны **39**, полученные конденсацией 2-ацетилпиридина (**13a**) или его 4-метоксикарбонилпроизводного **13c** с ароматическими альдегидами под действием ацетата пиперидиния, при взаимодействии с солью Крёнке в присутствии ацетата аммония образуют терпиридины **51**.<sup>69</sup>



$\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{MeO}_2\text{C}$ ;  
Pip — пиперидин.

Терпиридины **51** были использованы в качестве лигандов для получения люминесцентных комплексов рутения.<sup>69</sup>

С использованием метода Крёнке были также синтезированы гетарилзамещенные терпиридины **52**. Исходные непредельные кетоны **53** получали с помощью альдо-кетоновой конденсации 2-ацетилпиридина (**13a**) с гетаренами, содержащими альдегидную группу в  $\alpha$ -положении, в отсутствие растворителя. В качестве катализатора применяли гидроксид натрия, гидроксид бария или оксид алюминия. Наилучшие выходы соединений **53** наблюдали в случае оксида алюминия,<sup>70</sup> который является наиболее слабым основанием и, по-видимому, предотвращает побочное образование дикетона. На второй стадии в качестве источника атома азота для формирования пиридинового цикла использовали ацетат аммония.



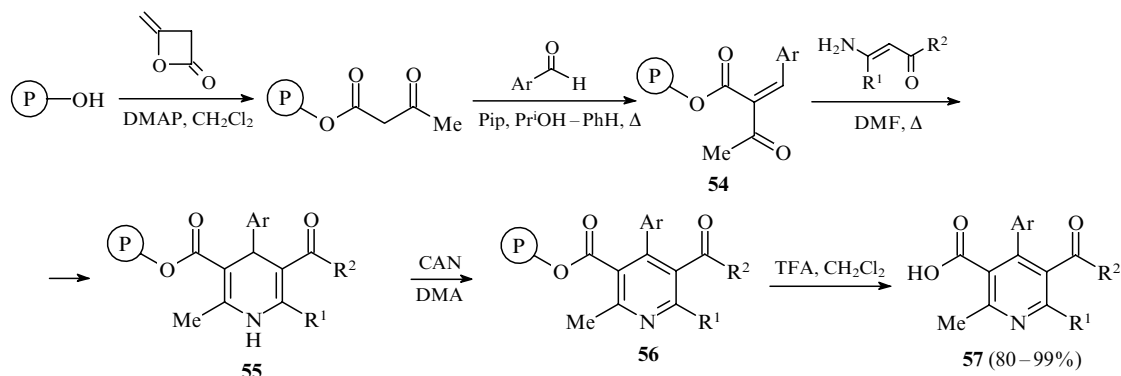
$\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$ ;  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Br}, \text{O}_2\text{N}, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ .

#### д. Другие реакции конденсации

Большая группа методов получения 4-арилпиридинов основана на образовании целевого продукта в ходе одной или нескольких реакций конденсации, катализируемых, как правило, основаниями.

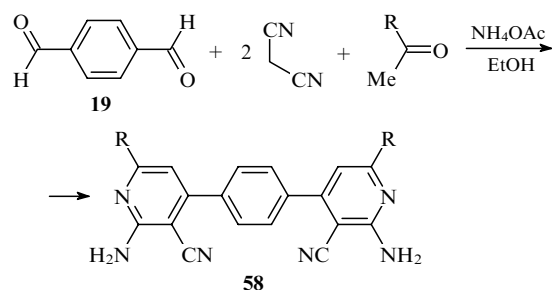
Разработан метод твердофазного синтеза 4-арилпиридинов, основанный на конденсации Кнёвенагеля–Ганча.<sup>71,72</sup> Имобилизованные  $\beta$ -кетозфиры<sup>71</sup> ( $\beta$ -кетоамиды или  $\beta$ -дикетоны<sup>72</sup>) получают обработкой полимера дикетеном<sup>71</sup> (бутилацетоацетатом или ацетоацетатом лития<sup>72</sup>). В качестве катализатора используют 4-диметиламинопиридин (DMAP). При конденсации  $\beta$ -кетозфира с альдегидом под действием основания получается аддукт **54**, который реагирует с енамином, образуя 1,4-дигидропиридин **55** (схема 4). Окисление последнего гексанитратоцерратом(IV) аммония (CAN) приводит к пиридину **56**. В результате выполнения этой последовательности реакций с использованием различных альдегидов и енаминов был получен большой ряд 4-арилпиридинов **57**. После завершения синтеза полимерный носитель обрабатывают трифторуксусной кислотой, регенерируя активную группу полимерной подложки, и смывают растворителем образовавшиеся целевые соединения.

Реакцией терефталевого альдегида (**19**), двух эквивалентов малонитрила и ацетилгетаренов в присутствии ацетата



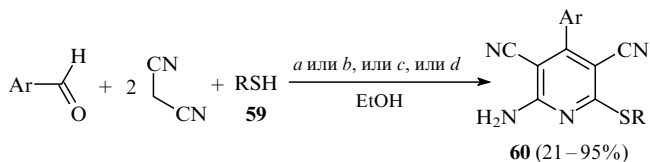
Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Py, 2-нафтил; R<sup>1</sup> = Me, PhC(O)NH; R<sup>2</sup> = MeO, Pr<sup>i</sup>O.

аммония были получены 1,4-бис(4-пиридил)бензолы **58** с выходами 68–76%.<sup>73</sup>



R = 2- и 3-Пу, 2-тиенил, 2-фурил, 5-Ме-2-фурил.

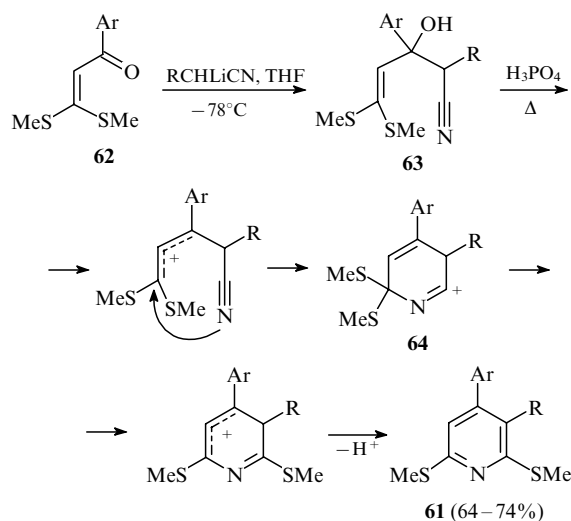
Недавние исследования, проведенные с целью создания новых фармацевтических препаратов, показали, что производные 2-амино-6-арил(алкил)тио-3,5-дицианопиридина перспективны в качестве селективных модуляторов аденозиновых рецепторов и могут быть использованы для лечения эпилепсии, астмы и злокачественных опухолей. Конденсацией ароматических альдегидов, малонитрила и тиолов **59** под действием основания (третичного амина или *o*-фенилендиамина) при кипячении в этаноле была получена большая серия таких производных, содержащих в положении 4 (гет)арильный заместитель, — соединений **60**.<sup>74,75</sup> Однако образование в сравнимых количествах побочного продукта — енаминонитрила — приводило к снижению выхода целевого продукта реакции. Использование основной ионной жидкости — гидроксида 1-бутил-3-метилимидазолия ([bmIm]OH) — вместо аминов подавляет побочную реак-



*a* — Et<sub>3</sub>N; *b* — 1,2-(H<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; *c* — 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO); *d* — [bmIm]OH;  
Ar = X<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4-n</sub> (X = H, 4-Me, 4-MeO, 4-BnO, 4-HO, 4-O<sub>2</sub>N, 4-Et<sub>2</sub>N, 4-HO<sub>2</sub>C, 4-Cl, 4-F, 3-Br, 2-Br, 4-MeS, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>, 2,5-(MeO)<sub>2</sub>, 2,3-(MeO)<sub>2</sub>, 2,4-(MeO)<sub>2</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>, 3-HO-4-MeO, 3-Br-4-Me<sub>2</sub>N, 2,6-Cl<sub>2</sub>, 3,4-OCH<sub>2</sub>O), 1-MeO-2-нафтил, 3- и 4-Пу, 3- и 2-тиенил, 2-фурил;  
R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (Mes), cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Bn, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2-фурурил.

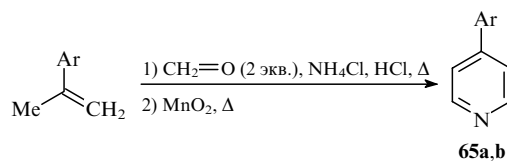
цию, что в ряде случаев способствует увеличению выходов 4-арилпиридинов **60**, а также позволяет проводить реакцию в более мягких условиях. Кроме того, достоинством этого метода является возможность регенерирования и повторного использования ионной жидкости.<sup>76</sup>

4-Арилпиридины **61** получены из винилкетонов **62** в результате 1,2-присоединения к ним литиевых производных ацетонитрила или пропониитрила. При добавлении к спирту **63** фосфорной кислоты происходит его циклизация с образованием интермедиата **64**, который в этих условиях ароматизуется с 1,3-миграцией тиометоксигруппы.<sup>77</sup>



Ar = Ph, 3-Пу, 2-нафтил, 2-тиенил, 2-фурил; R = H, Me.

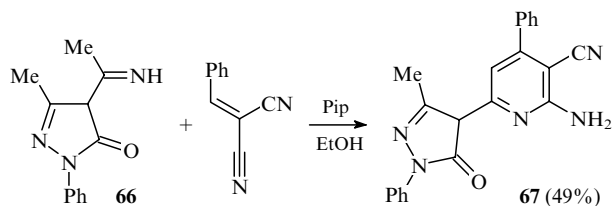
4-Арилпиридины **65a,b** можно получить с выходом до 32% с помощью модифицированной реакции Принса — конденсацией 2-арилпропенов с формальдегидом и хлоридом аммония в кислой среде в присутствии диоксида марганца.<sup>78</sup>



Ar = Ph (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**).

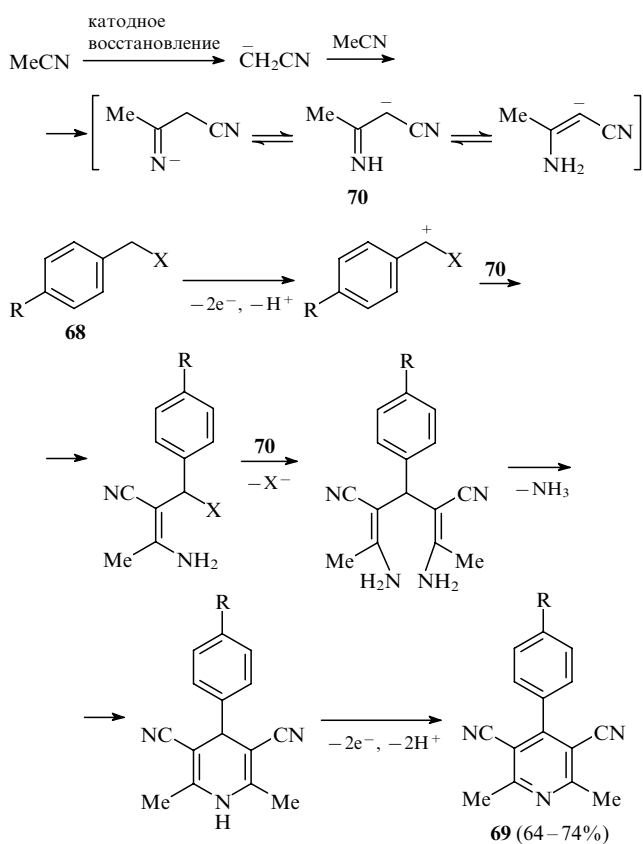


В результате реакции имина **66** с бензиденмалонитрилом под действием пиперидина в этаноле образуется пиразолиновое производное 4-фенилпиридина (**67**).<sup>79</sup>



Необычный метод синтеза 4-арилпиридинов описан в работе<sup>80</sup>. Электролиз бензильных производных **68** в безводном ацетонитриле на платиновом электроде в двухсекционной ячейке, разделенной стеклянной пористой перегородкой, приводит к 4-арилпиридинам **69** (схема 5).

Схема 5



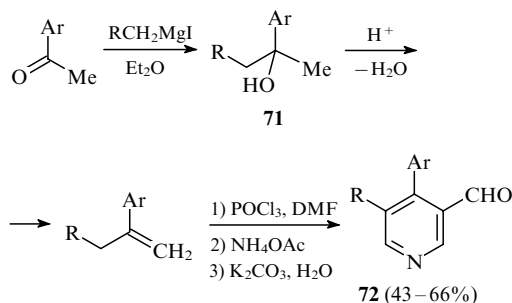
R = H, Me, MeO; X = NCS, Cl.

Авторы обсуждают несколько возможных вариантов механизма реакции, но отмечают, что в использованных условиях все субстраты способны окисляться до бензильного катиона, реагирующего с анионом димеризованного ацетонитрила **70**. Именно этот вариант протекания реакции представлен на схеме 5.

### е. Реакция Вильсмейера – Хаака

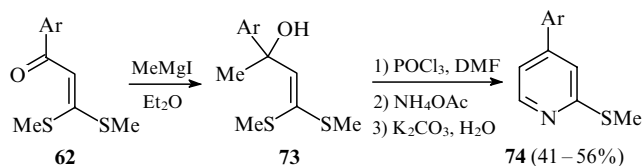
С использованием реакции Вильсмейера–Хаака из третичных спиртов **71** могут быть синтезированы 4-арилпиридин-3-карбальдегиды **72**. Исходные спирты получают взаимодействием ароматических кетонов с реактивом Гриньяра. В при-

сутствии кислоты спирт **71** дегидратируется с образованием соответствующего алкена, который последовательно обрабатывают реагентом Вильсмейера (POCl<sub>3</sub> + ДМФА), ацетатом аммония и насыщенным водным раствором карбоната калия.<sup>81</sup>



Ar = 4-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = H, Me, Cl, Br, MeO), 2-нафтил; R = H, Me.

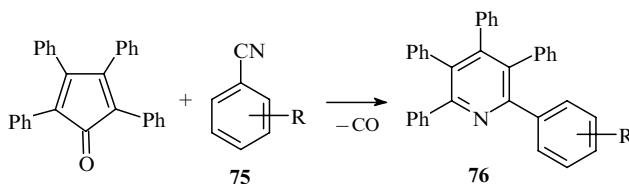
Этим же способом из аллильных спиртов **73** был синтезирован ряд 4-арил-2-метилтиопиридинов **74**.<sup>82</sup>



Ar = 4-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = H, Cl, Br, Me, MeO), 2-нафтил.

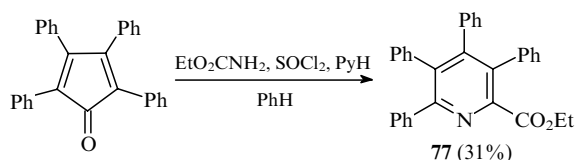
### ж. Синтез на основе производных циклопентадиена

В реакции циклоприсоединения тетрафенилциклопентадиенона (тетрациклона) к бензонитрилам **75** образуются пентафенилпиридины **76** (см.<sup>46</sup>, стр. 547); к сожалению, выходы продуктов авторы не приводят.



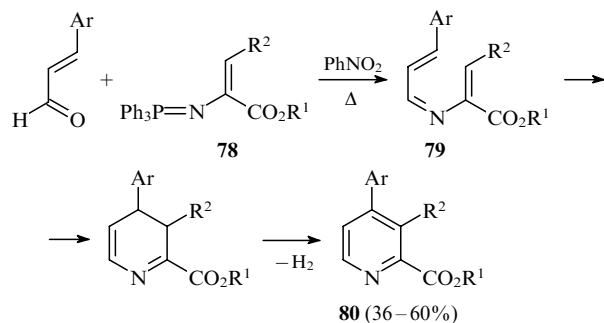
R = 2-Br, 4-Br, 4-Me, 4-MeO.

Производные тетрафенилпиридина, например соединение **77**,<sup>83</sup> можно также получить из тетрациклона при кипячении в бензоле с реагентом Катца, образующимся *in situ* из уретана, хлористого тионила и пиридина.



### з. Синтез с использованием иминофосфоранов

Данный подход к синтезу 4-арилпиридинов основан на взаимодействии иминофосфоранов **78** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами по типу реакции Виттига. Первоначально в этой реакции образуются 3-аза-1,3,5-триены **79**, которые затем подвергаются ароматизации в эфиры 4-арилпиридин-2-карбоновой кислоты (**80**).<sup>84,85</sup>



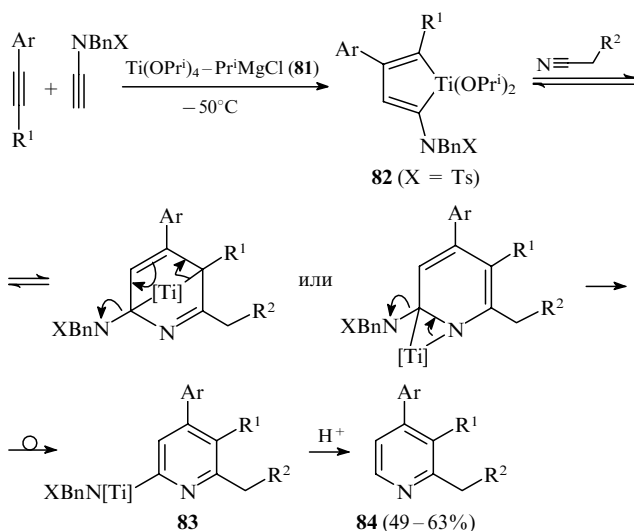
Ar = XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = H, 4-Cl, 2-MeO, 4-MeO, 2-Me, 2-O<sub>2</sub>N), 2-тиенил;  
R<sup>1</sup> = Me, Et; R<sup>2</sup> = H, Me, EtO<sub>2</sub>C.

### и. Синтез на основе производных ацетилена и нитрилов

В основе этого способа лежит четырехкомпонентная реакция сочетания двух различных производных ацетилена, нитрила и реагента **81**, содержащего алкоксид Ti, — смеси Ti(OPr<sup>i</sup>)<sub>4</sub> и Pr<sup>i</sup>MgCl, взятых в молярном соотношении 1:2. Варьирование исходных соединений позволяет получать различные производные 4-арилпиридина.<sup>86</sup>

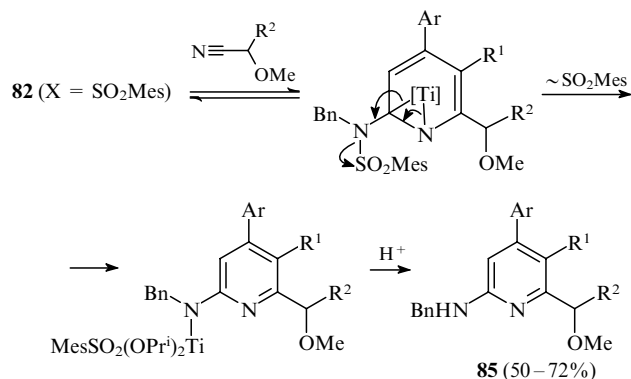
Авторы работы<sup>86</sup> предложили следующий механизм реакции (схема 6). Взаимодействие ацетилена и *N*-бензил-*N*-тозиламиноацетилена с реагентом **81** приводит к титанациклопентадиену **82**, который затем вводят в реакцию с нитрилом хлор- или метоксиуксусной кислоты. Реакция протекает через образование металлированного производного пиридина **83**, на последней стадии после гидролиза с хорошим выходом образуется пиридин **84**. Движущей силой этого процесса является элиминирование *N*-бензил-*N*-тозиламидной группы.

Схема 6



[Ti] = Ti(OPr<sup>i</sup>)<sub>2</sub>; Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *N*-метилпиррол-2-ил;  
R<sup>1</sup> = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, SiMe<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Cl, MeO; X = Ts.

Замена тозилной группы в аминаоацетилена на более объемистую мезитилсульфонильную в аналогичной реакции с симметричным диарилацетиленом приводит к образованию аминопроизводных пиридина **85**.

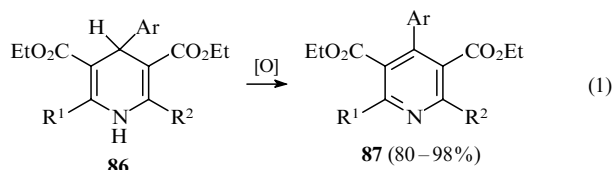


[Ti] = Ti(OPr<sup>i</sup>)<sub>2</sub>; Ar = R<sup>1</sup> = XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = H, 4-Me, 3-Me, 4-MeO, 4-Cl); R<sup>2</sup> = H, Ph.

### 3. Окисление производных 4-арилдигидропиридина и -тетрагидропиридина

Одним из широко используемых методов синтеза 4-арилпиридинов является окисление или дегидрирование производных 4-арил-1,4-дигидропиридинов и 4-арилтетрагидропиридинов.

4-Арил-1,4-дигидропиридины **86**, синтезированные по методу Ганча, легко окисляются, поскольку уже содержат в цикле две двойные связи. Классические методы дегидрирования 1,4-дигидропиридинов основаны на применении азотной или азотистой кислоты. Это превращение гладко протекает и с использованием других окислителей, таких как кислород, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>, CrO<sub>3</sub>, дихромат никотиния, ацетат марганца(III), нитрат циркония(IV), гексанитратоцеррат(IV) аммония, ацетат меди(II), хлорид меди(II), хлорхромат пиридиния (PCC).<sup>87-93</sup> В последнее время привлекает внимание такой эффективный, мягкий и селективный окислитель, как 2-иодоксибензойная кислота.<sup>91</sup> К достоинствам этого реагента следует отнести сокращение времени реакции до 2–4 ч, а к его недостаткам — плохую растворимость во многих органических растворителях.



R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Me, Et; Ar = XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = H, 4-Me, 4-HO, 4-MeO, 4-O<sub>2</sub>N, 3-O<sub>2</sub>N, 2-O<sub>2</sub>N, 4-Cl, 2-Cl), 2-нафтил, 3-Ру, 2-фурил, 2-тиенил.

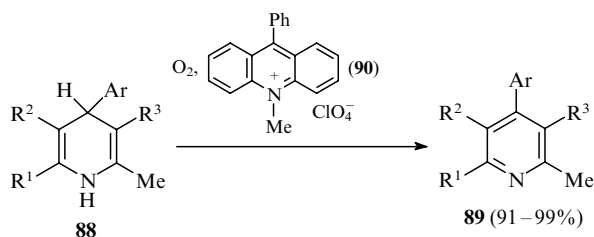
Окисление 1,4-дигидропиридинов Ганча **86** (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et; Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурил, 2-тиенил) до соответствующих пиридинов **87** (реакция (1)) осуществлено в дихлорметане под действием PCC, адсорбированного на оксиде алюминия, силикагеле или гидросиликате алюминия, выходы продуктов превышают 90%.<sup>92</sup> Длительность реакции ароматизации зависит от природы заместителя в положении 4 исходного дигидропиридина. Окисление производных с электроноакцепторными заместителями требует значительно более длительного времени. Авторы показали, что время реакции можно сократить, уменьшая в несколько раз размер частиц твердого носителя.

В работе<sup>93</sup> описано окисление 4-арил-1,4-дигидропиридинов **86** (R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me, Et; Ar = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) под действием кислорода воздуха, который был предварительно осушен безводным хлоридом кальция. Реакцию проводят в ДМСО при температуре 70°C, выходы продуктов составляют 89–94%.

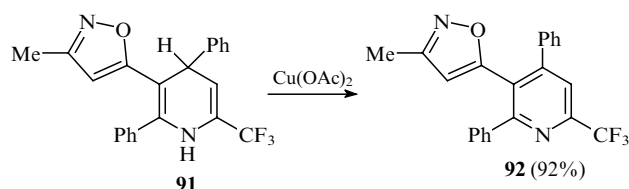
При дегидрировании соответствующих 1,4-дигидропиридинов в присутствии палладиевого катализатора в уксусной кислоте при 80°C были получены 4-арилпиридины **87** (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et; Ar = Ph, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) с выходами 91–97%. Преимущество данного подхода заключается в сокращении времени реакции.<sup>94</sup>

Дигидропиридины Ганча эффективно окисляются в мягких условиях в присутствии фотокатализатора. Так, ароматизация 1,4-дигидропиридинов **88** в 4-арилпиридины **89** происходит при комнатной температуре в ацетонитриле, насыщенном кислородом воздуха, при облучении светом ртутной лампы (150 Вт, λ < 310 нм) в присутствии 5% перхлората *N*-метил-9-фенилакридиния (**90**). Соединение **90** выступает в качестве катализатора и может быть регенерировано и использовано повторно.<sup>95</sup>

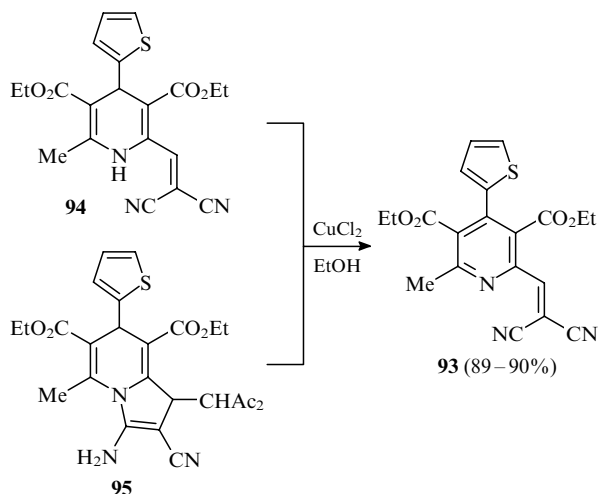


Ar = Ph, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
R<sup>1</sup> = Me, Ph; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = EtO<sub>2</sub>C, Ac, N≡C.

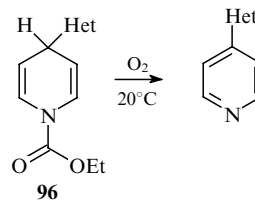
В результате окисления дигидропиридина **91** ацетатом меди(II) был получен изоксазолинзамещенный 4-фенилпиридин **92**.<sup>96</sup>



4-Тиенилпиридин **93** образуется с высокими выходами при окислении 1,4-дигидропиридина **94** и дигидроиндолизина **95**.<sup>97</sup> В обоих случаях в качестве окислителя использовали хлорид меди(II), реакцию проводили при комнатной температуре.

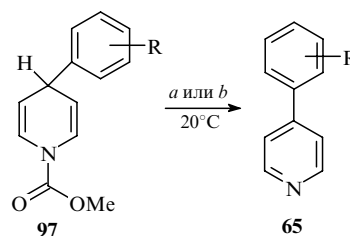


При присоединении металлоорганических соединений к солям пиридиния также образуются 1,4-дигидропиридины, которые могут быть легко окислены до соответствующих пиридинов. Так, окислением 4-гетарил-1,4-дигидропиридина **96** в токе кислорода при комнатной температуре синтезирован большой ряд 4-гетарилпиридинов.<sup>98,99</sup>



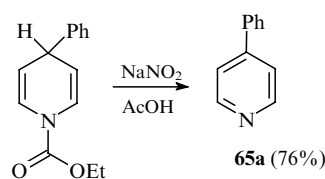
Het	Выход, %	Ссылки
6-MeO-2-Пу	58	98
6-BnO-2-Пу	62	98
<i>N</i> -Метилпиррол-2-ил	45	99
2-Фурил	49	99
5-Метил-2-фурил	44	99
5-Этил-2-фурил	41	99
3-Бром-2-фурил	40	99
3-Бром-2-тиенил	51	99

Серия 4-арилпиридинов **65** с различными заместителями в бензольном кольце получена окислением соответствующих *N*-метоксикарбонилдигидропиридинов **97** на силикагеле в токе кислорода при комнатной температуре. Реакция протекает с выходами 35–69%.<sup>100</sup> Однако этот метод оказался неэффективным для производных, содержащих сильные электроноакцепторные заместители в бензольном цикле. В этих случаях в качестве окисляющего реагента использовали смесь уксусной кислоты и 30%-ного пероксида водорода, а реакцию проводили в ДМФА при комнатной температуре, выходы составили 44–66%.

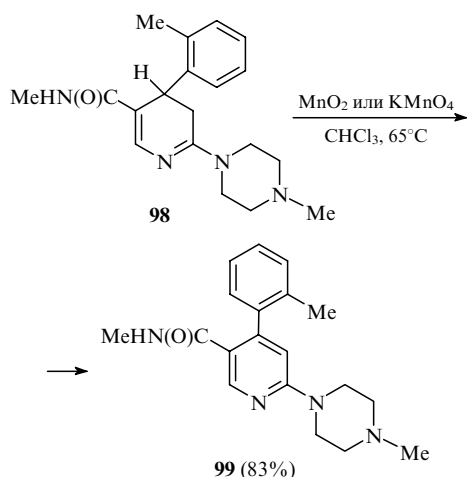


a — O<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>; R = 4-Me, 4-Pr<sup>i</sup>, 2-MeO, 3-MeO, 4-MeO, 3,4-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 4-EtO<sub>2</sub>C, 3-EtO<sub>2</sub>C, 4-Ac, 3-Ac, 4-NC;  
b — H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, AcOH, DMF; R = 4-F<sub>3</sub>C, 3-F<sub>3</sub>C, 4-F, 3-Cl.

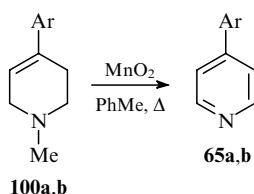
4-Фенилпиридин (**65a**) был получен при окислении *N*-этоксикарбонилзамещенного 4-фенил-1,4-дигидропиридина нитритом натрия в уксусной кислоте.<sup>101</sup>



Окисление производного 3,4-дигидропиридина **98** в 4-(2-толил)никотинамид **99** протекает в довольно мягких условиях под действием диоксида марганца или перманганата калия.<sup>102</sup>



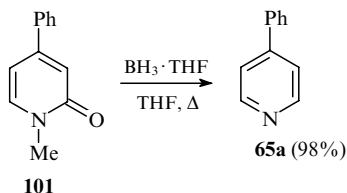
В более жестких условиях — при кипячении в толуоле с 10-кратным избытком  $\text{MnO}_2$  — окисляются 4-арилтетрагидропиридины **100a,b**.<sup>103, 104</sup>



Ar = Ph (a, 45%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b, 42%).

#### 4. Восстановление пиридонов

Необычная реакция восстановления *N*-метил-4-фенилпиридин-2-она (**101**) в 4-фенилпиридин (**65a**) под действием борана описана в работе<sup>105</sup>. Реакцию проводят при нагревании в абсолютном тетрагидрофуране.

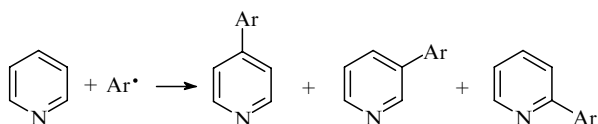


### III. Арилирование пиридина и его производных

Другой подход к получению 4-арилпиридинов — арилирование пиридинового цикла различными агентами. К этому способу относятся свободно-радикальное арилирование, а также различные реакции сочетания и кросс-сочетания.

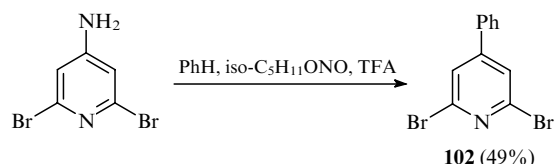
#### 1. Радикальное арилирование пиридина

При свободно-радикальном арилировании пиридина образуется смесь изомерных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -арилпиридинов. Соотношение продуктов реакции почти не зависит от используемого источника арильных радикалов. (Арильные радикалы обычно генерируют из диазосоединений.)



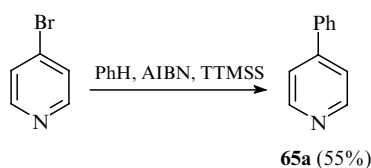
Хотя в условиях свободно-радикального арилирования направляющий эффект атома азота меньше, чем при нуклеофильном замещении, при увеличении нуклеофильности радикала увеличиваются скорость его реакции с пиридином и степень замещения в положения 2 и 4.

Замещение атома водорода в бензоле под действием 4-амино-2,6-дибромпиридина, по-видимому, протекает через промежуточное образование пиридинского радикала. Бензольный раствор 4-амино-2,6-дибромпиридина сначала обрабатывают *изо*-пентилнитритом в трифторуксусной кислоте, а затем кипятят образовавшуюся соль диазония. Выход 2,6-дибром-4-фенилпиридина (**102**) составляет 49%.<sup>5</sup>



На основе 2,6-дибром-4-фенилпиридина (**102**) был синтезирован лиганд (*N,N,N',N'*-[2,6-бис(3-аминометилпиразол-1-ил)-4-фенилпиридин]тетраakis(уксусная кислота)) для комплекса с  $\text{Tb}^{3+}$ , который используется в качестве флуоресцентной метки в биологических и медицинских исследованиях.<sup>5</sup>

4-Арилпиридины могут быть также получены при гомолитическом замещении 4-пиридинским радикалом атома водорода в бензоле или его производных. Так, арилирование бензола 4-пиридинским радикалом, генерированным из 4-бромпиридина при нагревании в присутствии трис(триметилсилил)силана (TTMSS) и азобисизобутиронитрила (AIBN), приводит к 4-фенилпиридину (**65a**).<sup>106</sup>



Пиридинский радикал генерируется также в ходе электрохимически индуцированной реакции 4-хлорпиридина с азотсодержащими гетероциклами (пирролом, 2,5-диметилпирролом и индолом).<sup>107</sup> В результате реакции образуется сложная смесь моно- и дизамещенных продуктов, как 4-, так и 3-пиридинских производных. Выходы в цитируемой работе приведены только для некоторых продуктов реакции.

В настоящее время синтетическое значение реакций свободно-радикального замещения резко снизилось в связи с их малой селективностью и невысокими выходами.

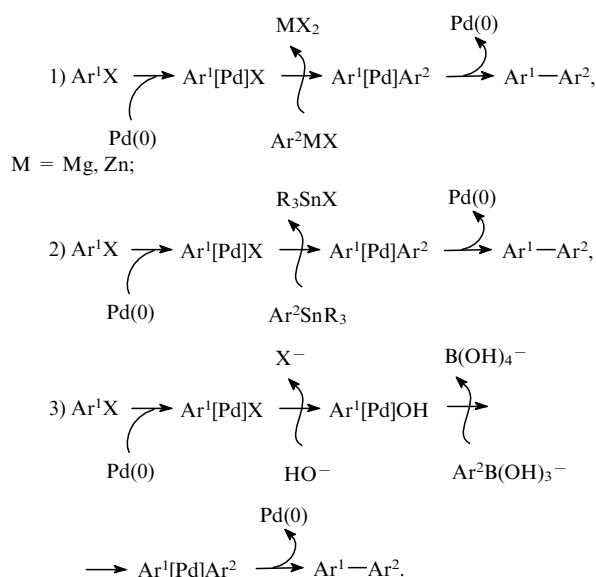
#### 2. Реакции сочетания и кросс-сочетания

Одним из распространенных подходов к синтезу 4-арилпиридинов являются каталитические реакции кросс-сочетания, такие как реакции Хараша, Негиши, Стилле и Сузуки. Реакции этого типа используются для синтеза биариллов, арилгетаренов и бигетариллов, а катализаторами обычно служат комплексы палладия и никеля.

Для всех перечисленных реакций характерны три общие стадии, проиллюстрированные ниже на примере комплексов палладия (схема 7). Первая стадия — окислительное присоединение катализатора к арилгалогениду с образованием интермедиата  $\text{Ar}^1[\text{Pd}]\text{X}$ ; вторая — переметаллирование, которое приводит к диарилпалладиевым соединениям  $\text{Ar}^1[\text{Pd}]\text{Ar}^2$ ; и заключительная — восстановительное элими-

нирование диариллизованного соединения палладия, в результате которых образуются диарил (или другой продукт реакции кросс-сочетания) и Pd(0)-катализатор.<sup>19</sup>

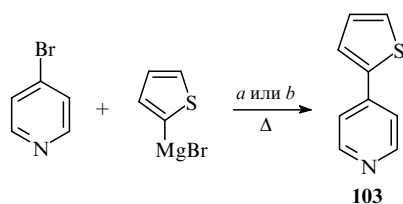
Схема 7



#### а. Реакция Хараша

Синтез 4-арилпиридинов по реакции Хараша, как правило, основан на взаимодействии галогенпроизводного пиридина с реактивом Гриньяра (арилмагнийбромидом или арилмагнийхлоридом) в присутствии никелевого либо палладиевого катализатора. Высокая активность реактива Гриньяра препятствует использованию в этой реакции соединений, содержащих кето-, нитро-, альдегидные или сложноэфирные группы.

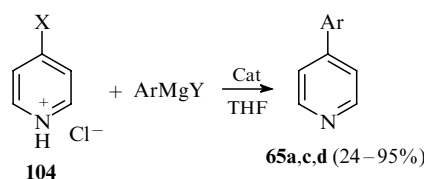
Так, взаимодействием 4-бромпиридина с 2-тиенилмагнийбромидом в присутствии никелевого или палладиевого катализатора был синтезирован 4-(2-тиенил)пиридин (**103**) с выходом 70–84%. Активность никелевого комплекса ниже, чем палладиевого, поэтому в первом случае реакцию проводят в более высококипящем растворителе — тетрагидрофуране.<sup>108, 109</sup>



$a$  —  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ , THF;  $b$  —  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ;  
 dppp — 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан, dppf — 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен.

4-(2-Тиенил)пиридин (**103**) использовали для получения сольватохромных соединений и материалов для нелинейной оптики.<sup>109</sup>

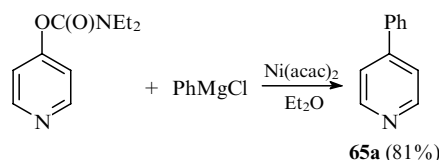
В некоторых случаях для активирования связи C–Hal в пиридилгалогениде его вводят в реакцию в виде гидрохлорида. Например, взаимодействием гидрохлорида 4-хлор(бром)пиридиния с реактивами Гриньяра были синтезированы производные 4-арилпиридина **65a,c,d**.<sup>110, 111</sup>



X, Y = Cl, Br; Ar = Ph (**a**), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (**c**), 4-(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**);  
 Cat =  $\text{PdCl}_2(\text{dppb})$  (dppb — 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан),  
 $\text{Pd}(\text{dba})_2(\text{dppf})$  (dba — дибензилиденацетон).

В реакцию кросс-сочетания по Харашу наряду с галогенидами могут быть вовлечены другие ароматические производные: трифлаты, мезилаты, сульфиды, сульфоны, карбаматы.<sup>19</sup>

В работе<sup>112</sup> описан синтез 4-фенилпиридина (**65a**) кросс-сочетанием *N,N*-диэтил-4-пиридилкарбамата с фенолмагниихлоридом в присутствии никелевого катализатора. По-видимому, процесс протекает по механизму нуклеофильного *ipso*-замещения.



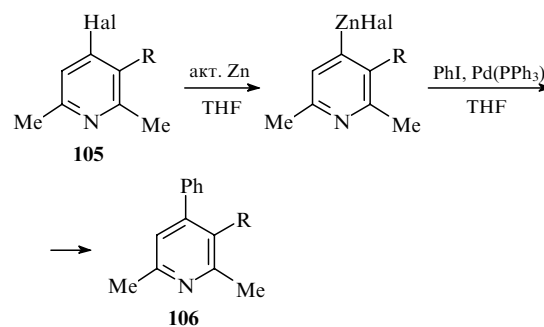
асас — ацетилацетонат.

4-Фенилпиридин (**65a**) образуется также при арилировании 4-цианопиридина фенолмагниихлоридом в присутствии каталитической системы  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_2)_2$ –2,6-ди-*mpe*-бутил-4-метилфенолят лития (LiOВНТ) или LiSPh, выход продукта составляет 75 или 86%.<sup>113, 114</sup>

#### б. Реакция Негиши

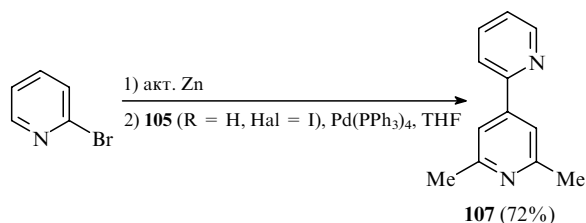
Исходными реагентами в синтезе 4-арилпиридинов по реакции Негиши обычно служат пиридилцинкгалогенид и арил-йодид, реакцию проводят в присутствии палладиевого или никелевого катализатора.<sup>115–118</sup>

Пиридилцинкгалогенид получают действием на 4-иод-2,6-диметилпиридин (**105**; R = H, Hal = I) цинка в тетрагидрофуране. При дальнейшем взаимодействии с иодбензолом в присутствии палладиевого катализатора образуется 2,6-диметил-4-фенилпиридин **106** (R = H) с выходом 65%. При использовании 4-бромпроизводного пиридина **105** (R = H, Hal = Br) выход продукта **106** (R = H) снижается до 31%.<sup>115</sup>

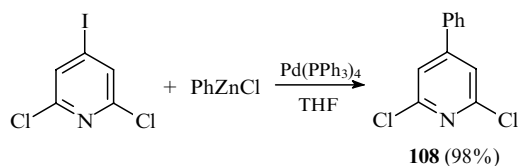


Аналогичным способом исходя из этилового эфира 4-иод-2,6-диметилникотиновой кислоты (**105**; R = EtO<sub>2</sub>C, Hal = I) был синтезирован этиловый эфир 2,6-диметил-4-фенилникотиновой кислоты **41** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me) (выход 80%).

Авторы работы<sup>117</sup> получили 2,6-диметил-2',4-бипиридил (**107**), используя в качестве реагентов 2-пиридилцинкбромид и 4-иод-2,6-диметилпиридин (**105**; R = H, Hal = I).



По реакции Негизи из 4-иод-2,6-дихлорпиридина и фенолцинка с высоким выходом образуется 4-фенил-2,6-дихлорпиридин (**108**).<sup>118</sup>

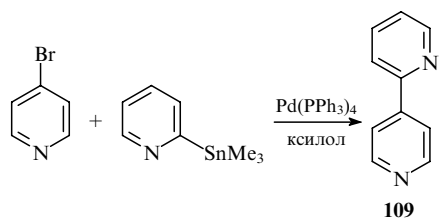


### в. Реакция Стилле

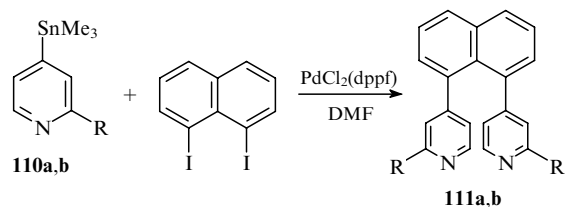
4-Арилпиридины могут быть получены с использованием реакции Стилле — взаимодействием (гет)арилстаннана с (гет)арилгалогенидом в присутствии палладиевого катализатора.

Реакция Стилле универсальна, оба компонента могут содержать самые разнообразные заместители, в том числе функциональные группы, которые неприемлемы для реакции Хараша. Основным недостатком данного процесса является токсичность оловоорганических реагентов и побочных продуктов.

Кросс-сочетанием 4-бромпиридина с триметил(2-пиридил)станнаном в присутствии палладиевого катализатора синтезирован 2,4'-бипиридил (**109**) с выходом 70%.<sup>119</sup>



По реакции Стилле из триметил(4-пиридил)станнанов **110a,b** и 1,8-дииоднафталина получены бипиридилнафталины **111a,b**.<sup>120</sup>



R = H (**a**, 61%), Me (**b**, 70%).

В некоторых случаях для увеличения выхода продуктов реакции Стилле с участием пиридилстаннанов используют добавки хлорида лития. Например, поли(4-пиридил)замещенные соединения **112** были синтезированы с хорошими выходами (до 99%) из триметил(4-пиридил)станнана (**110a**)

и полибромаренов на палладиевом катализаторе в присутствии хлорида лития (табл. 2).<sup>121</sup>

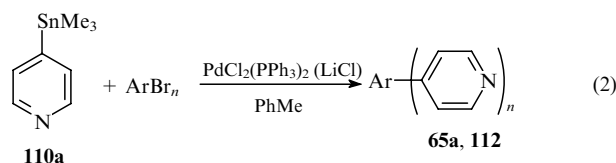
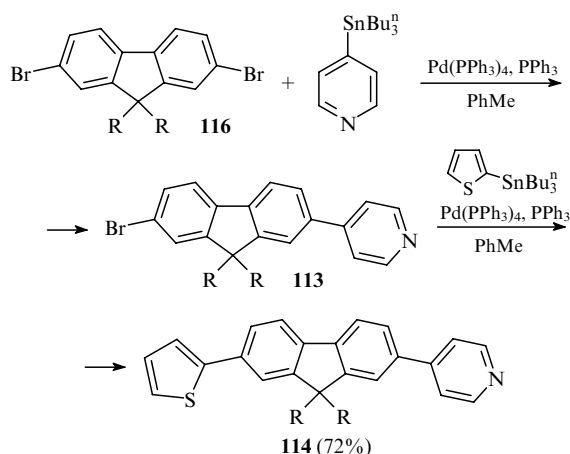


Таблица 2. Моно- (**65a**) и поли(пиридил)арены (**112**), синтезированные по реакции (2).

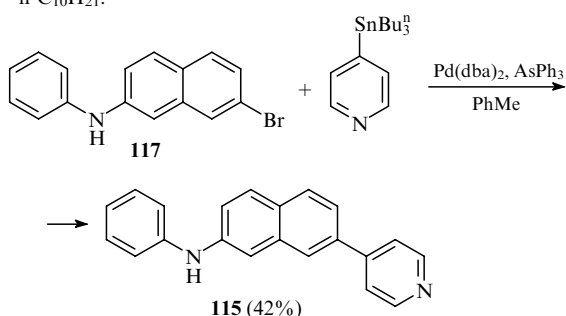
n	Ar	Выход, %	
		в присутствии LiCl	в отсуствии LiCl
1		79	34
2		50	—
		99	18
3		51	—
		96	—
		51	17
3		98	33
		90	7
3		79	—
		66	—
4		58	—

При получении лазерных красителей **113–115** в качестве исходных соединений использованы дибромпроизводное флуорена **116** или нафтилфениламин **117** и три-*n*-бутил-

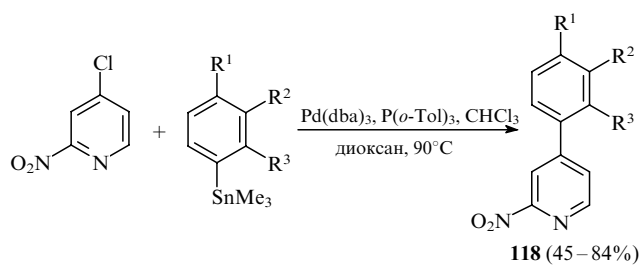
(4-пиридил)станнан. Реакция протекает в присутствии комплекса палладия и трифенилфосфина (арсина).<sup>122</sup>



R = n-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>.



В некоторых случаях целесообразнее вводить триалкилстанильную группу в электроноизбыточное бензольное кольцо, а галоген — в электронодефицитный пиридиновый цикл. Таким способом получен<sup>123</sup> ряд производных **118**, которые являются полупродуктами в синтезе стрептонигина.<sup>†</sup> Показано, что добавление бромида меди(I) может промотировать данную реакцию.



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, MeO; R<sup>3</sup> = H, MeO, MeOCH<sub>2</sub>O;  
*o*-Tol — *o*-толил.

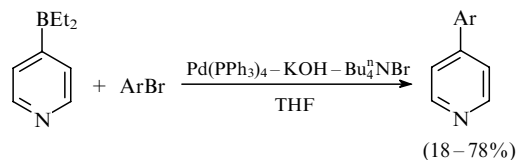
#### г. Реакция Сузуки

Реакция Сузуки основана на взаимодействии арилгалогенидов с производными арилборных соединений в присутствии палладиевого катализатора под действием основания (карбоната натрия, гидрокарбоната калия, фосфата калия, гидроксида калия и т.п.).<sup>19, 126</sup> Ниже приведены примеры

† Стрептонигиноиды — природные алкалоиды, относящиеся к классу противоопухолевых антибиотиков.<sup>124, 125</sup>

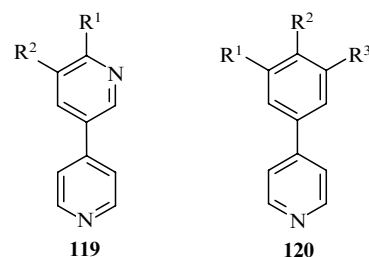
синтезов 4-арилпиридинов с использованием реакции Сузуки.

Взаимодействием 4-пиридилдиэтилборана с арилбромидами в присутствии каталитической системы Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>–KOH–Bu<sub>4</sub><sup>n</sup>NBr был получен большой ряд 4-(гет)арилпиридинов с выходами от 18 до 78%.<sup>127</sup>



Ar = X<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4–n</sub> (X = H, 2-Me, 4-Me, 2-MeO, 4-MeO, 2-Cl, 4-Cl, 2-H<sub>2</sub>N, 3-H<sub>2</sub>N, 4-H<sub>2</sub>N, 2-O<sub>2</sub>N, 4-O<sub>2</sub>N, 2-MeO<sub>2</sub>C, 4-MeO<sub>2</sub>C, 2-PhNHCO), 2-PhCH<sub>2</sub>O), 2- и 3-Py, 3(5,6)-Me-2-Py, 3-MeO-2-Py, 3-O<sub>2</sub>N-2-Py, 2- и 3-хинолил, 2- и 3-тиенил, 3-фурил.

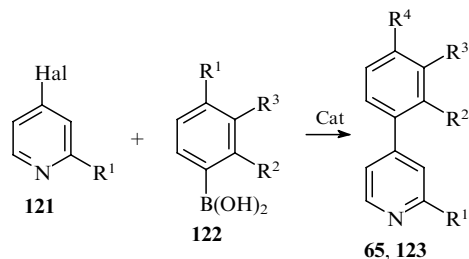
Аналогичным путем синтезированы терпиридины **119** (выходы 47–66%)<sup>127</sup> и 4-арилпиридины **120** (выходы 57–74%).<sup>128</sup>



**119**: R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = 3-Py, 4-Py; R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = 3-Py, 4-Py;  
**120**: R<sup>2</sup> = HO, R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = HOCH<sub>2</sub>, HC(O); R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = OCHMeO,  
R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = HC(O), R<sup>2</sup> = HO, R<sup>3</sup> = Bu<sup>t</sup>.

Данный метод был использован для получения гемидицианиновых красителей, содержащих 4-арилпиридиновый фрагмент. Такие красители являются эффективными потенциальночувствительными зондами в биомембранах.<sup>129</sup>

Взаимодействием галогенпроизводных пиридина **121** с арилборновыми кислотами **122** в присутствии палладиевого катализатора получен большой ряд 4-арилпиридинов **65** (R<sup>1</sup> = H) и **123** (R<sup>1</sup> ≠ H) с выходами до 100% (табл. 3).<sup>130–136</sup> Эффективность реакции зависит от природы фосфинового лиганда в комплексе палладия, который влияет на стабильность катализатора, от состава каталитической системы и от природы реагирующих веществ. В качестве растворителя используют ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол), ДМФА или диметоксизтан. В некоторых случаях для промотирования реакции добавляют CuI или CsF.

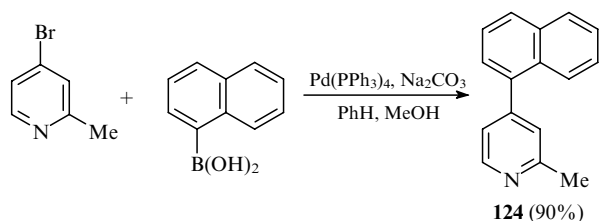


Нафтильпиридин **124** образуется в реакции 4-бром-2-метилпиридина с 1-нафтилбороновой кислотой.<sup>120</sup>

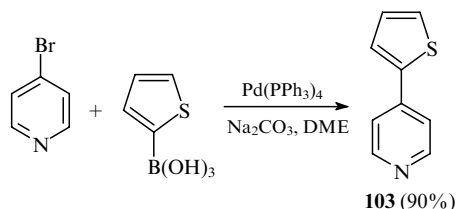
Таблица 3. Условия получения и выходы 4-арилпиридинов **65** и **123**.

Hal	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Катализатор	Выход, %	Ссылки
Br	H	H	H	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	95	131
					Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	63	132
					Pd(Tedicyp) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	81	133
					Pd(Tedicyp) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	134
					Pd/C, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TBAB	95	135
					Pd/C, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PPh <sub>3</sub>	60	135
Br	H	H	H	Me	Pd[PPh <sub>2</sub> ( <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> Na)] <sub>4</sub>	98	130
Br	H	Me	H	H	Pd(Tedicyp) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	59	133
Br	H	H	H	F	Pd(Tedicyp) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85	133
Cl	MeNHC(O)	H	H	H	Pd(OAc) <sub>2</sub> , P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> , CuI	63	134
Cl	H	MeO	H	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75	134
Cl	H	H	MeO	MeO	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65	134
Cl	H	H	H	F <sub>3</sub> C	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	57	134
Cl	MeO <sub>2</sub> C	H	H	H	Pd(OAc) <sub>2</sub> , P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> , CsF	50	134
Cl	Bu <sup>t</sup> O <sub>2</sub> C	H	H	H	Pd(OAc) <sub>2</sub> , P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	81	134

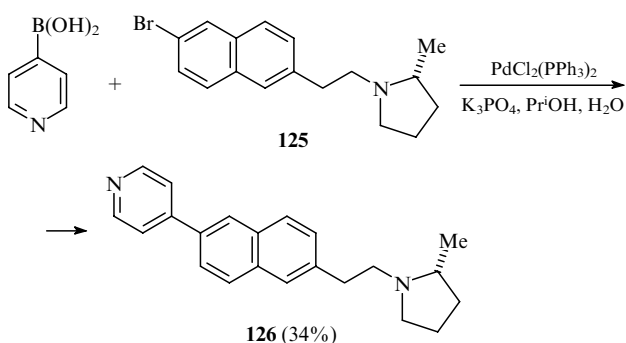
**Примечание.** Приняты следующие обозначения: TBAB — тетрабутиламмонийбромид; Tedicyp — *цис,цис,цис,цис*-1,2,3,4-тетракис(дифенилфосфинометил)циклопентан.



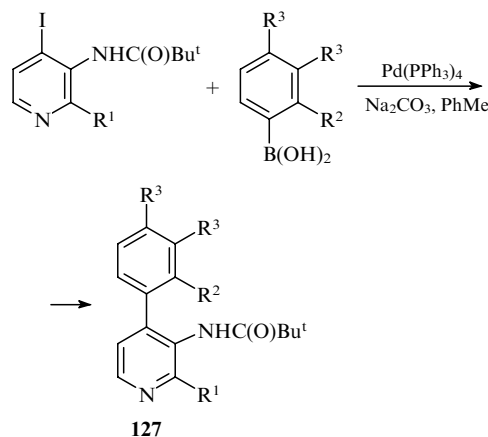
Взаимодействие 4-бромпиридина с 2-тиенилбороновой кислотой в присутствии карбоната натрия и палладиевого катализатора приводит к 4-(2-тиенил)пиридину (**103**).<sup>136</sup>



Реакцией кросс-сочетания 4-пиридилбороновой кислоты с бромпроизводным нафталина **125** получено соединение **126**. Обнаружено,<sup>137</sup> что последнее имеет сродство к гистаминовым H<sub>3</sub>-рецепторам, поэтому его рассматривают в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения расстройств памяти и улучшения когнитивных функций.

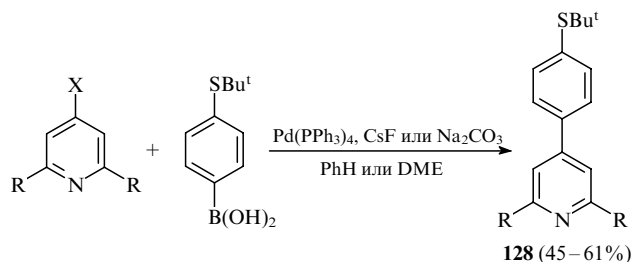


С применением реакции Сузуки с выходами 68–95% синтезирован ряд 4-арил-3-пivalоиламинопиридинов **127**, которые служат предшественниками в синтезе природного алкалоида стрептонигрина.<sup>138, 139</sup>



R<sup>1</sup> = H, Cl, MeO, Bu<sup>t</sup>C(O)NH; R<sup>2</sup> = H, MeO, Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>NC(O), Et<sub>2</sub>NCO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, MeO.

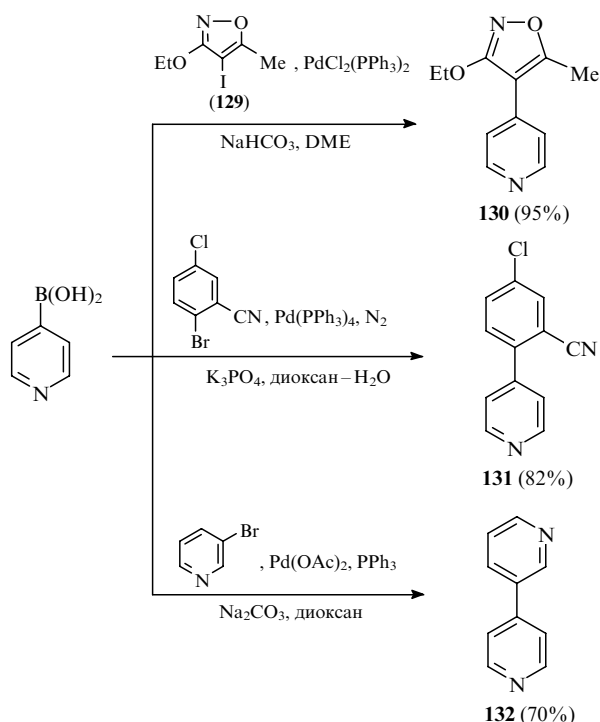
Авторы работы<sup>140</sup> использовали реакцию Сузуки в синтезе дендримеров на основе тиопроизводных 4-фенилпиридина (**128**). Последние с хорошими выходами образуются из 4-галогенпиридинов и 4-(*mpem*-бутилтио)фенилбороновой кислоты.



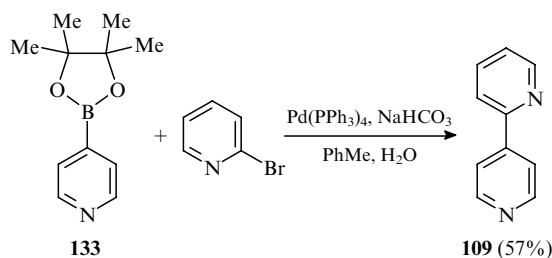
X = I, Cl; R = MeO<sub>2</sub>C, HOCH<sub>2</sub>.



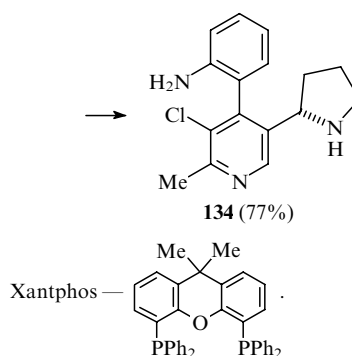
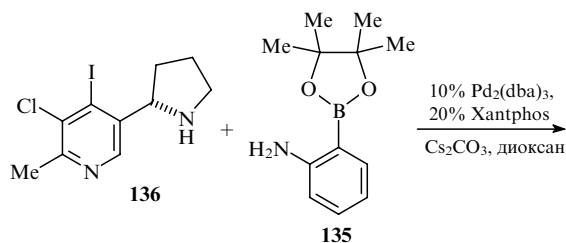
Взаимодействием 4-пиридилбороновой кислоты с 4-иод-изоксазолом **129** получен изоксазол-4-илпиридин **130**,<sup>141</sup> с 2-бром-5-хлорбензонитрилом — 4-арилпиридин **131**,<sup>142</sup> а с 3-бромпиридином — 3,4'-бипиридил (**132**).<sup>143</sup>



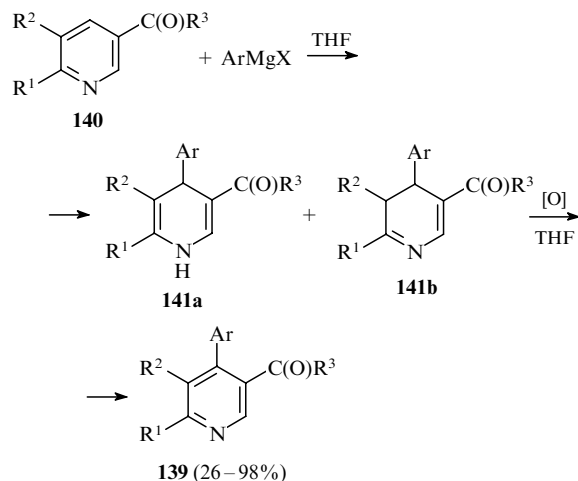
2,4'-Бипиридил (**109**) синтезирован из эфира бороновой кислоты **133** и 2-бромпиридина в присутствии комплекса палладия с трифенилфосфином.<sup>144</sup>



В синтезе предшественника природного алкалоида (*S*)-бrevиколина (**134**) был применен эфир бороновой кислоты **135**, а в качестве исходного арилгалогенида — галогенпроизводное (*S*)-никотина **136**.<sup>145</sup>



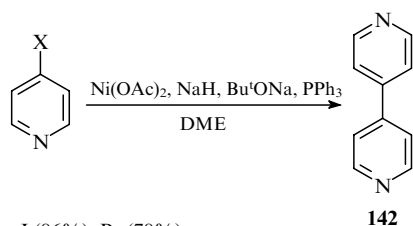
**139** по реакции Сузуки. Однако более эффективным (по стоимости и выходам продуктов) оказалось использование в качестве арилирующего агента реактивов Гриньяра. В результате региоселективного присоединения магнийорганических соединений к замещенным амидам никотиновой кислоты **140** образуются изомерные дигидропиридины **141a** и **141b**. Эти производные неустойчивы и легко окисляются до пиридинов **139** такими окислителями, как  $\text{KMnO}_4$ , ацетат марганца(III), 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ),  $\text{I}_2$ , *o*-хлоранил.<sup>147</sup>



Ar = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = Cl, Me, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N; R<sup>2</sup> = H, Cl; R<sup>3</sup> = HONH, Et<sub>2</sub>N, BnNH, Bu<sup>n</sup>NH; X = Cl, Br.

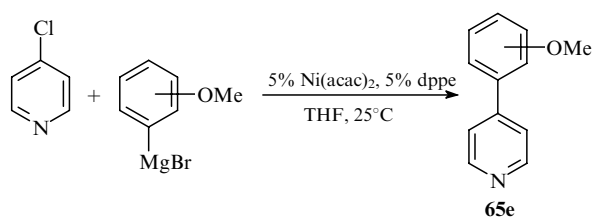
### е. Реакции сочетания, катализируемые комплексами никеля

Реакция симметричного сочетания 4-иод(бром)пиридинов протекает в присутствии никелевого катализатора, приготовленного *in situ* из ацетата никеля, гидрида натрия, трет-бутилата натрия и трифенилфосфина. Выходы 4,4'-бипиридила (**142**) в обоих случаях довольно высокие.<sup>148</sup>



X = I (86%), Br (78%).

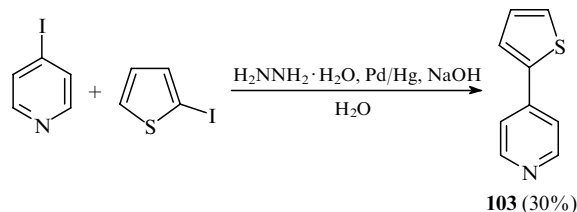
Изомерные 4-анизилпиридины **65e** синтезированы с хорошими выходами по реакции Корью – Кумада – Тамао — взаимодействием 4-хлорпиридина и анизилмагнийбромида в присутствии никелевого катализатора.<sup>149</sup>



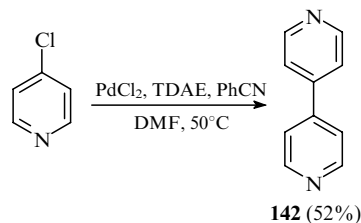
Изомеры: 2-OMe (65%), 3-OMe (55%), 4-OMe (45%); dppe — бис(дифенилфосфино)этан.

### ж. Другие реакции сочетания, катализируемые палладием и его комплексами

Реакция 4-иодпиридина и 2-иодтиофена под действием гидразингидрата в основной среде прототируется амальгамой палладия. В результате образуется 4-(2-тиенил)пиридин (**103**).<sup>150</sup>

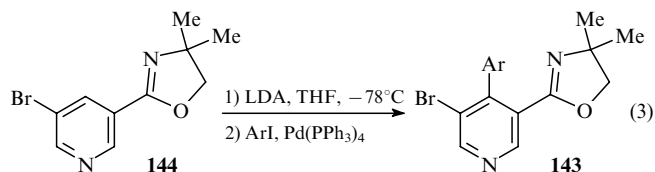


В присутствии хлорида палладия(II) в сочетании с тетра-кис(диметиламино)этиленом (TDAE) 4-хлорпиридин превращается в 4,4'-бипиридил (**142**) в довольно мягких условиях (50°C).<sup>151</sup>



Если в эту реакцию вместо 4-хлорпиридина ввести гидрохлорид 4-бромпиридина, выход продукта увеличивается до 92%.<sup>152</sup>

Производные ниацина (витамина PP) **143** представляют интерес в качестве потенциальных антагонистов рецептора нейрокинина-1. Эти соединения были синтезированы прямым металлизированием производного 3-бромникотиновой кислоты **144** по положению 4 пиридинового цикла. Реакцию проводили в тетрагидрофуране при низкой температуре, в качестве металлирующего агента использовали диизопропиламид лития (LDA).<sup>153</sup> Образовавшееся 4-пиридилитиевое производное обрабатывали арилиодидом в присутствии палладиевого катализатора.



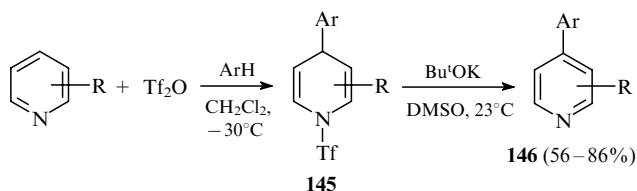
Ar = Ph (90%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%), 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (70%).

Для металлизирования производных пиридина, содержащих диметилкоксазолиновую ориентирующую группу, обычно применяют 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития (LTMP), однако авторы работы<sup>153</sup> отмечают, что при использовании этого стерически затрудненного агента в реакции (3) литирование происходит по положению 2 пиридина, поэтому они брали LDA.

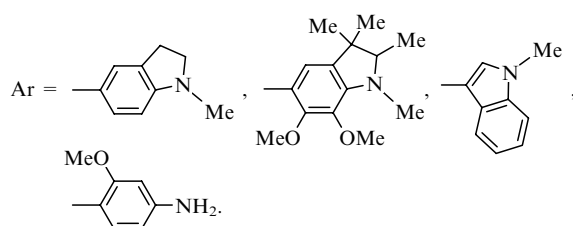
### з. Другие реакции арилирования

В работе<sup>154</sup> описан подход к синтезу 4-арилпиридинов путем прямого региоселективного присоединения к пиридину (гет)аренов, имеющих *π*-донорные заместители. Чтобы

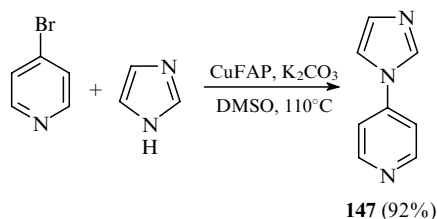
направить атаку нуклеофильного (гет)арена преимущественно в положение 4, пиридиновый цикл активировали присоединением к атому азота трифлатной группы (Tf = CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), обладающей сильным электроакцепторным эффектом. Присоединение нуклеофильного (гет)арена к активированному таким образом пиридиному приводит с высокими выходами к 4-(гет)арил-1,4-дигидропиридинам **145**. Соответствующие 4-арилпиридины **146** получают обработкой дигидропиридинов **145** *tert*-бутилата калия в ДМСО при комнатной температуре.



R = H, 2-Me, 3-Me, 2-OMe, 2-CN, 2-Br, 3-CO<sub>2</sub>Me;



Реакция арилирования имидазола 4-бромпиридином катализируется фторопатитом меди(II) (CuFAP). Процесс протекает под действием основания при нагревании; этим способом синтезирован 4-имидазоллпиридин **147**.<sup>155</sup>

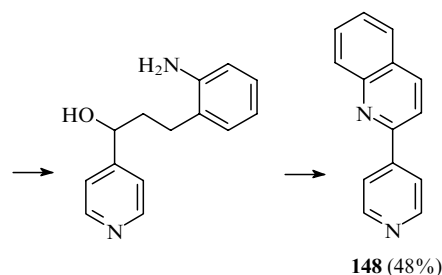
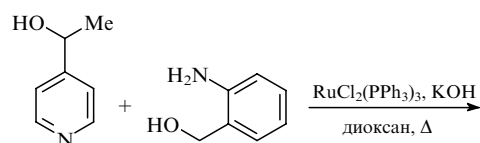


#### IV. Формирование гетероароматического заместителя в положении 4 пиридинового цикла

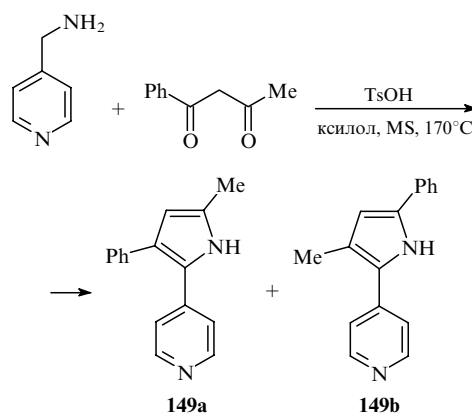
##### 1. Реакции конденсации и циклизации

Реакции конденсации, циклизации и окисления, в результате которых формируется ароматический заместитель в положении 4 пиридинового цикла, не являются широко распространенными и используются в основном для синтеза 4-гетарилпиридинов.

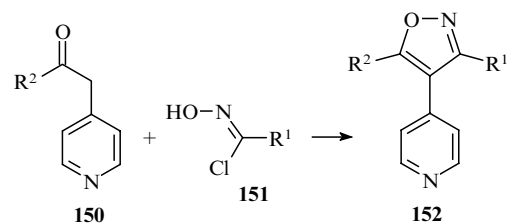
Например, 4-(2-хинолил)пиридин (**148**) образуется при катализируемых комплексом рутения сочетании и циклизации 1-(4-пиридил)этанола с 2-аминобензиловым спиртом при нагревании в диоксане.<sup>156</sup>



Пиррольный цикл в производных пиридина **149a,b** формируется в результате конденсации 4-аминометилпиридина с бензоилацетоном. Реакция протекает при нагревании исходных соединений в ксилоле над молекулярными ситами (MS) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. Авторы не приводят выходов продуктов реакции, но отмечают, что она протекает региоселективно: соотношение производных 4-пирролилпиридина **149a** и **149b** составляет 94 : 6.<sup>157</sup>



Конденсацией кетонов **150** и гидросимоилхлоридов **151** под действием основания синтезированы изоксазоллпиридины **152**. Эту реакцию проводили в разных условиях, выходы продуктов средние.<sup>158</sup>



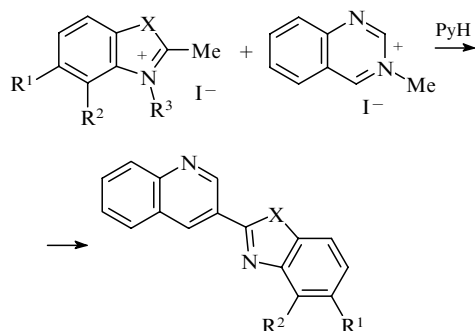
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Условия	Выход, %
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pr <sup>i</sup>	Et <sub>3</sub> N, EtOH	45
Pr <sup>i</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	LDA, THF, -78°C	40
Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1) AcONa-H <sub>2</sub> NOH·HCl, EtOH, 78°C 2) Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	17

Исследования последних лет показали, что протеинкиназы играют важную роль в передаче стрессовых сигналов. В этой связи представляет интерес поиск веществ, регулирующих активность этих ферментов. Обнаружено, что изоксазоллпиридины **152** проявляют ингибирующую активность в отношении стресс-киназы p38α.

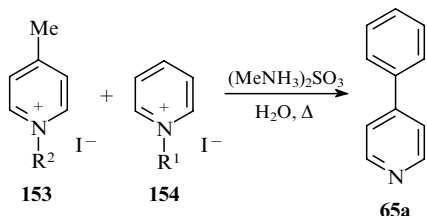
## 2. Реакции трансформации пиридинового цикла

Недавно была предложена новая методология синтеза арил- и гетарилзамещенных гетероциклических соединений, основанная на межмолекулярной трансформации цикла с участием гетероциклической соли, содержащей метильную группу в положении 2 или 4.

Ранее было показано,<sup>159,160</sup> что взаимодействие четвертичных солей некоторых 2(4)-метилпроизводных гетероциклических оснований с иодидом 3-метилхиназолиния в пиридине приводит к трансформации хиназолинового бицикла с образованием 3-гетарилхинолинов с выходами до 63%.



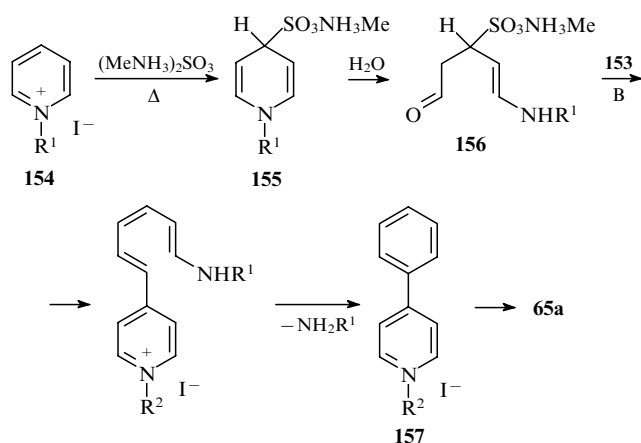
Оказалось, что этот подход может быть использован также для получения 4-арилпиридинов. Так, соли 4-метилпиридиния **153** реагируют с солями пиридиния **154** под действием водного раствора сульфита метиламмония при нагревании. В результате трансформации пиридинового цикла соли **154** образуется 4-фенилпиридин (**65a**) с выходами до 57%.<sup>161–163</sup>



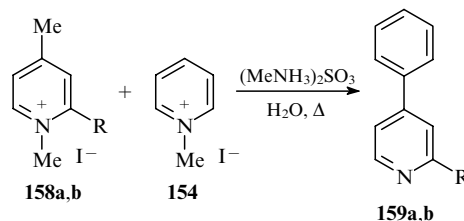
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>65a</b> , %
Me	Me	42
	Et	49
	Pr <sup>i</sup>	57
Et	Me	35
	Pr <sup>i</sup>	29


Реакция предположительно идет по следующему механизму (схема 8). Сульфит-ион, являясь «мягким» нуклеофилом, присоединяется предпочтительно по положению 4 соли пиридиния **154**, т.е. первичными продуктами реакции являются 1,4-дигидропиридины **155**. Нарушение ароматичности пиридинового цикла облегчает его гидролитическое раскрытие. Образовавшееся при этом производное глутаконового диальдегида **156** под действием основания конденсируется с активной метильной группой соли 4-метилпиридиния **153**. Последующее замыкание приводит к формированию бензольного цикла и образованию соответствующей четвертичной соли 4-фенилпиридиния **157**. На последней стадии в результате *N*-деалкилирования соединения **157** образуется 4-фенилпиридин (**65a**).

Схема 8



С использованием этого метода из смеси иодида 1,4-диметил-2-фенилпиридиния (**158a**) или 1,4,4'-триметил-2,2'-бипиридила (**158b**) с иодидом 1-метилпиридиния **154** ( $R^1 = \text{Me}$ ) с небольшим выходом получен 2,4-дифенилпиридин (**159a**) или 4-фенилбипиридил (**159b**).<sup>164</sup>

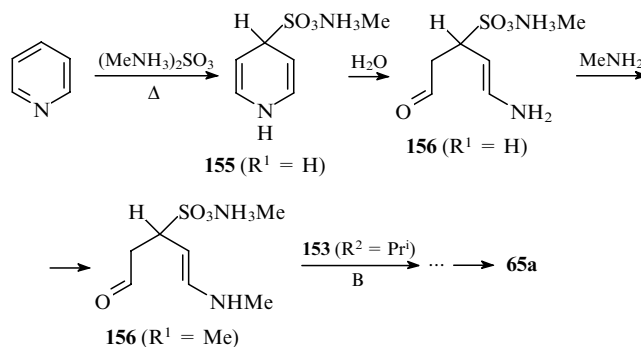


$R = \text{Ph}$  (**a**, 7%),  (**b**, 12%).

Низкий выход продуктов реакции, по-видимому, связан с наличием большого по объему заместителя в положении 2 солей **158a,b**, который благоприятствует протеканию конкурентной реакции *N*-деметилирования исходных соединений.

Данный метод позволяет проводить трансформацию цикла не только солей 1-алкилпиридиния **154**, но и самого пиридина (схема 9). Так, при длительном нагревании пиридина и соли 4-метилпиридиния **153** ( $R^2 = \text{Pr}^i$ ) с водным раствором сульфита метиламмония можно получить 4-фенилпиридин (**65a**) с выходом до 20%.<sup>162</sup>

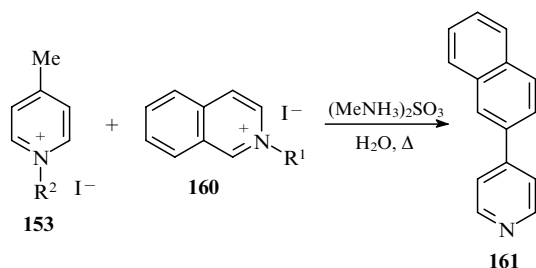
Схема 9



Если принять во внимание, что значительная часть пиридина возвращается из реакции в неизменном виде, то выход 4-фенилпиридина (**65a**) в пересчете на вступивший в реакцию пиридин существенно выше.

Движущей силой этого превращения пиридинового цикла является обмен аминокного остатка ( $R^1 = H$ ) на метиламинный ( $R^1 = Me$ ) в промежуточной нециклической структуре **156** под действием метиламина (см. схему 9). Интермедиат **156** ( $R^1 = Me$ ), по-видимому, затем конденсируется под действием основания с солью 4-метилпиридиния **153** ( $R^2 = Pr^i$ ) с последующим образованием 4-фенилпиридина (**65a**).

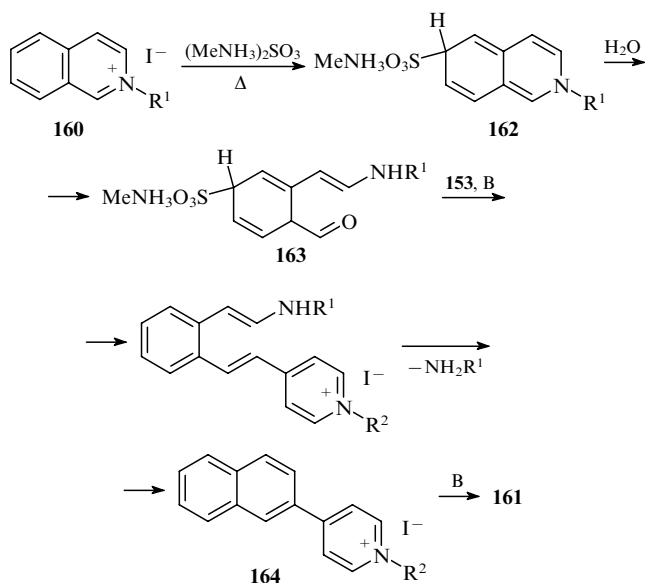
При взаимодействии солей 4-метилпиридиния **153** с солями изохинолина **160** происходит региоспецифичное введение 2-нафтильного остатка в пириidinный цикл по положению 4. В результате межмолекулярной трансформации изохинолинового бицикла с участием метильной группы соли **153** образуется 4-нафтилпиридин (**161**) с выходом до 62%. Эта реакция протекает под действием сульфита метиламмония в водной среде при нагревании.<sup>165, 166</sup>



$R^1$	$R^2$	Выход <b>161</b> , %
Me	Me	62
	Et	57
	$Pr^i$	52
Et	Me	54
	$Pr^i$	52
$Pr^i$	$Pr^i$	45

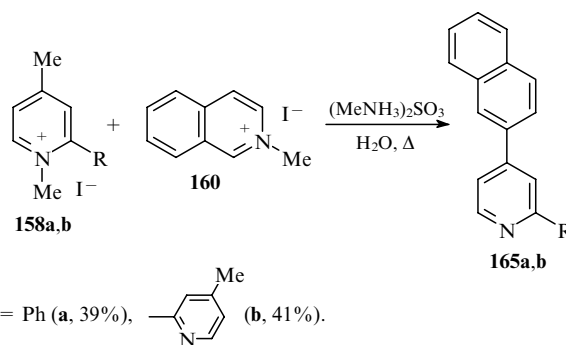
По-видимому, сульфит-ион присоединяется к соли изохинолина **160** по положению 6, что приводит к образованию в качестве интермедиата 2,6-дигидроизохинолина **162** (схема 10). Нарушение ароматичности изохинолинового бицикла облегчает его раскрытие. Образующийся при этом нециклический интермедиат **163** конденсируется под дей-

Схема 10



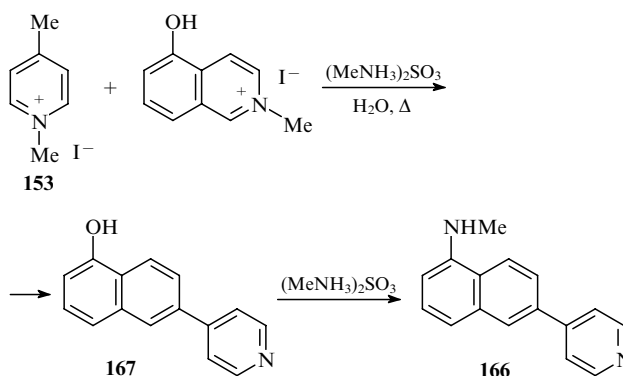
ствием основания с активной метильной группой соли 4-метилпиридиния **153**. Последующее электроциклическое замыкание приводит к формированию нафталинового остатка и образованию соответствующей четвертичной соли 4-нафтилпиридиния **164**. На последней стадии в результате *N*-деалкилирования образуется 4-нафтилпиридин (**161**).

При нагревании смеси иодида 1,4-диметил-2-фенилпиридиния (**158a**) или 1,4,4'-триметил-2,2'-бипиридила (**158b**) с иодидом 2-метилизохинолина **160** ( $R^1 = Me$ ) и сульфитом метиламмония был получен 4-нафтилпиридин (**165a**) или 4-нафтилбипиридил (**165b**).<sup>164</sup>



$R = Ph$  (a, 39%),  $-$  (b, 41%).

Введение донорной группы в бензольный цикл изохинолина затрудняет или даже полностью предотвращает присоединение сульфит-иона, что обуславливает значительное снижение выхода целевого продукта или его отсутствие. Так, выход нафтилпиридина **166**, образующегося при взаимодействии иодида 1,4-диметилпиридиния **153** ( $R = Me$ ) с иодидом 5-гидрокси-2-метилизохинолина, составляет всего 22%.<sup>166</sup>



Реакция протекает, по-видимому, в две стадии: на первой получается гидроксинафталинопиридин **167**, на второй происходит замена гидроксильной группы на метиламиногруппу по реакции Бухерера, которая, как известно, особенно легко протекает в ряду нафталинов.

Найденный метод позволяет осуществлять трансформацию не только 1-алкилизхинолинового цикла соли **160**, но и свободного изохинолина.<sup>166</sup> Например, при длительном нагревании изохинолина и соли 4-метилпиридиния **153** ( $R^2 = Me$ ) с водным раствором сульфита метиламмония можно получить 4-(2-нафтил)пиридин (**161**) с выходом до 48%. Движущей силой этой реакции может быть обмен  $NH_2$ -группы на  $NHMe$  в промежуточной нециклической структуре типа **163**, по аналогии со схемой 9.

При нагревании изохинолина и солей **158a,b** с водным раствором сульфита метиламмония можно получить 4-нафтилпиридин (**165a**) с выходом 3% и 4-нафтилбипиридил (**165b**) с выходом 22%.<sup>164</sup>

Установлено, что природа противоиона четвертичных солей гетероциклических оснований не влияет на эффективность протекания трансформаций пиридинового цикла.

Таким образом, на примере простейших производных пиридина, изохинолина и хиназолина показана перспективность использования новой реакции региоселективного арилирования и гетарилирования, в основе которой лежит трансформация гетероцикла, в химии гетероциклических соединений. Эта реакция служит простым и удобным методом синтеза 4-арил- и 4-нафтилпиридинов и позволяет получать целевые продукты из доступных веществ с высокой степенью чистоты и хорошими выходами. Пиридины, содержащие нафталиновый остаток, могут быть превращены в различные соединения, которые представляют интерес в качестве органических люминофоров, лигандов для получения флуоресцентных металлокомплексов и биологически активных соединений.

## V. Заключение

В настоящем обзоре литературные данные сгруппированы по методам синтеза и типам реакций. Подводя итоги, целесообразно кратко систематизировать представленный материал с точки зрения распространенности используемых методов. Из анализа библиографии настоящего обзора можно сделать вывод, что в настоящее время при всем многообразии подходов основной методологией получения 4-арил- и 4-гетарилпиридинов являются реакции сочетания и кросс-сочетания. Этот подход — наиболее универсальный, хотя и отличается довольно высокой стоимостью, токсичностью или труднодоступностью исходных реагентов и катализаторов. Остальные методы либо не позволяют получать монозамещенные 4-арилпиридины, либо имеют ограничения. Все описанные методы могут быть использованы для синтеза 4-арил- и 4-гетарилпроизводных пиридина. Число работ, посвященных синтезу 4-арилпиридинов, превосходит число работ по синтезу 4-гетарилпиридинов более чем в 2.5 раза. Наибольший интерес представляют работы, в которых описана новая методология синтеза 4-арилпиридинов, основанная на реакции трансформации цикла солей пиридина и изохинолина, которая позволяет получать монозамещенные пиридины с хорошими выходами из доступных веществ. Этот метод может стать в некоторых случаях перспективной альтернативой традиционным подходам к синтезу 4-(гет)арилпиридинов.

## Литература

1. Пат. 467983 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **31**, 8942 (1937)
2. O.Kohle, S.Ruile, M.Grätzel. *Inorg. Chem.*, **35**, 4779 (1996)
3. F.Neve, A.Crispini, S.Campagna. *Inorg. Chem.*, **36**, 6150 (1997)
4. N.H.Damrauer, J.K.McCusker. *J. Phys. Chem. A*, **103**, 8440 (1999)
5. J.Yuan, G.Wang, K.Majima, K.Matsumoto. *Anal. Chem.*, **73**, 1869 (2001)
6. F.Loiseau, C.Di Pietro, S.Serroni, S.Campagna, A.Licciardello, A.Manfredi, G.Pozzi, S.Quici. *Inorg. Chem.*, **40**, 6901 (2001)
7. T.Renouard, R.-A.Fallahpour, M.K.Nazeeruddin, R.Humphry-Baker, S.I.Gorelsky, A.B.P.Lever, M.Grätzel. *Inorg. Chem.*, **41**, 367 (2002)
8. O.Johansson, M.Borgström, R.Lomoth, M.Palmblad, J.Bergquist, L.Hammarström, L.Sun, B.Akermark. *Inorg. Chem.*, **42**, 2908 (2003)
9. V.Duprez, M.Biancardo, H.Spanggaard, F.C.Krebs. *Macromolecules*, **38**, 10436 (2005)
10. B.Song, G.Wang, M.Tan, J.Yuan. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 13442 (2006)
11. A.J.Wilkinson, H.Puschmann, J.A.K.Howard, C.E.Foster, J.A.G.Williams. *Inorg. Chem.*, **45**, 8685 (2006)
12. M.Polson, S.Fracasso, V.Bertolasi, M.Ravaglia, F.Scandola. *Inorg. Chem.*, **43**, 1950 (2004)
13. S.Bonnet, J.-P.Collin, N.Gruber, J.-P.Sauvage, E.R.Schofield. *Dalton Trans.*, 4654 (2003)
14. D.Jaganyi, D.Reddy, J.A.Gertenbach, A.Hofmann, R.van Eldik. *Dalton Trans.*, 299 (2004)
15. G.W.V.Cave, C.L.Raston. *J. Supramol. Chem.*, **2**, 317 (2002)
16. T.-a.Okamura, T.Iwamura, S.Seno, H.Yamamoto, N.Ueyama. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15972 (2004)
17. V.E.Marquez, J.R.Anacona, D.Loroño. *Polyhedron*, **23**, 1317 (2004)
18. Б.М.Красовицкий, Б.М.Болотин. *Органические люминофоры*. Химия, Москва, 1984
19. S.P.Stanforth. *Tetrahedron*, **54**, 263 (1998)
20. P.Karastatiris, J.A.Mikroyannidis, I.K.Spiliopoulos, M.Fakis, P.Persephonis. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 2214 (2004)
21. Пат. 11040359 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 202697w (1999)
22. WO PCT 03076549; *Chem. Abstr.*, **139**, 267724 (2003)
23. X.-C.Gao, H.Cao, C.-H.Huang, S.Umitani, G.-Q.Chen, P.Jiang. *Synth. Met.*, **99**, 127 (1999)
24. K.Okada, Y.-F.Wang, T.-M.Chen, M.Kitamura, T.Nakaya, H.Inoue. *J. Mater. Chem.*, **9**, 3023 (1999)
25. R.Moleski, E.Stathatos, V.Bekiari, P.Lianos. *Thin Solid Films*, **416**, 279 (2002)
26. S.O.Bachurin, S.E.Tkachenko, N.N.Lermontova. *Rev. Environ. Contamin. Toxicol.*, **122**, 1 (1991)
27. P.K.Arora, N.J.Riachi, G.C.Fiedler, M.P.Singh, F.Abdallah, S.I.Harik, L.M.Sayre. *Life Sci.*, **46**, 379 (1990)
28. S.O.Sablin, M.J.Krueger, V.L.Yankovskaya, S.E.Tkachenko, A.N.Razdolsky, S.O.Bachurin, R.R.Ramsay, T.P.Singer. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **11**, 33 (1996)
29. D.S.Cassarino, J.K.Parks, W.D.Parker Jr., J.P.Bennett Jr. *Biochim. Biophys. Acta*, **1453**, 49 (1999)
30. WO PCT 03088963; *Chem. Abstr.*, **139**, 350637 (2003)
31. WO PCT 02008232; *Chem. Abstr.*, **136**, 134681 (2002)
32. Пат. 6297375 США; *Chem. Abstr.*, **133**, 207811a (2001)
33. F.Manna, F.Chimenti, A.Bolasco, B.Bizzarri, W.Filippelli, A.Filippelli, L.Gagliardi. *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 245 (1999)
34. T.Hernandez-Quiroz, S.Hernandez-Ortega, M.Soriano-Garcia. *Anal. Sci.*, **14**, 637 (1998)
35. G.H.Ladouceur, J.H.Cook, E.M.Doherty, D.Giebel, W.R.Schoen. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4455 (2002)
36. G.H.Ladouceur, J.H.Cook, D.L.Hertzog, J.H.Jones, T.Hundertmark, M.Korpusik, T.G.Lease, J.N.Livingston, M.L.MacDougall, M.H.Osterhout, K.Phelan, R.H.Romero, W.R.Schoen, C.Shao, R.A.Smith. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3421 (2002)
37. R.A.Smith, D.L.Hertzog, M.H.Osterhout, G.H.Ladouceur, M.Korpusik, M.A.Bobko, J.H.Jones, K.Phelan, R.H.Romero, T.Hundertmark, M.L.MacDougall, J.N.Livingston, W.R.Schoen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1303 (2002)
38. Н.Мельников, Е.Новиков, В.Хаскин. *Химия и биологическая активность бипиридилов и их производных*. Химия, Москва, 1975
39. L.Summers. *The Bipyridinium Herbicides*. Academic Press, London, 1980
40. W.Yang, A.Y.Sun. *Neurochem. Res.*, **23**, 1387 (1998)
41. F.Kröhnke. *Synthesis*, 1 (1976)
42. G.D.Henry. *Tetrahedron*, **60**, 6043 (2004)
43. C.Chiu, Z.Tang, J.W.Ellingboe. *J. Combin. Chem.*, **1**, 73 (1999)
44. A.R.Katritzky, A.A.A.Abdel-Fattah, D.O.Tymoshenko, S.A.Essawy. *Synthesis*, 2114 (1999)

45. G.Jones. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 2.* (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees). Pergamon Press, New York, 1984. P. 395
46. A.R.Katritzki, A.F.Pozharskii. *Handbook of Heterocyclic Chemistry.* Pergamon Press, Amsterdam, 2000
47. A.Baeyer, J.Piccard. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **384**, 208 (1911)
48. A.T.Balaban, C.Toma. *Tetrahedron*, **22** (Suppl. 7), 1 (1966)
49. A.T.Balaban, A.Dinculescu, G.N.Dorofeenko, G.W.Fischer, A.V.Koblik, V.V.Mezheritskii, W.Schroth. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 2.* (Suppl.). (Ed. A.R.Katritzky). Academic Press, New York, 1982. P. 454
50. F.Robin-Le Guen, M.C.Senechal-Tocquer, D.Senechal, B.Caro. *J. Organomet. Chem.*, **545–546**, 357 (1997)
51. B.Garcia-Acosta, R.Martinez-Máñez, F.Sancenón, J.Soto, K.Rurack, M.Spieles, E.Garcia-Breijo, L.Gil. *Inorg. Chem.*, **46**, 3123 (2007)
52. Пат. 5441850 США; *Chem. Abstr.*, **123**, 325849k (1995)
53. Пат. 6004719 США; *Chem. Abstr.*, **132**, 57127v (1999)
54. J.-G.Liu, L.-F.Wang, H.-X.Yang, H.-S.Li, Y.-F.Li, L.Fan, S.-Y.Yang. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 1845 (2004)
55. F.S.Han, M.Higuchi, D.G.Kurth. *Org. Lett.*, **9**, 559 (2007)
56. G.W.V.Cave, C.L.Raston. *Chem. Commun.*, 2199 (2000)
57. A.Winter, A.M.J.van den Berg, R.Hoogenboom, G.Kickelbick, U.S.Schubert. *Synthesis*, 2873 (2006)
58. P.Wang, C.N.Moorefield, G.R.Newkome. *Org. Lett.*, **6**, 1197 (2004)
59. A.L.Marzinik, E.R.Felder. *J. Org. Chem.*, **63**, 723 (1998)
60. M.D.Bowman, M.M.Jacobson, H.E.Blackwell. *Org. Lett.*, **8**, 1645 (2006)
61. P.J.Harrington, D.Johnston, H.Moorlag, J.-W.Wong, L.M.Hodges, L.Harris, G.K.McEwen, B.Smallwood. *Org. Proc. Res. Dev.*, **10**, 1157 (2006)
62. A.Kumar, S.Koul, T.K.Razdan, K.K.Kapoor. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 837 (2006)
63. A.M.Chibiryaev, N.De Kimpe, A.V.Tkachev. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8011 (2000)
64. T.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2491 (2001)
65. S.Tu, B.Jiang, Y.Zhang, R.Jia, J.Zhang, C.Yao, F.Shi. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 355 (2007)
66. WO PCT 9616942; *Chem. Abstr.*, **125**, 142567p (1996)
67. M.Kimura, M.Sano, T.Muto, K.Hanabusa, H.Shirai. *Macromolecules*, **32**, 7951 (1999)
68. I.Eryazici, C.N.Moorefield, S.Durmus, G.R.Newkome. *J. Org. Chem.*, **71**, 1009 (2006)
69. V.Duprez, F.C.Krebs. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3785 (2006)
70. J.Husson, E.Migianu, M.Beley, G.Kirsch. *Synthesis*, 267 (2004)
71. M.F.Gordeev, D.V.Patel, J.Wu, E.M.Gordon. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4643 (1996)
72. WO PCT 9633972; *Chem. Abstr.*, **126**, 47111x (1997)
73. R.M.Shaker, F.F.Abdel-Latif. *J. Chem. Res. (S)*, 294 (1997)
74. N.M.Evdokimov, I.V.Magedov, A.S.Kireev, A.Kornienko. *Org. Lett.*, **8**, 899 (2006)
75. N.M.Evdokimov, A.S.Kireev, A.A.Yakovenko, M.Yu.Antipin, I.V.Magedov, A.Kornienko. *J. Org. Chem.*, **72**, 3443 (2007)
76. B.C.Ranu, R.Jana, S.Sowmiah. *J. Org. Chem.*, **72**, 3152 (2007)
77. A.K.Gupta, H.Ila, H.Junjappa. *Tetrahedron*, **46**, 2561 (1990)
78. A.T.Soldatenkov, K.B.Polyanskii, A.W.Temesgen, S.A.Soldatova, N.D.Sergeeva, N.M.Kolyadina, N.N.Lobanov. *Mendeleev Commun.*, **4**, 154 (2001)
79. R.A.Ahmed, M.M.Kandeel, M.S.Abbady, S.K.M.Youssef. *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 309 (2002)
80. B.Batanero, F.Barba. *J. Org. Chem.*, **67**, 2369 (2002)
81. A.D.Thomas, C.V.Asokan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2583 (2001)
82. A.D.Thomas, C.V.Asokan. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2273 (2002)
83. H.Chabane, O.Meth-Cohn, C.W.Rees, A.J.P.White, D.J.Williams. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6709 (2003)
84. P.Molina, A.Pastor, M.J.Vilaplana. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3773 (1993)
85. P.Molina, A.Pastor, M.J.Vilaplana. *J. Org. Chem.*, **61**, 8094 (1996)
86. R.Tanaka, A.Yuza, Y.Watai, D.Suzuki, Y.Takayama, F.Sato, H.Urabe. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 7774 (2005)
87. M.D.Pendleton, R.L.Beddoes, N.J.Andrew, M.Butters, J.A.Joule. *J. Chem. Res. (S)*, 86 (1997)
88. R.S.Varma, D.Kumar. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 21 (1999)
89. G.Sabitha, G.S.K.K.Reddy, C.S.Reddy, N.Fatima, J.S.Yadav. *Synthesis*, 1267 (2003)
90. M.M.Hashemi, Y.Ahmadibeni, H.Ghafuri. *Monatsh. Chem.*, **134**, 107 (2003)
91. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, A.K.Basak, G.Baishya, A.V.Narsaiah. *Synthesis*, 451 (2006)
92. J.-J.V.Eynde, A.Mayence, A.Maquestuetiau. *Tetrahedron*, **48**, 463 (1992)
93. A.Saini, S.Kumar, J.S.Sandhu. *Synth. Commun.*, **37**, 2317 (2007)
94. N.Nakamichi, Y.Kawashita, M.Hayashi. *Org. Lett.*, **4**, 3955 (2002)
95. X.Fang, Y.-C.Liu, C.Li. *J. Org. Chem.*, **72**, 8608 (2007)
96. T.Kanakahara, M.Holiahmat, S.Tamura. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2803 (1999)
97. S.Marchalin, B.Baumlová, P.Baran, H.Oulyadi, A.Daich. *J. Org. Chem.*, **71**, 9114 (2006)
98. M.-J.Shiao, K.-Y.Tarng. *Heterocycles*, **31**, 637 (1990)
99. M.-J.Shiao, L.-H.Shih, W.-L.Chia, T.-Y.Chau. *Heterocycles*, **32**, 2111 (1991)
100. E.Le Gall, C.Gosmini, J.-Y.Nédélec, J.Périchon. *Tetrahedron*, **57**, 1923 (2001)
101. Заявка 2000-295054 Япония; *Chem. Abstr.*, **136**, 294734 (2002)
102. Пат. 6303790 США; *Chem. Abstr.*, **135**, 5533s (2001)
103. A.T.Soldatenkov, K.B.Polyanskii, A.W.Temesgen, S.A.Soldatova, N.D.Sergeeva, N.M.Kolyadina, N.N.Lobanov. *Mendeleev Commun.*, 27 (2001)
104. А.Т.Солдатенков, А.В.Темесген, К.Б.Полянский, С.А.Солдатова, Н.М.Колядина, И.Н.Головцов, Н.Д.Сергеева. *Химия гетероцикл. соединений*, 552 (2003)
105. S.Mabic, N.Castagnoli. *J. Org. Chem.*, **61**, 309 (1996)
106. V.Martínez-Barrasa, A.G.de Viedma, C.Burgos, J.Alvarez-Builla. *Org. Lett.*, **2**, 3933 (2000)
107. M.Chahma, C.Combellas, A.Thiébaud. *J. Org. Chem.*, **60**, 8015 (1995)
108. W.M.Alberts, G.W.Canter, J.Reedijk. *Tetrahedron*, **51**, 3895 (1995)
109. A.Abbotto, S.Bradamante, A.Facchetti, G.A.Pagani. *J. Org. Chem.*, **62**, 5755 (1997)
110. C.J.Kelley, K.Ansu, W.Budisusetyo, A.Ghiorghis, Y.Qin, J.M.Kauffman. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 11 (2001)
111. V.Bonnet, F.Mongin, F.Trécourt, G.Quéguiner, P.Knochel. *Tetrahedron*, **58**, 4429 (2002)
112. S.Sengupta, M.Leite, D.Raslan. *J. Org. Chem.*, **57**, 4066 (1992)
113. J.A.Miller. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6991 (2001)
114. J.A.Miller, J.W.Dankwardt, J.M.Penney. *Synthesis*, 1643 (2003)
115. T.Sakamoto, Y.Kondo, N.Murata, H.Yamanaka. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5373 (1992)
116. E.Erdik. *Tetrahedron*, **48**, 9577 (1992).
117. T.Sakamoto, Y.Kondo, N.Murata, H.Yamanaka. *Tetrahedron*, **49**, 9713 (1993)
118. J.V.Mello, N.S.Finney. *Org. Lett.*, **3**, 4263 (2001)
119. J.Malm, P.Björk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2199 (1992)
120. T.Katoh, K.Ogawa, Y.Inagaki, R.Okazaki. *Tetrahedron*, **53**, 3557 (1997)
121. M.Fujita, H.Oka, K.Ogura. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5247 (1995)
122. B.Reinhardt, L.L.Brott, S.J.Claron, A.G.Dillard, J.C.Bhatt, R.Kannan, L.Yuan, G.S.He, P.N.Prasad. *Chem. Mater.*, **10**, 1863 (1998)
123. R.Crous, C.Dwyer, C.W.Holzappel. *Heterocycles*, **51**, 721 (1999)
124. Y.-S.Kim, S.-Y.Park, H.-J.Lee, M.-E.Suh, D.Schollmeyer, C.-O.Lee. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 1709 (2003)

125. Пат. 6444684 США; *Chem. Abstr.*, **139**, 374248 (2002)
126. S.Kotha, K.Lahiri, D.Kashinath. *Tetrahedron*, **58**, 9633 (2002)
127. M.Ishikura, T.Ohta, M.Terashima. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4755 (1985)
128. G.A.Morris, S.T.Nguyen. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2093 (2001).
129. H.Ephardt, P.Fromherz. *J. Phys. Chem.*, **97**, 4540 (1993)
130. M.Feuerstein, H.Doucet, M.Santelli. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5659 (2001)
131. A.L.Casalnuovo, J.C.Calabrese. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4324 (1990)
132. I.Fenger, K.Le Drian. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4287 (1998)
133. M.Feuerstein, H.Doucet, M.Santelli. *J. Organomet. Chem.*, **687**, 327 (2003)
134. O.Lohse, P.Thevenin, E.Waldvogel. *Synlett*, 45 (1999)
135. T.Tagata, M.Nishida. *J. Org. Chem.*, **68**, 9412 (2003)
136. F.Effenberger, J.M.Endtner, B.Miehlich, J.S.R.Münter, M.S.Vollmer. *Synthesis*, 1229 (2000)
137. WO PCT 04043458; *Chem. Abstr.*, **141**, 7138 (2004)
138. F.Marsais, J.-C.Rovera, A.Turck, A.Godard, G.QUEGUINER. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2611 (1990)
139. A.Godard, J.-C.Rovera, F.Marsais, N.Ple, G.QUEGUINER. *Tetrahedron*, **48**, 4123 (1992)
140. G.Chessa, L.Canovese, F.Visentin, C.Santo, R.Seraglia. *Tetrahedron*, **61**, 1755 (2005)
141. H.Kromann, F.A.Slok, T.N.Johansen, P.Krogsgaard-Larsen. *Tetrahedron*, **57**, 2195 (2001)
142. G.N.Boice, C.G.Savarin, J.A.Murry, K.Conrad, L.Matty, E.G.Corley, J.H.Smitrovich, D.Hughes. *Tetrahedron*, **60**, 11367 (2004)
143. S.Gamsey, A.Miller, M.M.Olmstead, C.M.Beavers, L.C.Hirayama, S.Pradhan, R.A.Wessling, B.Singram. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1278 (2007)
144. A.N.Khlobystov, M.T.Brett, A.J.Blake, N.R.Champness, P.M.W.Gill, D.P.O'Neill, S.J.Teat, C.Wilson, M.Schröder. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6753 (2003)
145. F.F.Wagner, D.L.Comins. *Org. Lett.*, **8**, 3549 (2006)
146. A.Bouillon, A.S.Voisin, A.Robic, J.-C.Lancelot, V.Collot, S.Rault. *J. Org. Chem.*, **68**, 10178 (2003)
147. F.Hoffmann-Emery, H.Hilpert, M.Scalone, P.Waldmeier. *J. Org. Chem.*, **71**, 2000 (2006)
148. Y.Fort, S.Becker, P.Caubere. *Tetrahedron*, **50**, 11893 (1994)
149. M.Parmentier, P.Gros, Y.Fort. *Tetrahedron*, **61**, 3261 (2005)
150. R.Nakajima, H.Iida, T.Hara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 636 (1990)
151. M.Kuroboshi, Y.Waki, H.Tanaka. *Synlett*, 637 (2002)
152. M.Kuroboshi, Y.Waki, H.Tanaka. *J. Org. Chem.*, **68**, 3938 (2003)
153. N.Robert, A.-L.Bonneau, C.Hoarau, F.Marsais. *Org. Lett.*, **8**, 6071 (2006)
154. E.J.Corey, Y.Tian. *Org. Lett.*, **7**, 5535 (2005)
155. M.L.Kantam, G.T.Venkanna, Ch.Sridhar, K.B.S.Kumar. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3897 (2006)
156. C.S.Cho, B.T.Kim, H.-J.Choi, T.-J.Kim, S.C.Shim. *Tetrahedron*, **59**, 7997 (2003)
157. J.J.Klappa, A.E.Rich, K.McNeill. *Org. Lett.*, **4**, 435 (2002)
158. C.Peifer, K.Kinkel, M.Abadleh, D.Schollmeyer, S.Laufer. *J. Med. Chem.*, **50**, 1213 (2007)
159. С.П.Громов, М.А.Разинкин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 549 (1994)
160. С.П.Громов, М.А.Разинкин, В.С.Драч, С.А.Сергеев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1210 (1998)
161. Пат. 2150466 РФ; *Бюл. изобрет.*, (16), 331 (2000)
162. S.P.Gromov, N.A.Kurchavov. *Eur. J. Org. Chem.*, 4123 (2002)
163. С.П.Громов, Н.А.Курчавов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1522 (2003)
164. С.П.Громов, М.В.Фомина, Н.А.Курчавов, Ю.Б.Гришина. *Журн. орг. химии*, **41**, 1712 (2005)
165. Пат. 2214401 РФ; *Бюл. изобрет.*, (29), 304 (2003)
166. С.П.Громов, М.В.Фомина. *Изв. АН. Сер. хим.*, 864 (2004)

## ADVANCES IN THE SYNTHESIS OF 4-ARYL- AND 4-HETARYLPYRIDINES

**S.P.Gromov, M.V.Fomina**

*Photochemistry Centre, Russian Academy of Sciences*

*7a, Ul. Novatorov, 119421 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)936-1255*

Data on the methods for the synthesis of 4-aryl- or 4-hetaryl-substituted pyridines developed in recent years are considered and generalised. Examples of practical use of 4-(het)arylpyridine derivatives are given.

Bibliography — 166 references.

*Received 6th February 2008*